

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616–006.6–7

© Давыдов М. И., Заридзе Д. Г., 2014

Михаил Иванович Давыдов¹, Давид Георгиевич Заридзе²

СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», главный внештатный онколог Министерства здравоохранения РФ (115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24²д.м.н., профессор, зам. директора, заведующий, отдел эпидемиологии и профилактики ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»**Адрес для переписки:** РФ, 115448 Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Заридзе Давид Георгиевич;**e-mail:** dgzaridze@crc.umos.ru

Цели скрининга в онкологии – раннее выявление бессимптомного рака и его лечение. Скрининг должен приводить к снижению смертности от той формы рака, для выявления которой он проводится. Оценивать эффективность скрининга на основании улучшения выживаемости нельзя. В результате рандомизированных исследований эффективными признаны скрининг рака шейки матки (цитологическое исследование и тестирование на ВПЧ), маммографический скрининг рака молочной железы, скрининг рака толстой кишки (копрологический тест на скрытую кровь и сигмоидоскопия), скрининг рака легкого (низкодозовая спиральная КТ, СКТ). Рентгенография (флюорография) грудной клетки и тестирование на простатоспецифический антиген не являются эффективными методами скрининга рака легкого и рака предстательной железы. Скрининг рекомендуется проводить в специализированных центрах, в которых работает высококвалифицированный персонал. На всех этапах скрининговой программы врачи, медицинский и технический персонал должны строго следовать разработанному регламенту (инструкции, методические рекомендации). Необходимо информировать участников скрининга о положительных и возможных отрицательных сторонах (осложнениях), которые могут возникнуть в результате уточняющей диагностики и лечения.

Ключевые слова: скрининг, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого.

Цели скрининга в онкологии – раннее активное выявление бессимптомного рака и его лечение. Необходимо четко отличать скрининг от ранней диагностики, т. е. выявления заболевания у пациентов, которые сами обратились за медицинской помощью и чаще всего имеют те или иные жалобы и симптомы. Скрининг не всегда эффективен. Это противоречит укоренившему среди врачей мнению, что любой скрининг должен дать положительный результат [1].

Для оценки эффективности скрининга необходимо проведение контролируемых исследований, желательно с рандомизацией. Об эффективности того или иного метода скрининга можно предварительно судить на основании результатов эмпирических исследований, а именно проспективных (когортных) и ретроспективных (методом случай–контроль). Снижение смертности от рака в регионе, в котором проводился скрининг, по сравнению с регионами, в которых скрининг не проводился, также может служить подтверждением эффективности скринингового теста. Однако для этого требуются длительное наблюдение за популяцией. Кроме того, необходимо исключить другие возможные причины снижения смертности.

Известно, что эффективность цитологического скрининга РШМ ретроспективно подтверждена на основании сравнения смертности от рака этого органа в Финляндии, где проводился массовый цитологический скрининг среди всего женского населения, и Норвегии, где организованной программы скрининга РШМ не было [2].

Скрининг должен привести к снижению смертности от той формы рака, для преклинического выявления которой он проводится. Промежуточными признаками эффективности метода являются

увеличение частоты выявления ранних форм и снижение частоты распространенных форм рака, а также повышение выживаемости. Оценивать эффективность скрининга только на основании повышения выживаемости нельзя. Выживаемость всегда выше у тех лиц, которым диагноз поставлен в результате скрининга, а не вследствие обращения к врачу из-за появления симптомов заболевания. Во-первых, продолжительность жизни пациента растет за счет увеличения периода между выявлением заболевания и смертью. Причем это увеличение происходит не в результате истинного удлинения жизни больного т. е. переноса летального исхода на несколько лет вперед, а в результате того, что скрининговый тест отодвигает точку отсчета выживаемости, т. е. время постановки диагноза, назад. В результате скрининга опухоль выявляется за 2–3 года до ее выявления в связи с появлением симптомов. Во-вторых, в скрининговые программы чаще попадают больные с менее агрессивными формами рака и, соответственно, с лучшей выживаемостью. Больные с быстро прогрессирующими формами рака чаще обращаются непосредственно к врачу в связи с ранним появлением симптомов. И, наконец, скрининг часто приводит к гипердиагностике, т. е. выявлению опухолей, которые в отсутствие скрининга никогда не проявляются клинически и, соответственно, такие пациенты имеют прекрасную выживаемость. Таким образом, повышение выживаемости может быть результатом систематических ошибок¹, связанных с перечисленными биологическими и клиническими особенностями злокачественных опухолей [1].

¹В англоязычной литературе эти систематические ошибки принято называть *lead time bias / length bias*.

Для планирования скрининговых программ необходимо учитывать следующие критерии целесообразности его проведения.

1. Планируемая для скрининга форма рака должна быть важной проблемой здравоохранения для страны или региона, в которой проводится скрининг, т. е. заболеваемость и смертность от нее должны быть высокими. Скрининг редких опухолей проводить не рекомендуется. Например, для России по этому критерию целесообразно проводить скрининг РЛ, РМЖ, рака желудка, толстой кишки, РШМ, РПЖ. В то же время целесообразность скрининга рака щитовидной железы сомнительна, так как заболеваемость и смертность от рака этого органа относительно низка.
2. Скрининг должен быть направлен на выявление образований, которые в отсутствие скрининга прогрессируют и дают метастазы и, соответственно, могут привести к смерти. Нецелесообразно проводить скрининг тех форм рака, которые, несмотря на активное выявление на доклинических стадиях и соответствующее лечение, прогрессируют, метастазируют и приводят к смерти больного. В то же время скрининг, направленный на выявление образований, которые в отсутствие скрининга никогда себя не проявляют и, соответственно, не могут быть причиной заболевания и смерти, являются лишней тратой времени и ресурсов, и, что самое главное, зачастую наносит вред здоровью человека.
3. Скрининговый тест должен иметь высокие чувствительность и специфичность. Чувствительность теста – это вероятность того, что у больного с искомой формой рака применяемый для скрининга тест будет положительным. Специфичность определяет вероятность того, что у лиц, не имеющих рака, тест будет отрицательным. Эффективность скрининга также зависит от того, насколько правильно используемый тест прогнозирует наличие или отсутствие искомого рака, что принято называть ПСТ. Эта способность указывает на вероятность того, что у человека с положительным тестом есть искомый рак. Положительная ПСТ должна с высокой вероятностью прогнозировать, что у человека с положительным тестом есть рак.
4. Чувствительность теста определяются процентом положительных результатов среди всех случаев рака с подтвержденным диагнозом. Специфичность теста – процент отрицательных ответов от числа случаев, при которых диагноз рака не был подтвержден. ПСТ рассчитывается как процент рака среди всех тест-положительных людей. При приемлемых показателях чувствительности и специфичности ПСТ выше для тех форм рака, при которых заболеваемость и смертность в популяции высоки. Чем ниже заболеваемость и смертность, тем ниже ПСТ, а значит – и эффективность скрининга.

5. Метод лечения выявленных при скрининге доклинических образований должен быть обоснован соответствующими клиническими исследованиями и общепризнан. Опыт показал, что тактика лечения выявленных при скрининге образований иногда чрезмерно радикальна и зачастую наносит ущерб здоровью человека.

Маммографический скрининг РМЖ

В литературе опубликованы результаты 8 популяционных РКИ по оценке эффективности маммографического скрининга РМЖ с длительностью наблюдения от 10 до 18 лет. Исследования проведены в США, Англии, Шотландии, Канаде, Швеции и Финляндии [2; 3].

В общей сложности во всех программах участвовали более 600 000 женщин, 50 % из которых ежегодно или 1 раз в 2 года проводилась маммография в двух проекциях, а в некоторых исследованиях и пальпация молочной железы.

На основании анализа РКИ можно сделать вывод, что маммографический скрининговое обследование женщин в возрасте 50–69 лет снижает смертность от РМЖ в группе скрининга по сравнению с контрольной группой на 25% (относительный риск, ОР = 0,75 при 95 %-ном ДИ 0,67÷0,85).

Снижение смертности на 19 % от РМЖ в результате маммографического скринингового обследования женщин в возрасте 40–49 лет происходит только через 10–12 лет после начала скрининговой программы, т. е. у женщин, которые достигают возраста 50 лет (ОР = 0,81 при 95 %-ном ДИ 0,65÷1,01). Чувствительность и специфичность маммографии увеличиваются с возрастом.

Эти показатели выше у женщин в возрасте 50–59 лет (84 и 91 %) и 60–69 лет (85 и 92 %), чем у женщин в возрасте 40–49 лет (77 и 89 %).

У женщин, которым маммография проводилась ежегодно, смертность от РМЖ была на 5 и 11 % ниже, чем в группе женщин, которым маммография проводилась 1 раз в 2 и 1 раз в 3 года соответственно. Математическое моделирование этих данных показало, что уменьшение интервала между маммографиями на 1 год приводит лишь к небольшому (5 %) снижению смертности [4].

