

Forum dyskusyjne • Discussion forum**Czy w Polsce można ograniczyć umieralność na nowotwory złośliwe piersi poprzez zorganizowany screening?**

Jerzy E. Tyczyński

Can mortality from breast cancer in Poland be decreased by organised screening?**Wprowadzenie**

Nowotwory złośliwe piersi (sutka) są najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet na świecie [1]. Szacuje się, że w roku 2000 zachorowało na świecie na raka piersi 1 050 000 kobiet, a zmarło z tego powodu około 373 000 kobiet [1]. W tym samym roku żyło na świecie blisko 4 miliony kobiet, u których kiedykolwiek zdiagnozowano to schorzenie.

Także w Europie nowotwory złośliwe piersi są najczęściej diagnozowanym schorzeniem nowotworowym u kobiet [2]. Szacuje się, że w roku 2000 zachorowało w Europie na to schorzenie około 350 000 kobiet, natomiast zmarło z powodu raka piersi blisko 130 000 kobiet. Nowotwory złośliwe piersi stanowiły w 2000 roku w Europie 26,5% zachorowań oraz 17,5% zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet [3].

W Polsce odnotowano w 1999 roku 10 031 zachorowań na raka piersi u kobiet, 4 543 kobiety zmarły z powodu tego schorzenia w tym samym roku [4]. Rak piersi stanowi blisko co piąte zachorowanie (19,7%) oraz co ósmy zgon (13,1%) wśród ogółu nowotworów u kobiet w Polsce [4].

Obniżenie umieralności na nowotwory piersi jest z punktu widzenia zdrowia publicznego w Polsce sprawą najwyższej wagi. Jednym ze środków prowadzących do tego celu może być zorganizowany, populacyjny program badań przesiewowych (screening) tego schorzenia.

Screening nowotworów piersi w Polsce

W ostatnim czasie Ministerstwo Zdrowia (MZ) zamieściło na swojej stronie internetowej (www.mz.gov.pl) sprawozdanie z realizacji w roku 2000 programu screeningu raka piersi u kobiet w Polsce oraz warunki konkursu na realizację tego programu w roku bieżącym.

Lektura w/w dokumentów skłania do kilku refleksji, dotyczących założeń realizacji programów wczesnego wykrywania nowotworów piersi i metod realizacji tego typu programów.

Niepokój związany z realizacją screeningu raka piersi w Polsce budzi sposób, w jaki został on zaplanowany i w jaki jest wdrożony w praktyce. Populacyjny program wczesnego wykrywania każdego schorzenia (w tym również raka piersi) musi precyzyjnie określać populację, w jakiej ma on być wdrożony („*target population*”) i następnie konsekwentnie musi być realizowany w tej samej populacji przez kolejne lata.

Tymczasem w Polsce program realizowany jest na podstawie corocznego przetargu na jego realizację, i w związku z tym realizowany jest w kolejnych latach przez różne ośrodki. Siłą rzeczy, obejmuje on w związku z tym w kolejnych latach różne populacje kobiet. Trudno oczekiwać, aby program realizowany na takich zasadach przyniósł oczekiwane i mierzalne efekty. Taki sposób realizacji programu nie pozwoli również na obiektywną ocenę w przyszłości jego efektów, jeśli takie będą miały miejsce.

Aby obiektywnie ocenić efektywność tego typu programu należy prowadzić go przez co najmniej 8-10 lat w określonej (ściśle zdefiniowanej) tej samej populacji [5]. Można wtedy (po kilku lub kilkunastu latach) porównać zmiany w umieralności z powodu raka piersi w populacji objętej screeningiem z populacją kontrolną, którą stanowi populacja kobiet nie objęta programem (lub populacja objęta programem, lecz przed jego wdrożeniem).

Inną sprawą jest konstrukcja samego programu (jego założenia realizacyjne). Przegląd literatury i doświadczenia innych krajów realizujących programy tego typu (przede wszystkim Wielkiej Brytanii, Holandii, Szwecji i Finlandii) pokazują, że grupa wiekowa objęta screeningiem zawiera się w przedziale 50-64 (lub 69) lat, a interwał czasowy pomiędzy kolejnymi badaniami tej samej kobiety wynosi z reguły 2 lata (Tab. I) [6].

Jak mierzyć efektywność programu screeningowego?

