# Оценка эффективности программ профилактики и скрининга

**Борисенко Олег Васильевич, к.м.н.**

Отдел стандартизации в здравоохранении НИИ общественного здоровья и управлением здравоохранения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

МОО «Общество фармакоэкономических исследований»

# Виды использования диагностического теста

- Для обследования здоровых людей – скрининг
- Для обследования госпитализированных или обратившихся в поликлинику – поиск сопутствующих заболеваний
- Обследование людей с жалобами – диагностическое исследование
- Обследование людей, получающих лечение - мониторинг

# Прогностичность теста

| | | Референтный тест | |
|---|---|---|---|
| **Иридо-диагностика** | | **Здоровые** | **Болезни почек** |
| | **Здоровые** | **36** **A** | **19** **B** |
| | **Болезни почек** | **59** **C** | **29** **D** |

- **Прогностичность положительного результата** – вероятность наличия болезни у пациента с положительным результатом теста (доля больных с положительным результатом, диагностированные корректно)
- PVP = D/(C + D) PVP = 29/(59 + 29) = 0,32 (или 32%)
- **Прогностичность отрицательного результата** – вероятность отсутствия заболевания у больного с отрицательным результатом теста (доля больных с отрицательным результатом, диагностированные корректно)
- PVN = A/(A + B) PVN = 36/(36 + 19) = 0,65 (или 65%)

# Прогностичность зависит от преваленса

- PPV = Se*Pr/Se*Pr + (1-Sp)*(1-Pr)
- NPV = Sp*(1-Pr)/(1-Se)*Pr + Sp*(1-Pr)

- Чем реже встречается заболевание в популяции, тем больше уверенности, что отрицательный тест показывает отсутствие болезни, и меньше – что положительный результат показывает наличие болезни

D.Altman, J.Bland. *BMJ* 1994; 309 : 102

# Прогностичность в условиях низкого преваленса (0,1)

- Гипотетический тест с чувствительностью и специфичностью 95%
- PPV = Se*Pr/Se*Pr + (1-Sp)*(1-Pr)
- PPV = 0,95*0,1/0,95*0,1+(1-0,95)*(1-0,1) = **0,1743 (или 17%)**
- NPV = Sp*(1-Pr)/(1-Se)*Pr + Sp*(1-Pr)
- NPV = 0,95*(1-0,1)/(1-0,95)*0,1+0,95*(1-0,1) = **0,9941 (или 99,4%)**

# Прогностичность в условиях высокого преваленса (0,5)

- Гипотетический тест с чувствительностью и специфичностью 95%
- PPV = Se*Pr/Se*Pr + (1-Sp)*(1-Pr)
- PPV = 0,95*0,5/0,95*0,5+(1-0,95)*(1-0,5) = **0,95 (или 95%)**
- NPV = Sp*(1-Pr)/(1-Se)*Pr + Sp*(1-Pr)
- NPV = 0,95*(1-0,5)/(1-0,95)*0,5+0,95*(1-0,5) = **0,95 (или 95%)**

# Прогностичность высокоточного метода в условиях высокого преваленса (0,5)

- Гипотетический тест с чувствительностью и специфичностью 99%
- PPV = Se*Pr/Se*Pr + (1-Sp)*(1-Pr)
- PPV = 0,99*0,5/0,99*0,5+(1-0,99)*(1-0,5) = **0,99 (или 99%)**
- NPV = Sp*(1-Pr)/(1-Se)*Pr + Sp*(1-Pr)
- NPV = 0,99*(1-0,5)/(1-0,99)*0,5+0,99*(1-0,5) = **0,99 (или 99%)**

# Скрининг

- Скрининг – обследование людей, не имеющих симптомов заболевания для его раннего выявления и лечения
- Обоснование: выявление болезни на более ранней стадии, когда она поддается лечению; более ранние стадии болезни лучше поддаются лечению, чем поздние

# Теория скрининга

- При скрининге выявляются болезни на стадии, предшествующие критической точке (например, локальному метастазированию при онкологических заболеваниях)
- Стадии заболевания проходят последовательно
- В результате скрининга инциденс должен повыситься, а затем несколько лет оставаться сниженным
- Скрининг может иметь негативные последствия за счет побочных эффектов массовых вмешательств