Мета-анализ 7 РКИ, включавших данные о 500 000 женщин, которые получили приглашение принять участие в маммографическом скрининге РМЖ, показал снижение смертности на 25 % приглашенных на маммографию женщин. Среди женщин, которые фактически приняли участие в скрининге, смертность снизилась на 30–35 % [2].

Во всех цитируемых работах для скрининга использовались маммографы с аналоговым изображением. Однако последующие исследования с использованием цифровых маммографов подтвердили предыдущие результаты [3].

В популяциях, в которых проводится массовый маммографический скрининг, растет заболеваемость неинвазивной формой внутрипротокового рака *in situ* и за счет этого – общая заболеваемость РМЖ. До распространения маммографического скрининга в начале 1980-х гг. внутрипротоковый рак *in situ* встречался крайне редко и составлял не более 2 % всех случаев РМЖ [2].

В настоящее время около 20 % случаев РМЖ диагностируются на преинвазивной стадии [5]. Недавно появились данные, указывающие на то, что применение МРТ еще более увеличивает частоту выявления внутрипротокового рака *in situ* [6].

Сравнение динамики заболеваемости и смертности от РМЖ в группе, в которой проводился маммографический скрининг, с контрольной (маммографический скрининг не проводился), показало снижение смертности от РМЖ на 20 %, что в абсолютных цифрах соответствует 40 случаям предотвращенной смерти от РМЖ. В то же время в группе скрининга отмечено превышение заболеваемости на 19 %, что в абсолютных цифрах соответствует 129 случаям гипердиагностики РМЖ. Абсолютные цифры рассчитаны для 10 000 женщин, в возрасте 50–69 лет, которые участвовали в маммографическом скрининге в течение 20 лет [7].

По данным разных авторов, доля гипердиагностики, т. е. случаев, когда гистологически подтвержденный РМЖ оказывается клинически незначимым, значительно варьирует и зависит от длительности наблюдения за участниками скрининга. В исследованиях, в которых популяция женщин наблюдалась менее 10 лет, частота гипердиагностики составила 20–30 %. В то же время в результате длительного наблюдения число случаев гипердиагностики сокращается до 10% и менее. R. Smith et al. [8] объясняют этот феномен тем, что в группе скрининга маммография выявляет как клинически значимые, так и латентные, клинически незначимые опухоли. Последние, по мнению некоторых исследователей, в отсутствие скрининга никогда не проявились бы клинически или, по мнению других, проявились бы через годы, а то и через десятки лет, в зависимости от длины периода латентности РМЖ. В то же время заболеваемость РМЖ в контрольной группе определяют исключительно клинически проявляющиеся опухоли. За счет этого заболеваемость в группе скрининга (латентные + клинически проявляющиеся) выше, чем в контрольной. Однако со временем заболеваемость в контрольной группе постепенно догоняет заболеваемость в группе скрининга. В ней по-прежнему продолжают выявлять опухоли на основании клинических проявлений, включая те, которые были бы обнаружены раньше, если бы в этой группе проводился скрининг. В опытной же группе в результате скрининга образовался "дефицит" РМЖ, так как часть из них выявлена на латентной стадии. Из анализа следует, что со временем (возможно, через 10–20 лет) эти латентные опухоли или, по крайней мере, некоторые из них, начнут прогрессировать.

Несмотря на то, что приведенный анализ, казалось бы, снимает проблему «гипердиагностики» РМЖ, возникают новые проблемы как медицинско-го, так и этического характера.

Является ли обнаружение и лечение РМЖ на латентной стадии благом для женщины, даже если учесть, что через определенный промежуток времени, который может исчисляться годами, а иногда и десятками лет, этот рак начнет прогрессировать? На данном этапе наших знаний простой ответ на этот вопрос дать невозможно.

Однако очевидно, что гипердиагностика часто приводит к ненужным, иногда чрезмерным вмешательствам. Кроме того, она является источником неоправданно позитивной статистики 5-летней выживаемости больных РМЖ, выявленных на скрининге у значительной части которых, фактически, не было злокачественной опухоли.

К сожалению, в настоящее время в нашем арсенале нет методов, позволяющих прогнозировать клиническое течение, так называемых клинически незначимых раков. Однако об этой проблеме должны знать врачи, которые участвуют в скри-

нинге, последующем обследовании и лечении больных, у которых выявлен рак.

Качество маммографии зависит от технического состояния оборудования и от подготовки специалистов – медицинских физиков, рентгено-техников, рентгенологов. Контролю качества маммографии посвящены многие руководства [3], и этот предмет требует отдельного детального обсуждения. Однако необходимо подчеркнуть, что качество изображения не должно достигаться за счет увеличения дозы облучения. Поглощенная доза для молочной железы при одном исследовании в одной проекции должна составлять 2,0 МГр или, по крайней мере, не превышать 2,5 МГр. Чувствительность к канцерогенному эффекту облучения выше у женщин моложе 50 лет.

Поэтому интервалы между маммографиями у молодых женщин должны быть максимальными, т. е. не менее 3 лет. Необходимо подчеркнуть, что хорошее, или как минимум, приемлемое техническое состояние маммографов может быть достигнуто только в результате постоянного, а по некоторым параметрам – ежедневного – контроля оборудования службой медицинской физики [3].

Маммография должна проводиться в 2 проекциях: краниокаудальной и медиолатеральной. Квалификация рентгенолога, проводящего исследование, является ключевым фактором для эффективности скрининга. Исследования показали, что результаты оценки маммограмм варьируют даже среди опытных рентгенологов. Квалификация рентгенолога должна подтверждаться на основании соответствия его рентгенологических заключений данным последующего обследования, включая цитологическое и гистологическое исследования.

Маммографический скрининг может быть эффективен только при соблюдении всех требований по контролю его качества. Этому вопросу посвящены десятки руководств, методических рекомендаций, которые публикуются во всех странах, имеющих опыт проведения популяционного маммографического скрининга. К сожалению, в России нет ни опыта маммографического скрининга, ни такого руководства.

Данные РКИ и опыт их применения на практике легли в основу рекомендаций по маммографическому скринингу. Следуя рекомендациям Европейской Комиссии в большинстве стран Европы, организованный массовый популяционный скрининг РМЖ проводится среди женщин 50–59 лет с интервалом 2 года [3]. Специальная комиссия США по профилактике также рекомендует проводить маммографическое скрининговое обследование женщин в возрасте 50–69 лет 1 раз в 2 года [9]. Рекомендации Американского противоракового общества несколько отличаются от предыдущих: проводить маммографическое скрининговое обследование женщин ежегодно, начиная с 40 лет [10]. Маммографический скрининг, как собственно и все остальные методы популяционного скрининга, следует проводить в специализированных учреждениях, в специальных скрининговых центрах, специалистами, квалифицированными в области скрининга.

Скрининг рака толстой кишки

Цель скрининга РТК – выявление аденоматозных полипов и РТК на ранней стадии развития, и, соответственно, снижение заболеваемости и смертности от РТК. Снижение заболеваемости РТК в результате скрининга достигается благодаря выявлению аденоматозных полипов, из которых раз-

вивается более 80 % рака. Вероятность малигнизации аденоматозного полипа зависит от его размера. В связи с этим удалению подлежат аденоматозные полипы диаметром более 10 мм.

Для скрининга РТК применяются следующие методы: тест на скрытую кровь (gFOBT – проба с гваяковой смолой или iFOBT – иммунохимический тест), сигмоидоскопия, колоноскопия и виртуальная колоноскопия.

Тест на скрытую кровь

Эффективность скрининга с помощью теста на скрытую кровь (gFOBT) с последующей колоноскопией или сигмоидоскопией при положительных результатах подтверждена в нескольких РКИ.

Одно из первых исследований по оценке эффективности скрининга с использованием теста на скрытую кровь проведено в городе Ноттингем (Англия) в 1981–1991 гг. Оно включало около 153 000 человек в возрасте 45–74 лет. Участникам исследования, входившим в опытную группу ($n = 75\,000$), по протоколу тестирование на скрытую кровь должно было проводиться один раз в 2 года. Однако фактически тестирование удалось провести только 60 % (45 000) лиц, входящих в группу скрининга. Из них у 38 % (28 700) тестирование проведено один раз в 2 года. Участники исследования наблюдались до 1995 г., т. е. 4,5–14,5 года или в среднем 8 лет. Наблюдение не выявило различий по заболеваемости РТК между группой скрининга и контрольной группой, хотя в опытной группе частота развития опухолей на I стадии была выше, чем в контрольной группе (28 и 11 % соответственно). Смертность от РТК в группе скрининга была достоверно ниже на 15 %, чем контрольной группе ($OR = 0,85$ при 95 %-ном ДИ $0,74 \div 0,98$; $p = 0,026$) [11]

В исследовании, проведенном в Дании, 68 000 человек были рандомизированы в контрольную и опытную группы. Участникам последней группы в течение 10 лет раз в 2 года проводилось тестирование на скрытую кровь. Через 19 лет смертность от РТК снизилась в опытной группе на 18 % ($OR = 0,83$ при 95 %-ном ДИ $0,68 \div 0,99$; $p = 0,03$; 11).