Fundamentalną sprawą jest pomiar efektywności programu wczesnego wykrywania raka piersi. W przypadku scho-

Scientific Coordinator, European Network of Cancer Registries (ENCR)

Unit of Descriptive Epidemiology
International Agency for Research on Cancer
Lyon Cedex, France

Tab. I. Programy screeningowe raka piersi w Europie

Kraj	Rodzaj programu	Rok rozpoczęcia	Liczba programów	Wiek populacji objętej	Okres pomiędzy badaniami (w latach)
Austria	Regionalny	1999	2	bd	bd
Belgia	Regionalny	1992	1	50-69	2
Dania	Regionalny	1991	1	50-69	2
Finlandia	Ogólnokrajowy	1986	1	50-59	2
Francja	Ogólnokrajowy	1989	32	50-69	2
Grecja	Pilotowy	1989	2	40-64	2
Hiszpania	Regionalny	1990	4	45-64	2
Holandia	Ogólnokrajowy	1989	1	50-69	2
Irlandia	Ogólnokrajowy	1989	1	50-65	bd
Islandia	Ogólnokrajowy	1987	1	40-69	2
Luxemburg	Ogólnokrajowy	1992	1	50-65	2
Niemcy	Pilotowy	1999	3	50+	1
Norwegia	Regionalny	1995	bd	50-69	2
Portugalia	Regionalny	1990	1	40+	2
Szwecja	Ogólnokrajowy	1986	26	40-74	2
Węgry	Pilotowy	1991	bd	50-64	1
Wielka Brytania	Ogólnokrajowy	1988	1	50-64	3
Włochy	Regionalny	1990	10	50-69	2

rzenia takiego jak rak piersi, screening pozwala na wykrywanie wczesnych postaci raka inwazyjnego (lub *in situ*). Z ograniczenia tego wynika cel programu i pomiar jego efektywności. W przypadku raka piersi program screenin-gowy prowadzi do zwiększenia rejestrowanej zachorowalności w krótkim czasie oraz spadku (ewentualnego) umieralności z powodu tego schorzenia w długim okresie czasu. I właśnie obniżenie umieralności jest długofalowym celem każdego programu wczesnej diagnostyki nowotworów piersi.

Jako że nadrzędnym celem programu jest obniżenie umieralności z powodu schorzenia objętego programem, główną miarą jego efektywności (skuteczności) jest zmiana współczynników umieralności w populacji nim objętej.

Wiadomo jednak, że maksymalne (możliwe do uzyskania dzięki programowi) obniżenie umieralności występuje w skali populacyjnej po wielu (zwykle 10-15) latach od jego pełnej implementacji, a jego rozmiar nie przekracza w praktyce w skali populacyjnej 5-10%. Jest to wielkość, która, przy pomocy miary tak „grubej” jak ogólny współczynnik umieralności, może w określonych sytuacjach być po prostu niemierzalna (np. gdy dane pochodzące ze świadectw zgonów są mało precyzyjne).

Dlatego istotne jest używanie innych, pośrednich miar skuteczności programu, takich jak „oczyszczony współczynnik umieralności” („*refined mortality*”) – eliminujący z obliczeń współczynnika umieralności pacjentki z danej populacji, zdiagnozowane przed rozpoczęciem programu screenin-gowego (których zgony wpływają na współczynnik umieralności w okresie, gdy program jest już realizowany).

Aby jednak tego typu ocena była możliwa do przeprowadzenia, program musi być realizowany w regionie, gdzie działa sprawny (kompletny) rejestr nowotworów (który umożliwia identyfikację takich pacjentek) [7]. Re-

jestr nowotworów, na terenie gdzie realizowany jest screening, pozwala także na ocenę potencjalnej zmiany struktury zachorowań w populacji objętej programem – spadek odsetka nowotworów zaawansowanych w momencie zdiagnozowania i wzrost odsetka przypadków zdiagnozowanych we wczesnych stadiach, w tym nowotworów *in situ* (przede wszystkim DCIS – *ductal carcinoma in situ*). Jest to pośrednia miara efektywności programu.

Miarą efektywności programu nie może być liczba nowotworów wykrytych podczas jego realizacji (MZ podało, że w 2000 roku wykryto 731 przypadków na 137 986 przeprowadzonych badań mammograficznych). Miara ta jest o tyle mało użyteczna, że nie mówi nic o rzeczywistych rezultatach programu, ponieważ nie odnosi liczby zdiagnozowanych przypadków do wielkości populacji, które były programem objęte, ani tym bardziej, do oczekiwanej liczby przypadków w tej populacji.