# Методологические проблемы скрининга: насколько он полезен?

- Смещение при отборе участников (добровольцев)
- Смещение от раннего диагноза
- Смещение от выявления медленноразвивающихся случаев
- Смещение от диагностики ранних форм, которые никогда не разовьются в болезнь

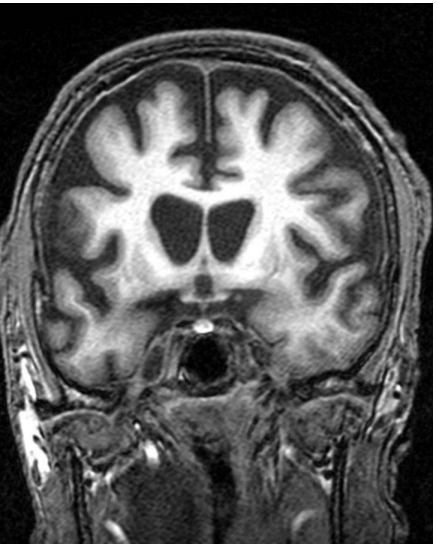
# Смещение при отборе участников

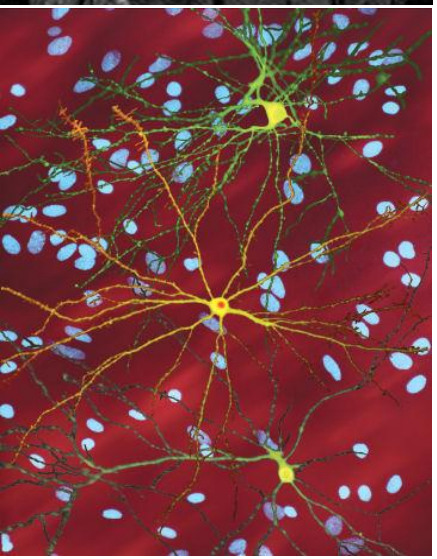
- За скринингом обращаются более образованные, здоровые люди, улучшая результаты скрининга
- За скринингом обращаются люди из группы риска (семейный анамнез и др.)
- Тест может быть более доступен молодым и здоровым людям (если необходимо приехать в отдаленное место)
- Метод профилактики: проведение проспективных, контролируемых, рандомизированных исследований скрининга

# Смещение от раннего диагноза

- При несравнительных исследованиях может быть показано мнимое увеличение продолжительности жизни – увеличение периода болезни при неизменной продолжительности
- Профилактика: сравнительные, проспективные исследования