Исследования в Миннесоте с участием 46 551 человек показало, что ежегодное тестирование на скрытую кровь снижает смертность от РТК на 33 %. В группе, в которой скрининг проводился раз в 2 года, смертность снизилась на 21 %. Длительное наблюдение (18 лет) выявило также снижение заболеваемости на 20 и 17% в группах, в которых скрининг проводился ежегодно и раз в 2 года соответственно. Необходимо отметить, что для подтверждения диагноза 80 % больных, у которых тест оказался положительным, подверглись колоноскопии, сигмоидоскопии или рентгенографии с двойным контрастированием [12].

Наблюдение за участниками этого исследования в течение 30 лет подтвердило предыдущие результаты. За 30 лет умерли 33 020 (70 %) участников исследования, из них 732 – от РТК. Число умерших от РТК составило 1,8 % в группе, в которой скрининг проводился ежегодно; 2,2 % – в группе, в которой скрининг проводился раз в 2 года и 2,7 % – в контрольной группе. Таким образом, смертность в когорте, в которой тестирование на скрытую кровь проводилось раз в 2 года, снизилась на 32 % ($OR = 0,68$ при 95 %-ном ДИ $0,56 \div 0,82$) и на 44% – в когорте, в которой тестирование проводилось ежегодно. Снижение смертности [13] было более выражено среди мужчин, чем среди женщин ($p = 0,04$).

Суммарный анализ исследований, посвященных оценке эффективности пероксидазного теста показал, что скрининг раз в 2 года или ежегодно снижает смертность от РТК на 15–40 %. Тест на скрытую кровь положителен в среднем у 1–5 % людей, из них у 2–10 % выявляется рак, а у 20–30 % – аденоматозные полипы толстой кишки.

Применение иммунохимического (iFOBT) теста значительно улучшает результаты скрининга. Кроме того, иммунохимический тест не реагирует на чужеродный гемоглобин, который поступает в организм с пищей, а также на «переваренный» гемоглобин, т. е. гемоглобин, источником которого является кровотечение в верхних дыхательных и пищеварительных путях. Чувствительность iFOBT для диагностики рака выше (61–91 %), чем стандартного (Hemoccult II) gFOBT (25–38 %). Специфичность iFOBT по данным разных авторов варьирует от 91 до 98 % и практически слегка ниже, чем специфичность пероксидазных тестов (98–99 %). Чувствительность iFOBT (HemeSelect) для диагностики аденоматозных полипов $\varnothing > 10$ мм в 2 раза выше, чем чувствительность Hemoccult II. В целом [11] чувствительность тестов iFOBT для диагностики больших полипов выше (27–67 % по данным разных авторов), чем чувствительность тестов gFOBT (16–31 %).

Сигмоидоскопия

В $2/3$ всех случаев РТК локализуется в сигмовидной и прямой кишке. Поэтому выявление и удаление полипов и локализованных форм рака в этих отделах толстой кишки, по определению, должны привести к снижению как смертности, так и заболеваемости. Результаты эмпирических исследований дали обнадеживающие результаты. Два исследования методом случай–контроль показали, что риск смерти от рака дистального отдела ободочной и прямой кишки статистически значимо достоверно снижен (на 70–80 %) у лиц, которым проведена 1 сигмоидоскопия и более [14]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Юте, показано статистически достоверное (на 44–47 %) снижение смертности от РТК среди населения, которому проводился сигмоидоскопический скрининг [15]. Необходимо отметить, что выявление аденоматозного полипа или рака в сигмовидной или прямой кишке служило показанием к колоноскопии.

В 2010 г. опубликованы результаты первого РКИ по оценке эффективности сигмоидоскопии для скрининга РТК [16]. В группе скрининга, т. е. группе, участникам которой была проведена сигмоидоскопия, было 40 674 человека, в контрольной – 113 000. Лица, у которых были обнаружены аденома или рак, локализованные в дистальных отделах толстой кишки, рассматривались как имеющие повышенный риск развития проксимального рака, в связи с чем им проводилась колоноскопия. В результате 11-летнего наблюдения заболеваемость РТК в группе скрининга снизилась на 33 % ($OR = 0,67$ при 95 %-ном ДИ $0,60 \div 0,76$), смертность – на 43 % ($OR = 0,57$ при 95 %-ном ДИ $0,45 \div 0,72$). Заболеваемость раком дистальных отделов, т. е. сигмовидной и прямой кишки, снизилась на 50 % (при 95 %-ном ДИ $0,42 \div 0,59$). Однако скрининг не повлиял на заболеваемость и смертность от рака проксимальных отделов толстой кишки. Авторы исследования пришли к заключению, что сигмоидоскопия – эффективный метод скрининга РТК и что ее достаточно проводить раз в жизни в возрасте 55–64 лет.

Еще два РКИ подтвердили эффективность одной сигмоидоскопии в жизни в возрасте 55–60 лет [17; 18]. Рандомизированное исследование, проведенное в Италии, показало, что одна сигмоидоскопия в течение жизни в возрасте 55–64 лет статистически достоверно снижает заболеваемость и смертность от РТК. Когорта участников исследования (34 272 человека) наблюдалась в среднем 11 лет. Заболеваемость РТК составила 144 и 176 на 100 000 человеко-лет в группе скрининга и контрольной группе соответственно (ОР = 0,69 при 95 %-ном ДИ 0,56–0,86). Смертность от РТК в группе скрининга и контрольной была 35 и 44 на 100 000 человеко-лет соответственно (ОР = 0,62 при 95 %-ном ДИ 0,40–0,96). Таким образом, одно сигмоидоскопическое исследование в возрасте 55–64 лет снижает на 31 % заболеваемость и на 38 % смертность от РТК [17].

В проведенном в США рандомизированном исследовании PLCO участвовали 154 900 мужчин и женщин в возрасте 55–74 лет. Участникам группы скрининга планировалось проведение сигмоидоскопии в начале исследования, через 3 и 5 лет. Однако фактически только 83,5 % участников этой группы была выполнена сигмоидоскопия в начале исследования, а 54 % – сигмоидоскопия проведена повторно через 3 и 5 лет. Наблюдение за участниками исследования в течение в среднем 11,5 года показало снижение заболеваемости в группе скрининга на 21 % (ОР = 0,794 при 95 %-ном ДИ 0,72–0,85; $p < 0,001$). В группе скрининга отмечено снижение заболеваемости как дистальным (ОР = 0,71 при 95 %-ном ДИ от 0,64 до 0,80; $p < 0,001$), так и проксимальным РТК (ОР = 0,86 при 95 %-ном ДИ 0,76–0,97; $p = 0,01$). Смертность от РТК в группе скрининга также была на 26% статистически достоверно ниже, чем контрольной группе (ОР = 0,74 при 95% ДИ от 0,63 до 0,87; $p < 0,001$). Снижение смертности от дистального рака, т. е. рака сигмовидной и прямой кишки была ниже на 50 % (ОР = 0,50 при 95 %-ном ДИ 0,38–0,64; $p < 0,001$). Различий по смертности от рака проксимального отдела между группами скрининга и контрольной не было [18].

Таким образом, есть основания рекомендовать проведение массового, организованного скрининга РТК с использованием сигмоидоскопии. Естественно, перед его внедрением необходимы подготовка кадров и проведение пилотных популяционных исследований на ограниченных территориях с небольшим населением.

Колоноскопия

В США и других западных странах растет смертность от рака проксимальных отделов толстой кишки, в то время как заболеваемость и смертность от рака дистальных отделов толстой кишки снижается [19]. Скорее всего, это частично связано с неэффективностью скрининга для рака проксимальных отделов толстой кишки. Данные РКИ о влиянии колоноскопии на заболеваемость и смертность от рака проксимальных отделов толстой кишки нет, но по результатам некоторых эмпирических исследований можно заключить, что колоноскопия не снижает риск развития заболевания и смерти от рака проксимальных отделов толстой кишки [15; 20]. В проанализированных выше РКИ колоноскопия проводилась только в случае положительного результата сигмоидоскопии: в английском исследовании – у 5 %, в итальянском – у 8 %, в США – у 22 % участников группы скри-

нинга [16–18]. Соответственно только в американском исследовании обнаружено статистически достоверное снижение заболеваемости (но не смертности) от рака проксимального отдела [18].

Массовое применения колоноскопии не может быть рекомендовано как метод скрининга рака, в первую очередь, в связи с отсутствием влияния на смертность от рака проксимального отдела толстой кишки, а также с возможными осложнениями [21]. Частота перфорации даже в опытных руках составляет 4 случая на 10 000 исследований. Однако в некоторых европейских странах, например в Германии, колоноскопический метод рекомендован для скрининга. В США рекомендуется проводить колоноскопию один раз в 10 лет в возрасте 55–64 лет.