Co więcej, nie wiemy, jaka byłaby liczba przypadków w tej populacji kobiet, gdyby nie została ona objęta screenin-giem.

Druga miara przytaczana w materiale MZ, tj. koszt wykrycia 1 przypadku, wynoszący wg raportu 13 260 złotych – nie jest również właściwa. Bardzo trudno jest odpowiedzieć na pytanie, czy to dużo, czy mało? Taka miara nie odpowiada nam niestety na pytanie, jaka jest rzeczywista „*cost-effectiveness*”. Zwłaszcza, jeśli nie wiemy, jaka jest struktura stadiów zaawansowania wykrytych przypadków i jak się ona ma do struktury zaawansowania przypadków w populacji generalnej.

Negatywne strony badań screenin-gowych

Odrębną sprawą jest ocena możliwych (potencjalnych) negatywnych skutków badań screenin-gowych.

Wśród negatywnych skutków programu mogą znaleźć się, m.in.:

- rozpoznawanie przypadków „falszywie pozytywnych” (*false positive*) i związane z tym, m.in. problemy natury medycznej (np. niepotrzebna dalsza procedura diagnostyczna) oraz psychologicznej (występujący u kobiet lęk i obawy związane z potencjalnym wykryciem nowotworu);
- „*overdiagnosis*” – rozpoznawanie nieistniejących przypadków lub przypadków, które, gdyby nie wykryto ich podczas badań sceningowych, nigdy nie zmanifestowałyby się klinicznie. Prowadzi to do sztucznego zawyżania zachorowalności, szczególnie w pierwszym okresie realizacji programu;
- zwiększona liczba rozpoznań „*ductal carcinoma in situ*” (DCIS), prowadząca w części przypadków do wdrożenia niepotrzebnych procedur leczniczych. Ocenia się, że odsetek przypadków DCIS wśród wszystkich przypadków nowotworów piersi, wykrytych podczas mammograficznych badań przesiewowych, waha się od 10 do 20% [8].
- ryzyko związane z indukcją nowotworów, wywołaną promieniowaniem jonizującym stosowanym w procedurze diagnostycznej – dotyczy przede wszystkim kobiet relatywnie młodych, u których ryzyko wystąpienia nowotworu piersi indukowanego przez promieniowanie jest wyższe niż u kobiet starszych (w okresie postmenopauzalnym).

Podsumowanie

Sformułowane powyżej problemy, choć istotne dla efektywnego i bezpiecznego prowadzenia programu screeningu, nie wyczerpują listy problemów związanych ze screenieniem raka piersi.

Do listy tej należy dodać sprawy związane z kwalifikacjami personelu (techników radiologii i radiologów), jakością sprzętu do mammografii, dalszą opieką onkologiczną nad kobietami, u których badanie przesiewowe dało wynik pozytywny.

W materiale MZ, będącym załącznikiem do sprawozdania, zatytułowanym „Opis przedmiotu zamówienia”, wymienione są cele programu. Jeśli przyjrzymy się im uważnie, to łatwo zauważyć, że żaden z tak sformułowanych celów nie może być zmierzony (a w większości przypadków osiągnięty).

I tak, cel główny: „obniżenie umieralności z powodu raka piersi” nie będzie mierzalny, z przyczyn, które zostały opisane wcześniej.

Cele szczegółowe:

1. „Zwiększenie wykrywalności wczesnych przypadków raka piersi” – Realizacji tego celu nie sposób będzie ocenić bez danych populacyjnych, dotyczących struktury stanów zaawansowania przed rozpoczęciem screeningu w populacji nim objętej. Do tego jednak musimy mieć dane z rejestrów nowotworowych, które pozwolą nam to ocenić. Ponadto pozostaje pytanie: zwiększenie, o ile i w jakim horyzoncie czasowym?
2. „Zwiększenie udziału operacji zachowujących sutek” – Doświadczenia programów z innych krajów pokazują,

że nawet w przypadku DCIS, odsetek przypadków leczonych w sposób oszczędzający pierś, nie różni się istotnie od odsetka dla przypadków zaawansowanych. Głównym problemem nie jest tu sam screening i jego efektywność, lecz przyjęte powszechnie procedury leczenia.