# Пример смещения от раннего диагноза

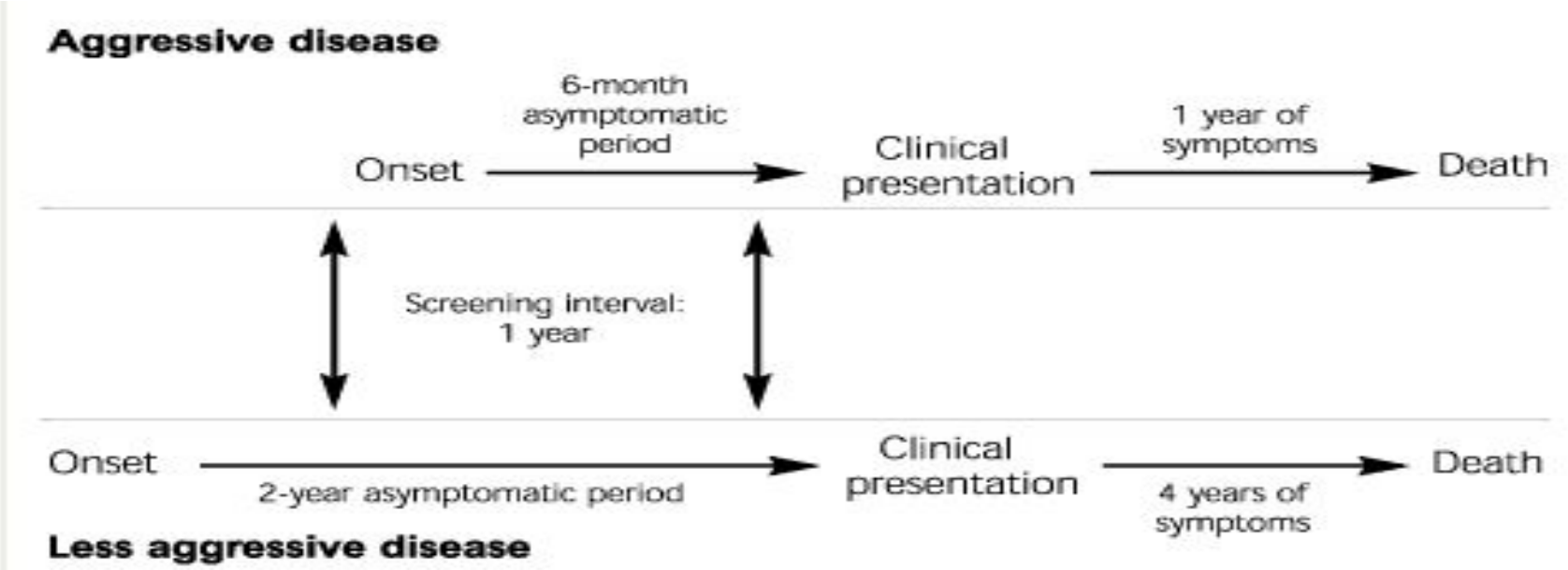




- **Болезнь Хантингтона** – нейродегенеративное генетическое заболевание, приводит к нарушению мышечной координации и деменции
- Обычно выявляется в возрасте около 50 лет, в среднем больные живут до 65 лет, то есть 15 лет в состоянии болезни
- Генетический тест может выявить болезнь при рождении и человек будет жить с осознанием болезни всю жизнь, без ее продления (то есть 65 лет в состоянии болезни)
- До 95% пациентов из группы риска не проводят скрининг
- Скрининг увеличивает риск суицидов