Виртуальная колоноскопия или колонография

Метод позволяет изучать компьютерное изображение просвета и слизистой оболочки толстой кишки, полученного с помощью КТ или МРТ. Чувствительность этого метода в значительной степени зависит от размера новообразования в толстой кишке. Чувствительность колонографии сравнима с таковой колоноскопии и равна 92 % при полипах \varnothing более 10 мм, 78 % – при полипах размером 5–9 мм и 67 % при размерах полипа не более 5 мм. Специфичность метода также зависит от размера новообразования и равна 90 % при аденомах \varnothing 10 мм и более [17].

Скрининг рака шейки матки

Скрининг РШМ направлен на выявления не только ранних форм рака, но и, в первую очередь, предраковых изменений, в частности – интраэпителиальных неоплазий (CIN I, II и III) различной степени дисплазии и интраэпителиального рака *in situ*. Прогрессирования интраэпителиальной неоплазии в рак – медленный процесс. Обычно он длится более 10 лет. Особенностью скрининга РШМ является тот факт, что его эффективность определяется снижением заболеваемости и смертности, а не только смертности. Наиболее широко используемым типом скрининга РШМ является цитологический (в зарубежной литературе – тест по Папаниколау, *Pap smear*), который получил распространение в 1960-х гг. Его эффективность подтверждена в результате длительного наблюдения за динамикой заболеваемости и смертности в скандинавских странах [22].

Массовый, наиболее хорошо организованный и регулярный скрининг РШМ в этом регионе проводился в Исландии, Швеции и Финляндии.

В этих странах за 20 лет произошло значительное снижение заболеваемости и смертности от РШМ. В Норвегии, в которой не было организованного скрининга, за этот период снижение заболеваемости и смертности от РШМ оказалось незначительным.

Показано, что эффективность скрининга РШМ зависит от многих параметров, в первую очередь – от степени охвата женского населения, от возраста женщин, вовлеченных в скрининговую программу, и длительности интервала между скрининговыми тестами. Например, в Исландии цитологическим скринингом РШМ было охвачено 80 % женщин в возрасте 25–69 лет, что привело к снижению смертности на 100; 77; 66 и 66% в возрастных группах 30–39; 40–49; 50–59; 60–69 лет соответственно. В Финляндии в скрининге приняли участия 75 % всех женщин в возрасте 30–55 лет,

что также привело к значительному снижению смертности от РШМ [22].

На эффективность скрининга влияет длительность интервала между скрининговыми тестами. Исследования показали, что оптимальными являются интервалы 3–5 лет. Скрининговое обследование женщин в возрасте 25–64 лет с интервалом 5 лет приводит к снижению смертности на 84 %, с интервалом 3 года – на 91 %, а ежегодный скрининг – на 93 %.

Эффективность цитологического скрининга РШМ получила подтверждение в исследованиях методом "случай–контроль" и когортных. Риск развития инвазивного рака в 5–10 раз выше у женщин, которые никогда не участвовали в скрининге. Риск также зависит от времени, прошедшего после последнего скринингового теста.

Однако по сравнению с ежегодным скринингом скрининг каждые 3 года не влияет на риск развития инвазивного рака [22].

В результате разработки новых технологий для выявления ДНК ВПЧ появилась возможность использования этих технологий для скрининга РШМ. В разных программах тестирование на ВПЧ используется в совокупности с цитологическим исследованием в различной последовательности или самостоятельно с последующим генотипированием либо без него.

ПЦР позволяет выявлять ДНК ВПЧ в более 90 % рака и 75–85 % CIN с выраженной дисплазией. Исследование с участием 2009 женщин, проведенное в Англии, показало, что 44 % CIN с дисплазией II–III степени, которые не были диагностированы цитологически, выявлены при ПЦР-диагностике ДНК ВПЧ 16; 18; 31 и 33 типов. Еще у 22 % ВПЧ-положительных женщин обнаружена CIN со слабо выраженной дисплазией. Однако у 25 % больных CIN с дисплазией II–III степени результаты ПЦР-тестирования на ДНК ВПЧ были отрицательными [23].

J. Cox et al. [24] провели анализ эффективности различных стратегий скрининга РШМ и пришли к следующим результатам: наиболее чувствительным методом скрининга РШМ является тестирование на ВПЧ с помощью тест-системы, которая включает 14 типов ВПЧ высокого риска. В результате такого тестирования выявлено 86 % всех CIN_{II} и 90 % всех CIN_{III}. Однако доля ложноположительных результатов при этом методе тестирования также высока (почти 40 %). Тестирование на ВПЧ после цитологического исследования и только цитологическое исследования имели примерно одинаковую низкую чувствительность. В результате применения первого метода (тестирования на ВПЧ после цитологии) выявлено 51 и 56 % CIN_{II} и CIN_{III} соответственно, а в результате применения второго метода скрининга (только цитологического исследования) – 53 и 58% соответственно.

По мнению большинства авторов разработка тестов с высокой чувствительностью и специфичностью является нецелесообразной целью. Чувствительность тестов на ВПЧ очень высока. Однако, к сожалению, специфичность значительно ниже, т. е. высок процент ложноположительных результатов. Кроме того, специфичность теста снижается с ростом чувствительности. Поэтому наиболее эффективным является метод с достаточно высокой чувствительностью, который, однако, не приводит к необоснованным дополнительным вмешательствам, в частности, к кольпоскопии. Решение о выборе метода или комбинации методов скрининга РШМ должно приниматься на основании знаний об

эффективности той или иной стратегии и в зависимости от наличия ресурсов для его проведения.

ВОЗ [22] рекомендует проводить цитологический скрининг у женщин в возрасте от 25–30 до 60–65 лет с интервалами 3–5 лет. В странах Европейского союза скрининговое обследование РШМ женщин в возрасте от 20 до 65 лет проводится с интервалом 3–5 лет [23].

В США цитологический скрининг рекомендуется проводить в возрасте 21–65 лет (или через 3 года после начала половой жизни) с интервалами 3 года. В возрасте 30–65 лет кроме цитологического исследования 1 раз в 5 лет рекомендуют тестирование на инфицированность ВПЧ. Пятилетний интервал между тестированием на ВПЧ обоснован его высокой чувствительностью. Опыт показывает, что инфицированность ВПЧ может быть транзиторной. В связи с этим анализ на ВПЧ рекомендуется повторить через 12 мес и в случае, если тест будет положительным, провести генотипирование для верификации типа ВПЧ. Если генотипирование выявит наличие инфекции ВПЧ16 и ВПЧ18, рекомендуется направлять женщину на дальнейшие диагностические и лечебные процедуры [24; 25].

Методике проведения скрининга РШМ посвящены многие сотни (если не тысячи) исследований, а также руководства и рекомендации по контролю его качества [22; 23; 25; 26]. Размер и формат данной статьи не позволяют детально проанализировать все методические нюансы организации скрининга. Необходимо отметить, что первостепенное значение имеет квалификация медицинского персонала, участвующего в скрининговой программе. От профессионализма акушера-гинеколога или акушерки зависит качество мазка. Не последнюю роль играет оснащенность смотрового кабинета, включая специальный инструментарий для взятия мазка. Мазки (цитологические препараты), которые не соответствуют определенным критериям, считаются непригодными для исследования. В частности, для цитологического исследования мазок должен содержать 8 000–10 000 хорошо определяемых клеток плоского эпителия. Значительная доля ложноотрицательных результатов является следствием плохого качества цитологического препарата. Внедрение жидкостной цитологии, которая используется во многих странах, значительно улучшило качество цитологических мазков, а соответственно, и качество цитологической диагностики. Однако внедрение этого метода не отменяет необходимости подготовки кадров медицинского персонала, участвующих в скрининге, включая акушеров-гинекологов, цитологов, патологов, молекулярных биологов и представителей других профессий [23].

Скрининг рака легкого

Для скрининга РЛ использовались следующие методы: РГГК и ЦИМ [27; 29; 30]. Эти методы были апробированы в РКИ и оказались неэффективными. Показано, что их применение не снижает смертность от РЛ. В настоящее время проводится апробация метода НДСКТ. Большие надежды возлагаются также на выявление ранних молекулярных маркеров РЛ.

В исследовании в Чехии были включены 6364 человека, которым до рандомизации были проведены РГГК и ЦИМ. После этого участники исследования были рандомизированы на 2 группы: в 1-й в течение 3 лет 2 раза в год проводилось РГГК и ЦИМ, во 2-й проводилось аналогичное обследо-

вание только в конце трехлетнего срока наблюдения. После 3 лет члены обеих групп ежегодно проходили рентгенологическое обследование. В течение первых 3 лет наблюдения заболеваемость РЛ была на 33 % выше в опытной группе, чем контрольной ($p < 0,05$). В опытной группе РЛ выявлялась на более ранней стадии, и пятилетняя выживаемость также была выше. Однако анализ смертности от РЛ показал, что смертность в группе скрининга не отличалась от таковой в опытной, как в первые 3 года, так и после 15 лет наблюдения [27].

