

Mammograficzne badania przesiewowe — uznany standard

Joanna Didkowska

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet na świecie (około 1,7 mln zachorowań), także w Polsce (17 tys. zachorowań rocznie). W krajach rozwiniętych od 30 lat prowadzi się populacyjne badania przesiewowe. W Polsce uczestnictwo w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi (około 45%) nadal odbiega od obserwowanego w krajach wysoko rozwiniętych (powyżej 70%), a spadek umieralności z powodu raka piersi jest niższy. Szybki spadek umieralności po wprowadzeniu badań przesiewowych w krajach Europy Zachodniej i USA był potwierdzeniem ich skuteczności. Jednak wieloletnia obserwacja i dostępność danych z tak długiego okresu wywołała dyskusję nad nadrozpoznanalnością raka piersi w skryningu i związanym z nią niepotrzebnym leczeniem (*overtreatment*). Podsumowaniem tej dyskusji jest stanowisko przygotowane przez WHO, zalecające kontynuację badań przesiewowych w kierunku raka piersi, przy jednoczesnym umożliwieniu podjęcia świadomej decyzji przez pacjentkę.

Mammography screening — a recognised standard

Breast cancer is the most common global malignancy found in women and likewise so in Poland; newly diagnosed cases being respectively \approx 1.7 million and 17 thousand annually. For the last 30 years, population screening has been adopted in the developed world. In Poland, breast screening rates are however around 45%, which are still lower than those in highly developed countries (above 70%). Breast cancer mortality has also declined more slowly in Poland. Following the introduction of breast screening, the rapid decreases in mortality demonstrated in Western Europe and the USA attest to its effectiveness. Observations and data accumulated over many years through such screening have nevertheless generated debate regarding over-diagnosis and over-treatment of breast cancer. This issue has been summarised in a WHO Position Paper that recommends continuing breast screening whilst also ensuring that patients are able to make informed decisions.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 2: 175–178

Słowa kluczowe: rak piersi, populacyjne badania przesiewowe, nadrozpoznanalność

Key words: breast cancer, population screening, overdiagnosis

Podczas zorganizowanej przez redakcję *Nowotworów* debaty dotyczącej wątpliwości wokół mammograficznych badań przesiewowych w kierunku raka piersi przedstawione zostały dwa punkty widzenia: uznający skryning za standard i poddający w wątpliwość zasadność jego prowadzenia.

W obliczu obecnego stanu wiedzy, praktyki w wielu krajach i stanowiska Światowej Organizacji Zdrowia [1] nie ulega wątpliwości, że populacyjne badania przesiewowe są obecnie standardem we wszystkich wysoko rozwiniętych krajach świata.

Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Didkowska J. Mammography screening — a recognised standard. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 418–421.

Należy cytować wersję pierwotną.

Ocenę wartości populacyjnych badań przesiewowych oparto na przeglądzie literatury. Przedstawione dane epidemiologiczne dotyczące zachorowań i zgonów zarówno na świecie, jak i w Polsce pochodzą z powszechnie dostępnych baz danych epidemiologicznych [2–5].

Dyskusja dotycząca tego tematu powinna rozpocząć się od przedstawienia skali problemu. Rak piersi jest drugim (po raku płuca) najczęstszym nowotworem na świecie i jednocześnie najczęstszą chorobą nowotworową kobiet (około 1,7 mln zachorowań w 2012 roku, ¼ nowotworów u kobiet). Rak piersi jest najczęstszym nowotworem kobiet zarówno w krajach dobrze rozwiniętych (ok. 883 tys. zachorowań), jak i w regionach mniej rozwiniętych (794 tys.). Współczynniki zachorowalności są bardzo zróżnicowane w zależności od regionu: ok. $10/10^5$ w niektórych krajach Afryki Środkowej (Gambia, Gabon, Rwanda) i Wschodniej Azji do ponad $100/10^5$ w bogatych krajach europejskich (Belgia, Dania) [1]. Rak piersi jest przyczyną ponad pół miliona zgonów kobiet na świecie (5. przyczyna w rankingu, 15%). Rak piersi jest częściej nowotworową przyczyną zgonu kobiet w krajach o niskim wskaźniku rozwoju społecznego (HDI — *human development index*) (20%) niż w krajach o wysokim HDI (17%). Różnice umieralności między regionami świata są mniejsze niż w przypadku zachorowalności i wahają się od $6/10^5$ w krajach dalekiej Azji do $20/10^5$ w Zachodniej Afryce [2, 5].

W Polsce rak piersi również jest najczęstszym nowotworem u kobiet, stanowiącym 22% zachorowań i 14% zgonów nowotworowych. Ponad 17,2 tys. kobiet musi co roku zmierzyć się z tą diagnozą, a ponad 5,3 tys. z tego powodu umiera. Problem raka piersi w Polsce nabiera ostrości, gdy oceni się częstość zgonów z tego powodu wśród ogółu zgonów — 9% zgonów młodych kobiet (20–44 lat) i 14% u kobiet w średnim wieku (45–64 lat) jest skutkiem raka piersi [3, 4].