Walker FO (2007). "Huntington's disease". *Lancet* **369**(9557): 221

# Смещение от выявления медленноразвивающихся случаев

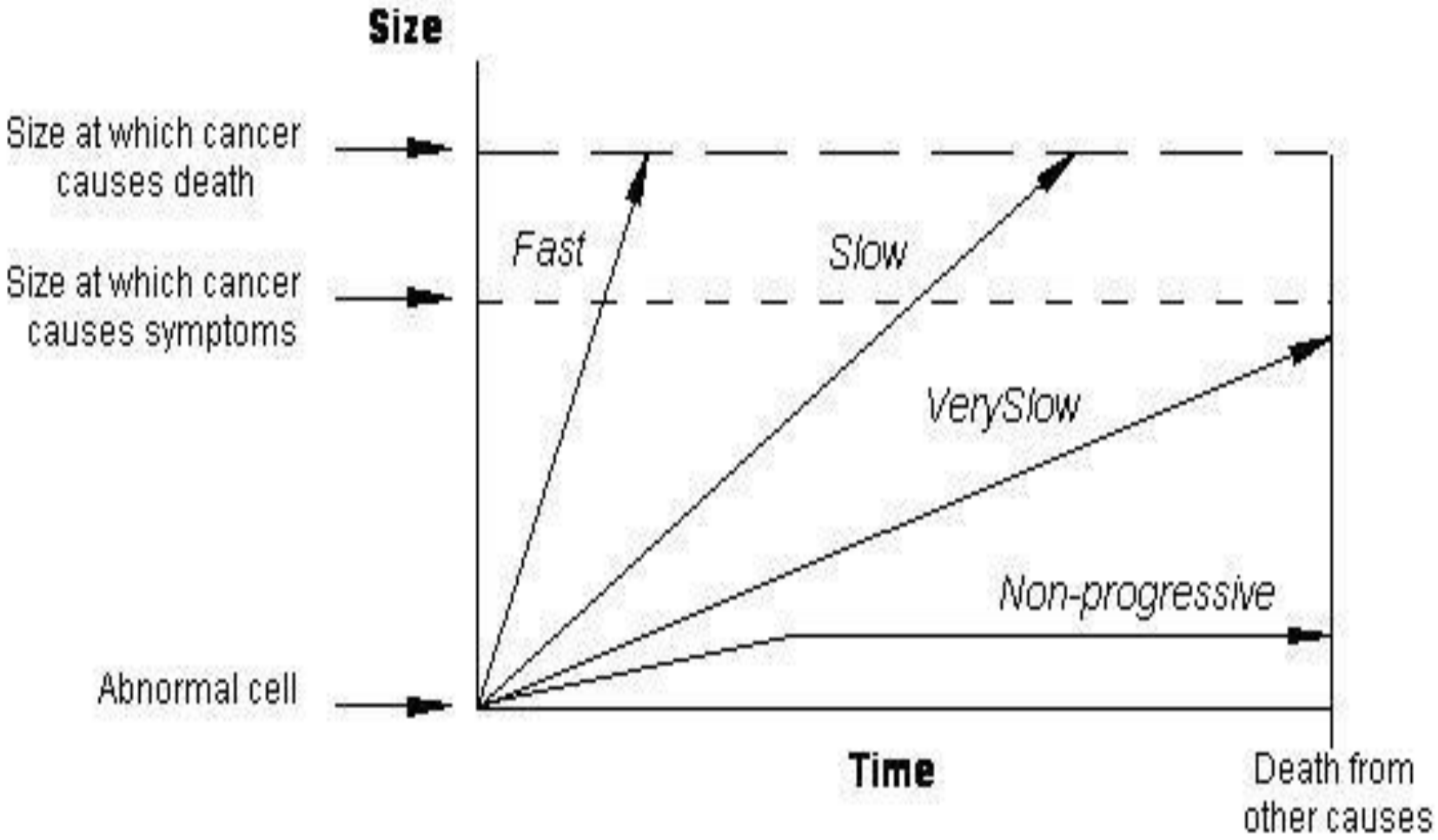



- Эффект скрининга может быть обусловлен выявлением медленноразвивающихся (с большей продолжительностью жизни) случаев заболеваний
- Меньшая вероятность обнаружения быстроразвивающихся случаев

## Смещение от диагностики ранних форм, которые никогда не разовьются в болезнь

- Скрининг может выявить заболевание, которое никогда не проявится к жизни («многие умирают с раком простаты, но не из-за него»)
- Выявление медленнотекущих заболеваний или заболеваний на стадиях, когда возможен регресс
- Наиболее яркие примеры: скрининг на рак простаты, рак молочной железы, рак легких

# Виды прогрессирования онкологических заболеваний




Basic Epidemiology. R.bonita, R. Beaglehole, T.Kjellstrom. 2nd Edition. WHO, 2006

# Оценка эффективности скрининга (критерии Вильсона-Джаннера)

- Состояние, на которое нацелена программа, должно быть важной проблемой здоровья
- Развитие болезни (состояния) должно быть хорошо изученным
- У состояния должна быть выявляемая ранняя стадия
- Должен быть доступен диагностический тест для выявления ранней стадии болезни
- Тест для выявления ранней стадии должен быть приемлемым
- Должны быть определены интервалы между повторными обследованиями
- Должны быть обеспечены дополнительные диагностические и лечебные вмешательства, потребность в которых возникает в результате скрининга
- Физический и психологический вред должны быть меньше, чем польза от программы
- Стоимость программы в отношении к ее полезности должна быть не выше, чем у прочих медицинских вмешательствах

# Различия избыточной диагностики и ложноположительных результатов

| | Избыточная диагностика | Ложноположительные результаты |
|---|---|---|
| Определение | Диагноз «болезни», которая никогда не вызовет симптомов или приведет к смерти | «Ложная тревога» - начальные тест показал, что есть заболевание, однако последующее обследование это опровергло |
| Влияние на пациента | Сообщается, что он болен | Сообщается, что с тестом вышла ошибка и он здоров |
| Действие в результате применения теста | Лечение | Повторное и дополнительное обследование |
| Потенциальный вред | Побочные эффекты и риск смерти от лечения, которое не может принести пользу<br>Психологическое бремя болезни<br>Затраты на лечение | Дискомфорт от инвазивных диагностических тестов<br>Краткосрочная тревога из-за возможности плохого диагноза<br>Затраты на диагностическое обследование |