Исследование, проведенное в клинике Мейо², в котором участвовали 9200 курильщика, также не подтвердило эффективности этих методов для скрининга РЛ. Перед началом исследования и до рандомизации всем участникам были проведены РГГК и ЦИМ. В ходе исследования в течение 6 лет участникам опытной группы каждые 4 мес проводились РГГК и ЦИМ. В последующие 5 лет членам опытной группы было рекомендовано проходить РГГЛ и ЦИМ 1 раз в год. В результате в опытной группе выявлено 143, а в контрольной – 87 случаев РЛ. Пятилетняя выживаемость больных, выявленных в опытной группе, также была выше (33 %), чем в контрольной (15 %). Однако, к сожалению, смертность от РЛ в обеих группах была одинаковой: 3,2 и 3,0 на 1000 человек соответственно. Авторы заключили, что «избыток» РЛ в опытной группе по сравнению с контрольной можно объяснить превалированием клинически «доброкачественных» или клинически «незначимых» форм опухолей, которые в отсутствие скрининга никогда бы не были диагностированы и клинически никак себя не проявили [28].

РКИ, проведенные в США относительно недавно, подтвердили результаты двадцатилетней давности [29]. В исследовании участвовали 154 901 человек в возрасте 55–74 лет. В опытной группе, в которую входили 77 445 человек, в течение 4 лет проводилась ежегодная РГГК. Контрольная группа, которая включала 77 456 человек, находилась под обычным наблюдением. Наблюдение продолжалось 13 лет, в течение которых в опытной группе заболеваемость РЛ составила 20 на 10 000 человеко-лет, а в контрольной – 19 на 10 000 человеко-лет ($OR=1,05$ при 95 %-ном ДИ 0,98–1,12). От РЛ в группе, в которой проводилась ежегодная РГГК, умерли 1213 человек, а в контрольной – 1230, т. е. различий по смертности между опытной группой и контрольной не обнаружено ($OR=0,99$ при 95 % ДИ 0,87–1,12), что еще раз подтверждает неэффективность РГГК для скрининга РЛ [29].

В своем аналитическом обзоре и мета-анализе P. Vach et al. [30] отмечают, что в результате скрининга РЛ с РГГК растет частота выявления ранних форм РЛ (I стадия), что приводит к росту общей частоты выявления патологии. Однако такая динамика не сопровождается снижением количества опухолей, диагностированных на поздних стадиях и снижением смертности.

РГГК неэффективна и для раннего выявления туберкулеза легких. РГГК-скрининг туберкулеза легких может быть эффективным, только если его проводить ежедневно или, по крайней мере, раз в неделю. Соответственно РГГК не может быть

проведена у пациентов в отсутствие симптомов [31–33].

Флюорография и РГГК повышают риск развития РЛ. Эпидемиологическое исследование, проведенное под эгидой МАИР в России и в странах бывшего социалистического лагеря, в которых, как и в СССР, здоровому работающему населению ежегодно проводилось флюорография грудной клетки, показало, что риск развития РЛ увеличивается с ростом количества флюорографий. Так, даже у лиц, которым проведено менее 10 флюорографий, уже отмечалось повышение риска на 20% ($OR = 1,2$ при 95 %-ном ДИ 1,0–1,5). У лиц, получивших 11–20 флюорографий, риск развития РЛ повышен на 30 % ($OR = 1,3$ при 95 %-ном ДИ 1,1–1,6), после 21–30 флюорографий риск развития РЛ повышается на 50 %. И, наконец, более 40 флюорографии привели к 100 %-ному росту риска развития РЛ ($OR = 2,2$ при 95 %-ном ДИ 1,5–3,1; $p < 0,0001$). Учитывая, что исследование работающему населению проводилось ежегодно, повышенному риску развития РЛ подверглись миллионы людей, со стажем работы 10–40 лет и более.

Эффективность НДСКТ для скрининга РЛ по сравнению с РГГК изучена у 2000 курильщиков. Пациентам, у которых в результате НДСКТ был выявлен узел в легких, проводилась стандартная КТ. Показано, что чувствительность (разрешающая способность) НДСКТ значительно выше, чем РГГК. В опытной группе узел в легких был выявлен у 233 больных, из которых у 27 (11,6%) был диагностирован рак, в 23 случаях – на I стадии. В контрольной группе узел в легких был выявлен у 68 участников исследования, из которых 7 (10,3%) оказались раком. Очевидно, что НДСКТ значительно повышает вероятность выявления опухолей малого размера, что положительно сказывается на результатах лечения и, скорее всего, на пятилетней выживаемости больных. Однако необходимо отметить низкую специфичность метода. Из 233 больных, у которых были выявлены узлы, только у 11,6% был установлен диагноз рака [35].

S. Swensen et al. [35] обследовали 817 практически здоровых курящих мужчин. В результате НДСКТ у 353 (43%) были обнаружены в легких узлы. Однако при дополнительном исследовании рак был диагностирован лишь у 6 (1,7%) больных. При обследовании с помощью НДСКТ 1520 человек у 775 (51%) в легких были обнаружены узелки различных размеров, из которых только 15 (1,9%) были злокачественными. Учитывая опыт предыдущих исследований, оставалось неясным, приведет ли применение данного метода скрининга РЛ к снижению смертности. Для выяснения этого вопроса необходимо проведение РКИ. Очень важно выполнить детальный гистологический и молекулярный анализ опухолей, выявляемых при скрининге, для выяснения их биологической природы и злокачественного потенциала.

В РКИ, которое проводилось в 10 специализированных центрах США, были включены 53 454 мужчин в возрасте 55–74 лет с высоким риском развития РЛ, т. е. заядлых курильщиков, продолжающих курить или отказавшихся от курения менее 15 лет назад. Опытная группа включала 26 722 мужчин, которым в течение 3 лет ежегодно проводилась НДСКТ. Входящим в контрольную группу 26 732 мужчинам ежегодно в течение 3 лет проводилась стандартная РГГК. В опытной группе выявлено 1060 случаев РЛ, а в контрольной – 941, т. е. чувствительность НДСКТ оказалась выше, чем

²Mayo Clinic – один из крупнейших частных медицинских центров мира. Основной работодатель и градообразующее предприятие американского города Рочестер (штат Миннесота). Здания клиники занимают значительную часть городского центра.

РГК (ОР = 1,13 при 95 %-ном ДИ 1,03÷1,23). Смертность от РЛ была статистически значимо на 20% ниже (при 95 %-ном ДИ 6,8÷6,7; $p = 0,0004$) в группе, в которой для выявления РЛ применялась НДСКТ, чем в группе, в которой использовалась РГК. В первой группе от РЛ умерли 356 человек (247/100 000 человеко-лет), во второй – 443 (309/100 000 человеко-лет). Смертность от всех причин также была на 6,7% (ОР при 95 %-ном ДИ 1,2÷1,3; $p = 0,02$) ниже в первой группе, чем во второй. Таким образом, результаты РКИ подтверждают эффективность скрининга РЛ методом НДСКТ, а ввиду того что смертность от всех причин была также снижена в группе НДКТ, указывают на безопасность метода [36].

Однако НДКТ имеет недостатки: высок процент ложноположительных результатов, когда положительный результат НДКТ, т. е. диагноз рака или подозрение на рак не подтверждаются при последующем обследовании. Так, в представленном выше РКИ доля положительных и ложноположительных результатов в опытной группе, т. е. в группе, в которой проводилась НДКТ, составила 24,2 и 23,3 % соответственно, а в контрольной группе, в которой проводилась стандартная РГК – 6,9 и 6,5% соответственно [36].

Кроме того, важной проблемой НДКТ скрининга РЛ является гипердиагностика, т. е. скрининговый тест выявляет образования, которые гистологически имеют строение рака, однако являются клинически незначимыми. К таким часто выявляемым при скрининге с использованием КТ образованиям относится бронхоальвеолярный рак *in situ* (т. е. аденокарцинома, которая растет в пределах предшествующей альвеолы). На основании сравнения заболеваемости и смертности от РЛ среди изученного контингента авторы пришли к заключению, что 120 выявленных НДКТ и подтвержденных гистологическим исследованием случаев, скорее всего, являются клинически незначимыми [36].