3. „Zwiększenie odsetka wyleczeń” – To jest chyba najtrudniejszy problem. Przede wszystkim należałoby zdefiniować, co to jest „wyleczenie”? O jaki procent ma się ten odsetek zwiększyć i w jakim czasie – jak to miałyby być mierzone? Jeżeli chcemy to mierzyć odsetkiem tzw. 5-letnich przeżyć, to nie uzyskamy prawdziwej odpowiedzi. Powodem jest tutaj, że niezależnie od uzyskanej (bądź nie uzyskanej) poprawy „wyleczalności”, odsetek przeżyć 5-letnich i tak wzrośnie, ponieważ taka jest cecha badań screeningowych. Dzięki badaniom screeningowym wykrywamy przypadki wcześniej (niż gdyby nie było screeningu), a więc nawet jeśli zgon nastąpi dokładnie wtedy, gdy wystąpiłby bez badań przesiewowych, to i tak będziemy mieli dłuższy okres przeżycia od momentu rozpoznania nowotworu do momentu zgonu.
4. „Obniżenie kosztów leczenia” – W przypadku tego celu będzie raczej odwrotnie. Zwiększona (na skutek screeningu) liczba rozpoznanych przypadków będzie skutkować ogólnym wzrostem nakładów na leczenie nowotworów piersi w skali kraju.

Planowanie i realizacja programu screeningu nowotworów piersi muszą być oparte na solidnych podstawach naukowych. Prowadzenie tego typu programu w dotychczasowej formie wydaje się być wątpliwe z punktu widzenia możliwości realizacji jego celów i możliwości obiektywnej oceny ich osiągnięcia. Prowadzi do nieefektywnego wydatkowania środków publicznych.

Jeżeli chcemy w Polsce obniżyć umieralność z powodu raka piersi w oparciu o program wczesnego wykrywania tego schorzenia, to musi to być program populacyjny (choć niekoniecznie obejmujący od początku całą populację kobiet), tzn. program taki musi przez wiele lat obejmować tę samą, dobrze zdefiniowaną populację kobiet. Aby to osiągnąć należy, jak się wydaje:

- 1) wytypować populację (region), w którym na stałe zostanie wdrożony taki program (docelowo może to być populacja kobiet całego kraju);
- 2) objąć nim populację kobiet w wieku 50-64 lat w wybranym regionie;
- 3) badać te same kobiety co 2 lata, zgodnie z zaleceniami sformułowanymi na podstawie randomizowanych badań klinicznych;
- 4) używać miar efektywności programu, w porównaniu z populacją (populacjami) kobiet nie objętą programem.

Wdrażając tak sformułowany program możemy oczekiwać, w perspektywie 10-15 lat, obniżenia umieralności z powodu raka piersi w grupach nim objętych o około 30-35%, natomiast w skali populacji o około 5-10% [9]. Nie należy jednak zapominać, że niektóre metaanalizy

randomizowanych badań klinicznych, dotyczących efektywności badań przesiewowych raka piersi, pokazały brak mierzalnego pozytywnego efektu tego typu programów [10].

Dr Jerzy Tyczyński

Scientific Coordinator, European Network of Cancer Registries (ENCR)
Unit of Descriptive Epidemiology
International Agency for Research on Cancer
150, cours Albert Thomas
69372 Lyon Cedex 08, France
(tyczynski@iarc.fr)

Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: S4-S66.
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2000; 38: 99-166
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon, IARC, 2001.
4. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut; 2002.
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg J. (red.). *European guidelines for quality assurance in mammography screening*. Third Edition. Luxembourg: European Commission; 2001.
6. Ballard-Barbash R, Klabunde C, Paci E, Broeders M, Coleman EA i wsp. Breast cancer screening in 21 countries: delivery of services, notification of results and outcomes ascertainment. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 417-426.
7. Wait SH. Cancer registries in evaluation of breast cancer screening programmes. W: Sankila R, Demaret E, Hakama M i wsp. (red.) *Evaluation and monitoring of screening programmes*. Brussels-Luxembourg: European Commission, Europe Against Cancer Programme; 2001, 133-150.
8. Sankila R, Lynge E. Cohort studies on breast cancer screening. W: Sankila R, Demaret E, Hakama M i wsp. (red.). *Evaluation and monitoring of screening programmes*. Luxembourg: European Commission, Europe Against Cancer Programme; 2001, 163-179.
9. IARC Handbooks on Cancer Prevention. Volume 7. *Breast cancer screening*. Lyon: IARC Press; 2002.
10. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 1340-42.

Otrzymano: 22 maja 2002 r.

Przyjęto do druku: 30 sierpnia 2002 r.