# Недостатки скрининга

- Обследование значительной части здоровых людей
- Побочные эффекта самого скрининга (стресс, воздействие радиации, химических веществ, забор крови и др.)
- Стресс и беспокойство при ложноположительных случаях
- Дополнительные обследования при ложноположительных случаях
- Стресс и беспокойство от осознания факта болезни, без влияния на результат болезни
- У больных с ложноположительными результатами формируется ложное чувство безопасности, что может отсрочить постановку диагноза

# Оценка эффективности скрининга

- Относительный риск или снижение относительного риска
- Увеличение ожидаемой продолжительности жизни
- Затраты на 1 выявленный случай заболевания
- Затраты на 1 спасенную жизнь
- Дополнительные годы жизни с поправкой на качество (QALY)
- Число больных, которых надо обследовать, для выявления 1 случая заболевания (NNS)

Gates TJ. **Screening for cancer: evaluating the evidence.** Am Fam Physician. 2001 Feb 1;63(3):513-22.

# Рандомизированное контролируемое исследование – «золотой стандарт» оценки эффективности скрининга

# Скрининг в России

- Неонатальный скрининг (на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, галактоземию, адреногенитальный синдром, муковисцидоз) (приказ МЗиСР №185 от 22.03.06.)
- Аудиологический скрининг детей первого года жизни
- Дополнительная диспансеризация работающего населения (приказ МЗиСР №55н от 04.02.10.)
- Дополнительная диспансеризация ветеранов ВОВ (приказ МЗиСР №571 от 05.08.09.)
- Диспансеризация госпитализированных детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации (приказ МЗиСР №240н от 15.04.10.)

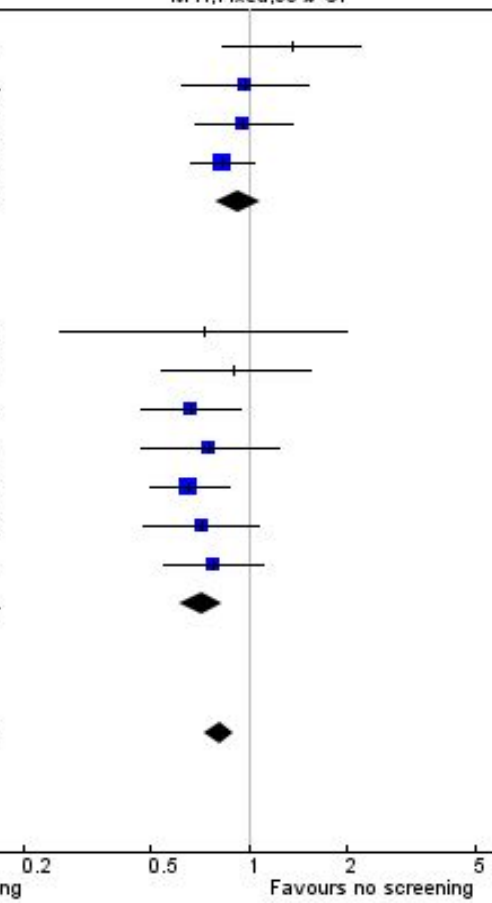
# Диспансеризация работающего населения

- осмотр врачами-специалистами: терапевтом (врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом)), акушером-гинекологом, хирургом, неврологом, офтальмологом;
- лабораторные и функциональные исследования:
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови:
- - общий белок,
- - холестерин,
- - липопротеиды низкой плотности сыворотки крови,
- - триглицериды сыворотки крови,
- - креатинин,
- - мочевая кислота,
- - билирубин,
- - амилаза,
- - сахар крови;
- клинический анализ мочи;
- онкомаркер специфический CA-125 (женщинам после 45 лет);
- онкомаркер специфический PSA (мужчинам после 45 лет);
- электрокардиография;
- флюорография;
- маммография (женщинам после 40 лет),
- цитологическое исследование мазка из цервикального канала.