Мета-анализ исследований (8 рандомизированных и 13 когортных) по оценке эффективности НДКТ скрининга также подтвердил высокую частоту ложноположительных результатов [30]. В среднем НДКТ позволяет выявлять узлы в легких у 20 % обследованных лиц, из которых диагноз рака подтверждается лишь у 10 %. Соответственно 90 % лиц, участвующих в скрининге, проходят дополнительное обследование, которое чревато осложнениями, если речь идет об инвазивных методах диагностики, или, как минимум, ухудшением качества жизни. Однако для подтверждения данного предположения необходимо длительное наблюдение за этими пациентами. В рассматриваемом аналитическом обзоре также обращено внимание на проблему гипердиагностики, т. е. скрининговый тест выявляет образования, которые гистологически имеют строение рака, однако являются клинически незначимыми. По данным всех проанализированных исследований, гипердиагностика наблюдается более чем в 25 % всех выявленных и подтвержденных гистологически случаев рака [30; 36]. Однако для подтверждения этого предположения необходимо длительное наблюдение за пациентами. Тем не менее, и радиологи, и онкологи, и все другие специалисты, занимающиеся ранней диагностикой и лечением РЛ, должны знать о данной проблеме и учитывать ее существование в своей работе.

Необходимо разработать клинические рекомендации (стандарты) по лечению образований

(рака), выявленного при НДКТ скрининге. Скрининг рекомендуется проводить в специализированных центрах, с высококвалифицированным персоналом в области КТ и других методов визуализации и диагностики и торакальной хирургии. Скрининг РЛ с применением КТ следует проводить только среди заядлых курильщиков или отказавшихся от курения (менее 15 лет назад), в возрасте 55–74 лет, с условным показателем интенсивности курения более 30 пачко-лет. Участники скрининга должны быть детально информированы о положительных и возможных отрицательных сторонах (т. е. осложнениях), которые могут возникнуть в результате уточняющей диагностики и лечения.

На всех этапах скрининговой программы врачи, медицинский и технический персонал должны строго следовать разработанному регламенту (инструкциям, методическим рекомендациям). И, наконец, участие в скрининге не отменяет необходимости отказа от курения.

Скрининг рака предстательной железы

Несмотря на то, что тест на выявление в сыворотке крови ПСА повсеместно применяется для скрининга РПЖ, эффективность этого метода не доказана. В США начало эры скрининга РПЖ в 1980-х гг. сопровождалось стремительным ростом заболеваемости с дальнейшим таким же стремительным падением. Эти тенденции, характерные для США и других стран с активным скринингом по ПСА, не сопровождалась аналогичным ростом смертности [37; 38]. Рост заболеваемости РПЖ, который последовал за широким распространением скрининга по ПСА, можно объяснить выявлением в результате скрининга клинически незначимого, латентного, интраэпителиального (*in situ*) рака, который в отсутствие скрининга клинически не проявляется, не дает симптомов, не прогрессирует и никогда не приводит к смерти. На продолжительность и качество жизни мужчин этот рак не влияет. Данные показатели могут, скорее, ухудшаться в результате агрессивного лечения этого клинически незначимого рака [38–40].

Латентный (интраэпителиальный, *in situ*) РПЖ обнаруживается на вскрытии у 10–15% мужчин, умерших от других причин. В старших возрастных группах (70 лет и более) его частота значительно выше – 28% [41–45]. При этом кумулятивный (в течение жизни) риск смерти от РПЖ в западных странах в разы меньше и не превышает 5%; это указывает, что интенсивный массовый скрининг ПСА выявляет клинически незначимые формы РПЖ, которые вне скрининга никогда бы себя не проявили [38–40].

Чувствительность и специфичность теста на ПСА в значительной степени определяется тем, какой условный уровень концентрации считать критическим или при какой концентрации ПСА достигаются максимальные чувствительность и специфичность теста или какая концентрация ПСА точнее прогнозирует наличие рака. Проспективные наблюдения за 100 000 мужчин, которые тестировались на ПСА, показали, что прогностическая способность теста на ПСА при концентрации ПСА 3–3,9 нг/мл равна 3%, при 4–9,9 нг/мл – 22%, более 10 нг/мл – 62%. Исследование различных фракций ПСА, а именно общей и свободной, не привело к ожидаемому улучшению характеристик теста. Низкое соотношение свободного ПСА и общего (8%) характеризуется низкой чувствительностью (45%) и высокой специфичностью (95%), высокое значе-

ние (25 %) – высокой чувствительностью (95 %) и низкой специфичностью (15 %). Очень часто (65–83 %) через год после тестирования уровень ПСА нормализуется, что указывает на правомерность выжидательной тактики у больных с погранично высоким уровнем ПСА [46].

Мета-анализ всех РКИ скрининга РПЖ, который включает европейские и американские исследования, не выявил статистически значимых различий между группой скрининга и контрольной по смертности от РПЖ ($OR=0,89$ при 95 %-ном ДИ $0,71\div 1,09$) и общей смертности ($OR = 0,99$ при 95 %-ном ДИ $0,97\div 1,01$) [47]. В 2012 г. опубликованы результаты 2 РКИ, посвященных оценке эффективности скрининга РПЖ [48; 49]. В первое исследование, проведенное в США, включены 76 685 мужчин в возрасте 55–74 лет, которые методом рандомизации были разделены на 2 группы: опытную (38 340), в которой проводилось ежегодное тестирование на ПСА в течение 6 лет и ежегодное пальцевое исследование в течение 4 лет, и контрольную (38 345). В результате 13-летнего наблюдения за когортой в опытной группе зарегистрировано 4250 новых случаев РПЖ (кумулятивная заболеваемость 108,4/10 000 человеко-лет), а в контрольной – 3 815 новых случаев РПЖ (кумулятивная заболеваемость 97,1/10 000 человеко-лет). В опытной группе от РПЖ умерли 158 мужчин (кумулятивная смертность 3,7/10 000 человеко-лет), в контрольной – 145 мужчин (кумулятивная смертность 3,4/10 000 человеко-лет). Таким образом, в группе, в которой проводилось тестирование на ПСА, заболеваемость РПЖ была статистически значимо выше, чем в контрольной ($OR = 1,12$ при 95 %-ном ДИ $1,07\div 1,17$). В то же время скрининг ПСА не привел к снижению смертности от РПЖ ($OR = 1,09$ при 95 %-ном ДИ $0,87\div 1,36$), что указывает на его неэффективность [48].

В многоцентровое исследование, которое проводилось в нескольких странах Европы, были включены 136 689 мужчин в возрасте 55–69 лет. Методом рандомизации участники исследования были разделены на 2 группы: опытную (72 891), участникам которой тестирование на ПСА проводилось ежегодно в течение 4 лет, и контрольную (89 352). В результате 11-летнего наблюдения в опытной группе выявлено 6963 новых случаев РПЖ (кумулятивная заболеваемость 9,7/1000 человеко-лет), а в контрольной – 5396 (кумулятивная заболеваемость 6,0/1000 человеко-лет). Анализ результатов исследования показал статистически значимое повышение заболеваемости РПЖ в группе, в которой проводился скрининг, по сравнению с контрольной ($OR = 1,63$ при 95 %-ном ДИ $1,57\div 1,69$). В опытной группе от РПЖ умерли 299 человек (кумулятивная смертность 0,39/1000 человеко-лет), в контрольной – 462 (кумулятивная смертность 0,50/1000 человеко-лет). Анализ показал статистически значимое снижение (на 21%) смертности в группе скрининга по сравнению с контрольной группой ($OR = 0,79$ при 95 %-ном ДИ $0,68\div 0,91$). Различий по общей смертности между двумя группами не обнаружено. Абсолютное снижение смертности от РПЖ в опытной группе составило 1,07 на 1000 человек, т. е. чтобы сохранить жизнь 1 больному РПЖ, нужно протестировать 1055 человек и выявить 33 случая рака [49].

Несколько экспертных комиссий США проанализировали американский опыт ПСА-скрининга РПЖ, а также результаты исследований по оценке его эффективности и пришли к заключению, что

вред, приносимый тестированием на ПСА, перевешивает его пользу [50–53].

В частности, экспертная комиссия, назначенная конгрессом США для проведения анализа и рекомендаций по вопросам профилактики, высказалась против скрининга РПЖ. Комиссия в своем заключении отметила, что в исследованиях, в которых участники скрининга наблюдались 10–14 лет, количество «сохраненных жизней» крайне невелико. Тестирование на ПСА часто дает ложноположительные результаты, что приводит к ненужному (неоправданному) дополнительному обследованию, включая взятие биопсии, она в свою очередь приводит к осложнениям. В 50 % случаев диагноз выявленных на скрининге «рака» не подтверждается. Кроме того, выявляемые на скрининге интраэпителиальные (*in situ*) раки являются клинически незначимыми и не нуждаются в лечении, т. е. наблюдается гипердиагностика. Однако пациентов с такими опухолями лечат, оперируют, облучают, назначают гормонотерапию, химиотерапию. В заявлении комиссии говорится, что мужчины, у которых нет симптомов, не должны участвовать в тестировании на ПСА для скрининга РПЖ. Экспертная комиссия, тем не менее, считает, что некоторые мужчины будут заинтересованы в тестировании на ПСА, а некоторые врачи будут продолжать рекомендовать своим больным тестирование на ПСА. В связи с этим комиссия рекомендует пациентам и врачам принимать информированное решение на основании понимания положительных и отрицательных сторон тестирования на ПСА [50].

Американское противораковое общество считает массовый скрининг РПЖ нецелесообразным. Рекомендуется информировать пациента, желающего пройти тестирование на ПСА, о его положительных и отрицательных сторонах, т. е. о пользе и возможном вреде этого теста. Решение о тестировании должно приниматься индивидуально на основании взаимодействия пациента с врачом [51].

Комиссия Американской урологической ассоциации также высказывается против ПСА-скрининга у мужчин моложе 40 лет и не рекомендует ПСА-скрининг у мужчин в возрасте 40–54 лет. В последней возрастной группе исключение могут составить мужчины с повышенным семейным риском развития РПЖ и афроамериканцы. У мужчин этой группы решение о проведении скрининга должно быть индивидуализировано. Комиссия отмечает: для того, чтобы предотвратить 1 смерть от РПЖ, необходимо провести тестирование на ПСА здоровых мужчин в возрасте 55–69 лет. Скрининг и дальнейшее лечение выявленных больных могут потенциально приносить больше вреда, чем пользы. В связи с этим принятие решения о тестировании на ПСА должно базироваться на совместном обсуждении проблемы врачом и пациентом, основанном на детальном информировании последнего. Мужчинам, которые на основании обсуждения с врачом приняли решение участвовать в скрининге, рекомендуется увеличить интервал между тестированием на ПСА от 1 до 2 лет. Это позволит снизить потенциальный вред, сопутствующий скринингу, снизит процент ложноположительных результатов и, соответственно, приведет к повышению эффективности вмешательства. Комиссия не рекомендует проведение скрининга среди мужчин старше 70 лет, у которых ожидаемая продолжительность жизни не превышает 10–15 лет. Исключение могут составить мужчины, которые и в 70 лет сохранили исключительно хорошее здоровье [53].

Вопрос скрининга и раннего выявления РПЖ будет решен лишь в случае, если удастся дифференцировать клинически незначимые образования от тех, которые потенциально способны прогрессировать. Учитывая, что на уровне световой микроскопии эта проблема вряд ли будет разрешена, возникает необходимость проведения исследований, нацеленных на выявление молекулярно-генетических маркеров прогрессирования интраэпителиального РПЖ с последующим их проспективным тестированием. Такие исследования уже проводятся и есть основания предполагать, что их результаты найдут практическое применение [54]. Пока же эффективность ПСА-скрининга РПЖ остается, как минимум, недоказанной, рекомендовать массовое его применение в рамках диспансеризации населения в России не только нецелесообразно, но и вредно. Следует рекомендовать тестирование на ПСА только при обращении пациента в лечебно-профилактическое учреждение, после получения больным подробной информации об этом диагностическом методе.

Заключение

Целью скрининга является раннее выявление бессимптомного рака и его лечение. Скрининг должен приводить к снижению смертности. Оценивать эффективность скрининга на основании повышения выживаемости нельзя.

Планируемая для скрининга форма рака должна быть важной проблемой здравоохранения для страны или региона, в которых он проводится, т. е. заболеваемость и смертность должны быть высокими. Скрининг редких опухолей проводить не рекомендуется.

Скрининг должен быть направлен на выявление образований, которые в отсутствие скрининга прогрессируют и дают метастазы. Скрининг, направленный на выявление образований, которые в отсутствие скрининга никогда себя не проявляют

и, соответственно, не могут быть причиной заболевания и смерти, является лишней тратой времени и ресурсов, и, что самое главное, зачастую наносит вред здоровью человека.

Скрининговый тест часто дает ложноположительные результаты, это приводит к неоправданному дополнительному обследованию, включая взятие биопсии, что в свою очередь приводит к осложнениям. Кроме того, выявляемые при скрининге интраэпителиальные (*in situ*) раки часто клинически незначимы и не нуждаются в лечении, т. е. наблюдается гипердиагностика. Прежде всего, это касается ПСА- и маммографического скрининга.

Метод лечения выявленных при скрининге преклинических образований должен быть обоснован соответствующими клиническими исследованиями и общепризнан. Опыт показал, что тактика лечения выявленных при скрининге образований иногда чрезмерно радикальна и зачастую наносит ущерб здоровью человека.

- В результате РКИ эффективными признаны
- скрининг РПМ (цитологическое исследование и тестирование на ВПЧ),
 - маммографический скрининг РМЖ,
 - скрининг РТК (тест на скрытую кровь и сигмоскопия),
 - скрининг РЛ (НДСКТ).

Рентгенография (флюорография) грудной клетки и тестирование на ПСА не являются эффективными методами скрининга РЛ и РПЖ.

Скрининг рекомендуется проводить в специализированных центрах, с высококвалифицированным персоналом. На всех этапах скрининговой программы врачи, медицинский и технический персонал должны строго следовать разработанному регламенту (инструкции, методическим рекомендациям). Необходимо информировать участников скрининга о положительных и возможных отрицательных сторонах (осложнениях), которые могут возникнуть в результате уточняющей диагностики и лечения.

Литература

1. Заридзе Д. Г. Профилактика рака // Руководство для врачей. – М.: ИМА-ИПЕСС, 2009. – 224 с.
2. Breast Cancer Screening. IARC handbook of Cancer Prevention, International Agency for Research on Cancer, WHO, IARC Pres, 2002. – 227 p.
3. European Commission, European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 2006. – 332 p.
4. The Breast Cancer Frequency Trial Group. The frequency of breast cancer screening: results from the UKCCCR randomized trial // Eur. J. Cancer Prev. – 2011. – Vol. 53. – P. 108–114.
5. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography / Ernster V. L., Ballard-Barbash R., Barlow W. E., Zheng Y., Weaver D. L., Cutter G., Yankaskas B.C. Carney P. A., Kerlikowske K., Taplin S. H., Urban N., Geller B. M. // J. Natl. Cancer Inst. – 2002. – Vol. 94, N 20. – P. 1546–1554.
6. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study / Kuhl C. K., Schradling S., Bieling H. B., Wardelmann E., Leutner C. C., Koenig R., Kuhn W., Schild H. H. // Lancet. – 2007. – Vol. 370, N 9586. – P. 485–492.
7. Independent UK Panel on Breast cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review // Lancet. – 2012. – Vol. 380, N 9855. – P. 1778–1786.
8. Smith R. A., Duffy S., Tabar L. Breast cancer screening: The Evolving evidence // Oncology. – 2012. – Vol. 26, N 5. – P. 471–475.
9. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force statement // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 151, N 10. – P. 716–726.
10. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: update 2003 / Smith R.A., Saslow D., Sawyer K.A., Burke W., Costanza M.E., Evans W.P. 3rd, Foster R.S. Jr, Hendrick E., Eyre H.J, Sener S. // CA Cancer J. Clin. – 2003. – Vol. 53, N 3. – P. 141–169.
11. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / Whitlock E. P., Lin J. S., Liles E., Beil T. L., Fu R. // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149, N 9. – P. 638–658.
12. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer / Mandel J. S., Church T. R.,