# Смертность от рака груди у женщин, прошедших и не прошедших скрининг с использованием маммографии

Review: Screening for breast cancer with mammography
Comparison: 1 Screening with mammography versus no screening
Outcome: 1 Deaths ascribed to breast cancer, 7 years follow up

| Study or subgroup | Screening n/N | No screening n/N | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI | Weight | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 Adequately randomised trials | | | | | |
| Canada 1980a | 38/25214 | 28/25216 | | 4.1 % | 1.36 [ 0.83, 2.21 ] |
| Canada 1980b | 38/19711 | 39/19694 | | 5.7 % | 0.97 [ 0.62, 1.52 ] |
| Malmö 1976 | 63/21088 | 66/21195 | | 9.6 % | 0.96 [ 0.68, 1.35 ] |
| UK age trial 1991 | 105/53884 | 251/106956 | | 24.4 % | 0.83 [ 0.66, 1.04 ] |
| **Subtotal (95% CI)** | **119897** | **173061** | | **43.7 %** | **0.93 [ 0.79, 1.09 ]** |
| Total events: 244 (Screening), 384 (No screening) | | | | | |
| Heterogeneity: Chi² = 3.33, df = 3 (P = 0.34); I² =10% | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36) | | | | | |
| 2 Suboptimally randomised trials | | | | | |
| Göteborg 1982a | 6/10821 | 10/13101 | | 1.3 % | 0.73 [ 0.26, 2.00 ] |
| Göteborg 1982b | 21/9903 | 37/15708 | | 4.2 % | 0.90 [ 0.53, 1.54 ] |
| Kopparberg 1977 | 71/39051 | 52/18846 | | 10.2 % | 0.66 [ 0.46, 0.94 ] |
| Malmö II 1978 | 29/9581 | 33/8212 | | 5.2 % | 0.75 [ 0.46, 1.24 ] |
| New York 1963 | 81/31000 | 124/31000 | | 18.0 % | 0.65 [ 0.49, 0.86 ] |
| Stockholm 1981 | 53/38525 | 40/20651 | | 7.6 % | 0.71 [ 0.47, 1.07 ] |
| Östergötland 1978 | 53/39034 | 67/37936 | | 9.9 % | 0.77 [ 0.54, 1.10 ] |
| **Subtotal (95% CI)** | **177915** | **145454** | | **56.3 %** | **0.71 [ 0.61, 0.83 ]** |
| Total events: 314 (Screening), 363 (No screening) | | | | | |
| Heterogeneity: Chi² = 1.51, df = 6 (P = 0.96); I² =0.0% | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 4.37 (P = 0.000012) | | | | | |
| **Total (95% CI)** | **297812** | **318515** | | **100.0 %** | **0.81 [ 0.72, 0.90 ]** |
| Total events: 558 (Screening), 747 (No screening) | | | | | |
| Heterogeneity: Chi² = 10.22, df = 10 (P = 0.42); I² =2% | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 3.81 (P = 0.00014) | | | | | |




**Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub3.**

# Гипердиагностика при маммографии

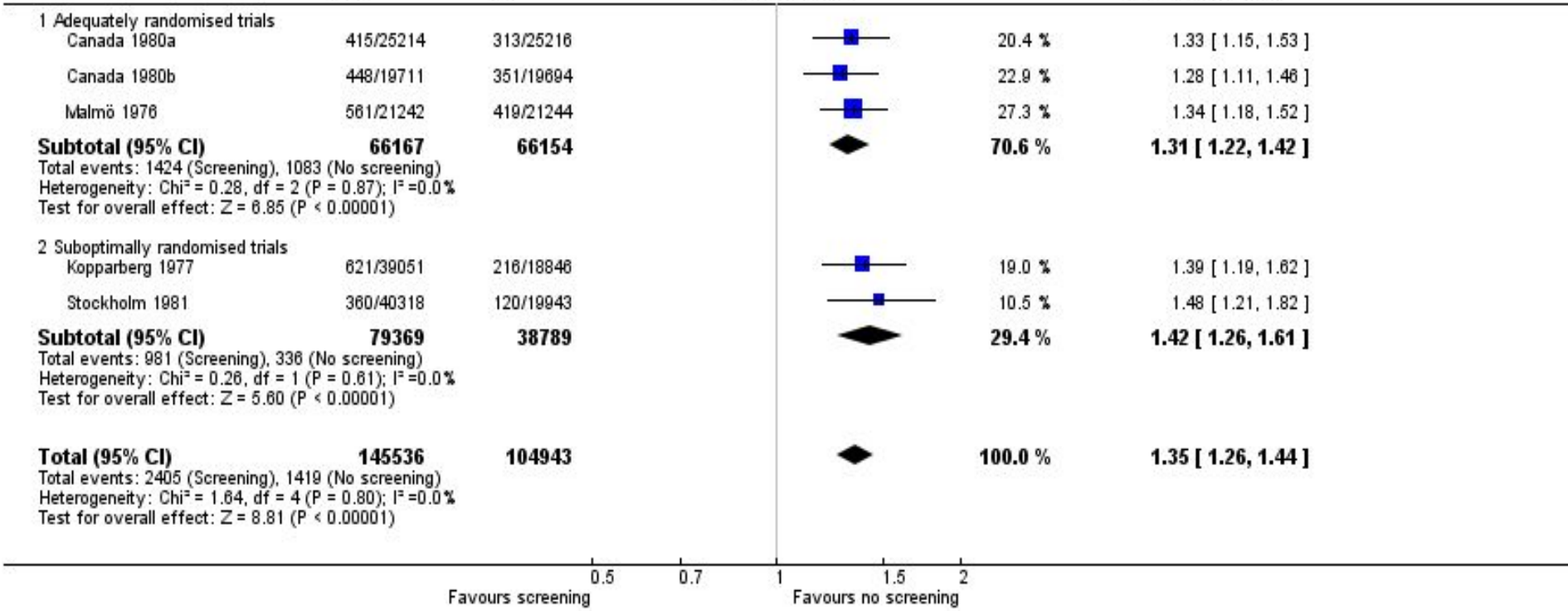
- Скрининг также приводит к гипердиагностике и необоснованному лечению – увеличение относительного риска на 30%, абсолютный риск гипердиагностики равен 0,5%.
- *На каждые 2000 женщин*, прошедших скрининг ежегодно на протяжении 20 лет, жизнь 1 удлиниться. **У 10 женщин будет ложно диагностирован рак, они получат ненужное лечение.**

**Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub3.**

# Гипердиагностика и избыточное лечение при маммографии

Review: Screening for breast cancer with mammography
Comparison: 1 Screening with mammography versus no screening
Outcome: 14 Number of mastectomies and lumpectomies

| Study or subgroup | Screening n/N | No screening n/N | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI | Weight | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 Adequately randomised trials | | | | | |
| Canada 1980a | 415/25214 | 313/25216 | | 20.4 % | 1.33 [ 1.15, 1.53 ] |
| Canada 1980b | 448/19711 | 351/19694 | | 22.9 % | 1.28 [ 1.11, 1.46 ] |
| Malmö 1976 | 561/21242 | 419/21244 | | 27.3 % | 1.34 [ 1.18, 1.52 ] |
| **Subtotal (95% CI)** | **66167** | **66154** | | **70.6 %** | **1.31 [ 1.22, 1.42 ]** |
| Total events: 1424 (Screening), 1083 (No screening) | | | | | |
| Heterogeneity: Chi² = 0.28, df = 2 (P = 0.87); I² =0.0% | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 6.85 (P < 0.00001) | | | | | |
| 2 Suboptimally randomised trials | | | | | |
| Kopparberg 1977 | 621/39051 | 216/18846 | | 19.0 % | 1.39 [ 1.19, 1.62 ] |
| Stockholm 1981 | 360/40318 | 120/19943 | | 10.5 % | 1.48 [ 1.21, 1.82 ] |
| **Subtotal (95% CI)** | **79369** | **38789** | | **29.4 %** | **1.42 [ 1.26, 1.61 ]** |
| Total events: 981 (Screening), 336 (No screening) | | | | | |
| Heterogeneity: Chi² = 0.26, df = 1 (P = 0.61); I² =0.0% | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 5.60 (P < 0.00001) | | | | | |
| **Total (95% CI)** | **145536** | **104943** | | **100.0 %** | **1.35 [ 1.26, 1.44 ]** |
| Total events: 2405 (Screening), 1419 (No screening) | | | | | |
| Heterogeneity: Chi² = 1.64, df = 4 (P = 0.80); I² =0.0% | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 8.81 (P < 0.00001) | | | | | |




**Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub3.**

# Скрининг на рак груди с использованием самообследования

- Систематический обзор, 2 исследования, 388535 женщин.
- **Не выявлено различий по уровню смертности от рака груди** по сравнению с отсутствием скрининга: относительный риск 1,05; 95% доверительный интервал 0,90 до 1,24.
- В группе скрининга биопсия **бралась с два раза чаще (3406 против 1856).**

**JP Kösters, PC Gøtzsche. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.**

# Скрининг на рак предстательной железы

- Простат-специфический антиген
- Пальцевое ректальное исследование

- Систематический обзор (2 исследования, 55512 человек, 11 и 13 лет наблюдения) **не выявил влияния на смертность от рака**: относительный риск 1,01, 95% доверительный интервал: 0,80-1,29. Качество жизни, общая смертность, стоимость-эффективность в исследованиях не оценивались.

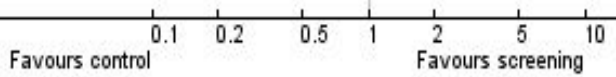
**D Ilic, D O'Connor, S Green, T Wilt. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004720.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub2.**

# Выявление рака и смерть при скрининге

Review: Screening for prostate cancer
Comparison: 1 Screening vs control
Outcome: 2 Prostate cancer diagnosis

| Study or subgroup | Screening n/N | Control n/N | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI | Weight | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Norrkoping | 85/1494 | 292/7532 | | 100.0 % | 1.47 [ 1.16, 1.86 ] |
| **Total (95% CI)** | **1494** | **7532** | | **100.0 %** | **1.47 [ 1.16, 1.86 ]** |

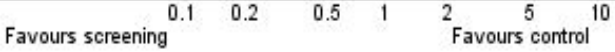
Total events: 85 (Screening), 292 (Control)
Heterogeneity: not applicable
Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.0014)




Review: Screening for prostate cancer
Comparison: 1 Screening vs control
Outcome: 1 Prostate cancer specific mortality (intention-to-screen)

| Study or subgroup | Screening n/N | Control n/N | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI | Weight | Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Norrkoping | 20/1494 | 97/7532 | | 24.2 % | 1.04 [ 0.64, 1.68 ] |
| Quebec | 153/31133 | 75/15353 | | 75.8 % | 1.01 [ 0.76, 1.33 ] |
| **Total (95% CI)** | **32627** | **22885** | | **100.0 %** | **1.01 [ 0.80, 1.29 ]** |

Total events: 173 (Screening), 172 (Control)
Heterogeneity: $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.91); $I^2 = 0.0\%$
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.91)



ORIGINAL ARTICLE

# Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study

- Проспективное, рандомизированное контролируемое исследование скрининга на рак простаты с помощью определения уровня простат-специфического антигена
- 182 000 мужчин, от 50 до 74 лет, в 7 европейских странах, скриринг с периодичностью 4 года, анализ проводился в группе (162 243 чел.) в возрасте 55-69 лет, комплаентность в группе скрининга – 82%, средний срок наблюдения – 8 лет
- Частота рака составила 8,2% в группе скрининга и 4,8% в контрольной группе
- Относительный риск смерти от рака простаты – 0,80 (95% ДИ 0,65-0,98)
- 1410 должны подвергнуться скринингу и 48 получить лечение для предотвращения 1 смерти от рака простаты
- Гипердиагностика в группе скриринга – около 50%

NEJM, 2009;360:1320-8.

ORIGINAL ARTICLE

# Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial

- Проспективное, рандомизированное контролируемое исследование скрининга на рак простаты с помощью определения уровня простат-специфического антигена и пальцевого ректального обследования
- 76 693 мужчин в США, ежегодный ПСА-тест (6 лет) и ректальное обследование (4 года), комплаентность 85% для ПСА-теста и 86% для ректального обследования, наблюдение в течение 7 лет
- Относительный риск рака составил 1,22 (95% ДИ 1,16-1,29), относительный риск смерти от рака простаты – 1,13 (95% ДИ 0,75-1,7)

N Engl J Med 2009;360:1310-9.

# Пока без оценки…

- Затраты
- Затраты-эффективность
- Затраты-полезность