- Bond J. H., Ederer F., Geisser M.S., Mongin S J., Snover D. C., Schuman L. M. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N 22. – P. 1603–1607.
13. Long-term mortality after screening for colorectal cancer / Shaukat A., Mongin S. J., Geisser M. S., Lederle F. A., Bond J. H., Mandel J. S., Church T. R. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, N 12. – P. 1106–1114.
 14. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence / Newcomb P. A., Storer B. E., Morimoto L. M., Templeton A., Potter J. D. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95, N 8. – P. 622–625.
 15. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer / Baxter N. N., Goldwasser M. A., Paszat L. F., Saskin R., Urbach D. R., Rabeneck L. // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, N 1. – P. 1–8.
 16. UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial / Atkin W. S., Edwards R., Kralj-Hans I., Wooldrage K., Hart A. R., Northover J. M., Parkin D. M., Wardle J., Duffy S. W., Cuzick J. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, N 9726. – P. 1624–1633.
 17. SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial–SCORE / Armaroli P., Bonelli L., Risio M., Sciallero S., Zappa M., Andreoni B., Arrigoni A., Bisanti L., Casella C., Crosta C., Falcini F., Ferrero F., Giacomini A., Giuliani O., Santarelli A., Visioli C. B., Zanetti R., Atkin W. S., Senore C. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2011. – Vol. 103, N 17. – P. 1310–1322.
 18. PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy / Schoen R. E., Pinsky P. F., Weissfeld J. L., Yokochi L. A., Church T., Laiyemo A. O., Bresalier R., Andriole G. L., Buys S. S., Crawford E. D., Fouad M. N., Isaacs C., Johnson C. C., Reding D. J., O'Brien B., Carrick D. M., Wright P., Riley T. L., Purdue M. P., Izmirlian G., Kramer B. S., Miller A. B., Gohagan J. K., Prorok P. C., Berg C. D. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, N 25. – P. 2345–2357.
 19. A birth cohort analysis of the incidence of ascending and descending colon cancer in the United States, 1973–2008 / Zhu C., Bassig B. A., Zaridze D., Boyle P., Dai M., Li Q., Zheng T. // *Cancer Causes Control.* – 2013. – Vol. 24, N 6. – P. 1147–1156.
 20. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study / Lakoff J., Paszat L. F., Saskin R., Urbach D. R., Rabenrck L. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6, N 10. – P. 1117–1121.
 21. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population based study / Brenner H., Hoffmeister M., Arndt M., Stegmaier C. H., Haug U. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – P. 89–95.
 22. Cervix cancer screening. IARC Handbooks of cancer Prevention, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, IARC Press, 2005. – 315 p.
 23. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, 2nd ed. – Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
 24. Athena HPV study group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study / Cox J. T., Castle P. E., Berhens C. M., Sharma A., Wright T. C., Cuzick J. // *Am. J. Obstet. Gynecology.* – 2013. – Vol. 208, N 3. – P. 184.e1–184.e.11.
 25. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early detection of Cervical Cancer / Saslow D., Solomon D., Lawson H. W., Killackey M., Kulasingam S. L., Cain J., Garcia F. A., Moriarty A. T., Waxman A. G., Wilbur D. C., Wentzensen N., Downs L. S. Jr, Spitzer M., Moscicki A. B., Franco E. L., Stoler M. H., Schiffman M., Castle P. E., Myers E. R. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 137, N 4. – P. 516–542.
 26. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition – summary document / Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., Wiener H., Herbert A., von Karsa L. // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21, N 3. – P. 448–458.
 27. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia / Kubik A., Parkin D. M., Khlát M., Erban O., Polak O., Adamec M. // *Int. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 45. – P. 26–33.
 28. Lung cancer screening: the Mayo program / Fontana R. S., Sanderson D. R., Woolner L. B., Taylor W. F., Miller W. E., Muhm J. R. // *J. Occup. Med.* – 1986. – Vol. 28, N 8. – P. 746–750.
 29. PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial / Oken M. M., Hocking W. G., Kvale P. A., Andriole G. L., Buys S. S., Church T. R., Crawford E. D., Fouad M. N., Isaacs C., Reding D. J., Weissfeld J. L., Yokochi L. A., O'Brien B., Ragard L. R., Rathmell J. M., Riley T. L., Wright P., Caparaso N., Hu P., Izmirlian G., Pinsky P. F., Prorok P. C., Kramer B. S., Miller A. B., Gohagan J. K., Berg C. D. // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306, N 17. – P. 1865–1873.
 30. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review / Bach P. B., Mirkin J. N., Oliver T. K., Azzoli C. G., Berry D. A., Brawley O. W., Byers T., Colditz G. A., Gould M. K., Jett J. R., Sabichi A. L., Smith-Bindman R., Wood D. E., Qaseem A., Detterbeck F. C. // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307, N 22. – P. 2418–2429.
 31. A rational approach to radiodiagnostic investigation: introduction and chest radiology // WHO Technical Report Series. – 1983. – Vol. 689. – P. 1–49.
 32. National Centers for Devices and Radiologic Health. The selection of patients for x-ray screening examination. HHS publication no. (FDA) 83-8204. – P. 27–29.
 33. Mangura B. T., Reichman L. B. Periodic chest radiography: unnecessary, expensive, but still pervasive // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, N 9149. – P. 319–320.
 34. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk / Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D., Szeszenia-Dabrowska N., Rudnai P., Lissowska J., Fabiánová E., Mates D., Bencko V., Navratilova M., Janout V., Cardis E., Fevotte J., Fletcher T., Brennan P. // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 115, N 2. – P. 263–267.

35. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography / Swensen S. J., Jett J. R., Sloan J. A., Midthun D. E., Hartman T. E., Sykes A. M., Aughenbaugh G. L., Zink F. E., Hillman S. L., Noetzel G. R., Marks R. S., Clayton A. C., Pairolero P. C. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, N 4. – P. 508–513.
36. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening: National Lung Screening Trial Research Team / Aberle D. R., Adams A. M., Berg C. D., Black W. C., Clapp J. D., Fagerstrom R. M., Gareen I. F., Gatsonis C., Marcus P. M., Sicks J. D. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, N 5. – P. 395–409.
37. Zaridze D. G., Boyle P., Smans N. International time-trends in prostatic cancer // *Int. J. Cancer.* – 1984. – Vol. 33. – P. 223–230.
38. Zaridze D. G., Boyle P. Cancer of the Prostate: Epidemiology and aetiology // *Br. J. Urology.* – 1987. – Vol. 59. – P. 493–502.
39. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends / Etzioni R., Penson D. F., Legler J. M., di Tommaso D., Boer R., Gann P. H., Feuer E. J. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94, N 13. – P. 981–990.
40. Brawley O. W. Prostate carcinoma incidence and patient mortality: the effects of screening and early detection // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80, N 9. – P. 1857–1863.
41. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France / Breslow N., Chan C. W., Dhom G., Drury R. A., Franks L. M., Gellei B., Lee Y. S., Lundberg S., Sparke B., Sternby N. H., Tulinius H. // *Int. J. Cancer.* – 1977. – Vol. 20, N 5. – P. 680–688.
42. Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate. An autopsy study. // *Urology.* – 1986. – Vol. 28, N 4. – P. 324–329.
43. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases / Sakr W. A., Grignon D. J., Crissman J. D., Heilbrun L. K., Cassin B. J., Pontes J. J., Haas G. P. // *In Vivo.* – 1994. – Vol. 8, N 3. – P. 439–443.
44. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study / Sánchez-Chapado M., Olmedilla G., Cabeza M., Donat E., Ruiz A. // *Prostate.* – 2003. – Vol. 54, N 3. – P. 238–247.
45. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study / Soos G., Tsakiris I., Szanto J., Turzo C., Haas P. G., Dezso B. // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol. 48, N 5. – P. 739–744.
46. Brawley O. W. Prostate cancer screening: what we know, don't know, and believe // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 157, N 2. – P. 135–136.
47. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Djulbegovic M., Beyth R. J., Neuberger M. M., Stoffs T. L., Vieweg J., Djulbegovic B., Dahm P. // *B.M.J.* – 2010. – Vol. 341. – P. 4543.
48. PLCO Project Team Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up / Andriole G. L., Crawford E. D., Grubb R. L. 3rd, Buys S. S., Chia D., Church T. R., Fouad M. N., Isaacs C., Kvale P. A., Reding D. J., Weissfeld J. L., Yokochi L. A., O'Brien B., Ragard L. R., Clapp J. D., Rathmell J. M., Riley T. L., Hsing A. W., Izmirlian G., Pinsky P. F., Kramer B. S., Miller A. B., Gohagan J. K., Prorok P. C. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2012. – Vol. 104, N 2. – P. 125–132.
49. ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up / Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., Tammela T. L., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., Denis L. J., Recker F., Páez A., Määttänen L., Bangma C. H., Aus G., Carlsson S., Villers A., Rebillard X., van der Kwast T., Kujala P. M., Blijenberg B. G., Stenman U. H., Huber A., Taari K., Hakama M., Moss S. M., de Koning H. J., Auvinen A. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, N 11. – P. 981–990.
50. Screening for prostate cancer: The US Preventive Services Task Force recommendation statement / Moyer V. A., LeFevre M. L., Siu A. L., Baumann L. C., Bibbins-Domingo K., Curry S. J., Ebell M., Flores G., Cantu A. G., Grossman D. C., Herzstein J., Melnikow J., Nicholson W. K., Owens D. K., Reyes C., Wilt T. J., Calonge N., Leipzig R. // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 157, N 2. – P. 120–134.
51. American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010 / Wolf A. M., Wender R. C., Etzioni R. B., Thompson I. M., D'Amico A. V., Volk R. J., Brooks D. D., Dash C., Guessous I., Andrews K., DeSantis C., Smith R. A. // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 60, N 2. – P. 70–98.
52. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians / Qaseem A., Barry M. J., Denberg T. D., Owens D. K., Shekelle P. // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158, N 10. – P. 761–769.
53. Early detection of prostate cancer: American Urological Association (AUA) guidelines / Carter H. B., Albertsen P. C., Barry M. J., Etzioni R., Freedland S. J., Greene K. L., Holmberg L., Kantoff P., Konety B. R., Murad M. H., Penson D. F., Zietman A. L. // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190, N 2. – P. 419–426.
54. Transatlantic Prostate Group Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort / Cuzick J., Berney D. M., Fisher G., Mesher D., Møller H., Reid J. E., Perry M., Park J., Younus A., Gutin A., Foster C. S., Scardino P., Lanchbury J. S., Stone S. // *Br. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 106, N 6. – P. 1095–1099.

Поступила 15.02.2014

От редакции: приглашаем читателей к широкой дискуссии по высказанным авторами позициям.
Редакция.

СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

РГГК – рентгенография грудной клетки
ЦИМ – цитологическое исследование мокроты