Skoro rak piersi jest tak poważnym problemem, to należy wybrać najlepszą strategię zapobiegania tej chorobie i jej konsekwencjom. Od wielu lat istnieje ogólny scenariusz optymalnego postępowania w chorobach nowotworowych: zapobiegać, wcześnie wykrywać, skutecznie leczyć. Co jest możliwe w raku piersi w zakresie profilaktyki pierwotnej?

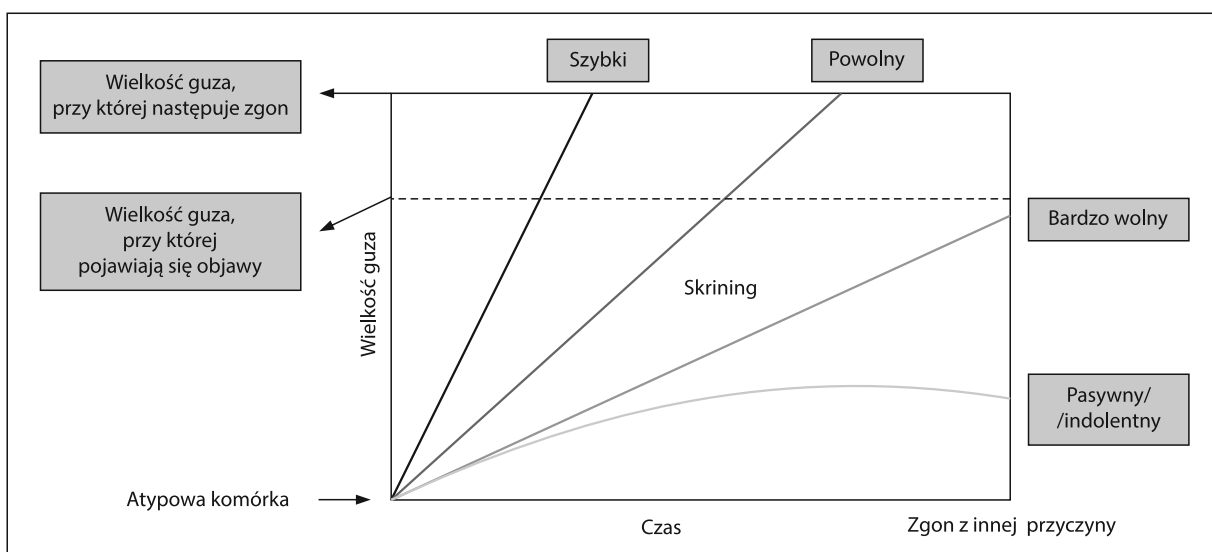
Prewencja pierwotna jest najbardziej skuteczna w tych schorzeniach, dla których poznane zostały czynniki ryzyka, a działania mogące je zmodyfikować realnie wpłyną na zachowania populacji. W przypadku raka piersi czynniki ryzyka są związane zarówno z czynnikami konstytucjonalnymi kobiety (wiek *menarche* i menopauzy), zachowaniami zdrowotnymi (waga, aktywność fizyczna, spożycie alkoholu), jak i decyzjami mającymi związek z najbardziej intymną sferą życia (stosowanie antykoncepcji, wiek urodzenia pierwszego dziecka, karmienie piersią, liczba dzieci, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej — HTZ). Spośród znanych

czynników ryzyka udało się ograniczyć jedynie ekspozycję na HTZ po publikacji wyników badania Women's Health Initiative's [6]. W USA trzykrotny spadek liczby wystawionych recept w latach 2001–2003 spowodował natychmiastowy efekt w postaci spadku zachorowalności w 2003 roku o około 10 zachorowań na 100 000 kobiet [7]. W Polsce dane dotyczące stosowania HTZ są bardzo ograniczone, można jedynie się spodziewać, że po 1989 roku wraz z aktywnością marketingową firm farmaceutycznych i rozwojem rynku farmaceutycznego kobiety urodzone po II wojnie światowej miały ułatwiony dostęp do tych leków. Mimo że wpływ pozostałych czynników ryzyka jest widoczny w badaniach ekologicznych, to są one trudno modyfikowalne i prawdopodobnie konieczne byłyby jednocześnie zmiany w zakresie kilku z nich. Wobec tego może prewencja wtórna (skrining) mogłaby ograniczyć skutki społeczne raka piersi?

Polska dołączyła do krajów, które wprowadziły skrining w 2006 roku, około 20 lat później niż pozostałe kraje zachodnie. W Polsce nadal uczestnictwo w programie badań przesiewowych jest około 2-krotnie niższe niż w Europie Zachodniej i USA. Po 10 latach prowadzenia skriningu uczestnictwo w Polsce wynosi około 45%, podczas gdy w USA i krajach Europy Zachodniej około 70–80% [8]. Efektywność badań przesiewowych zaczęto badać w krajach europejskich po około 30-letniej obserwacji; 10-letnia obserwacja w Polsce nie pozwala jeszcze na ocenę efektywności i skuteczności.

Czy strategia ochrony kobiet przed skutkami raka piersi może być oparta wyłącznie na założeniu, że leczenie chorych jest dostatecznie skuteczne? Przeżywalność w raku piersi w krajach wysoko rozwiniętych przekracza 85%. Polska nadal ma o około 10 punktów procentowych niższe wskaźniki 5-letnich przeżyć (74% wśród chorych zdiagnozowanych w latach 2005–2009) i wyższe jedynie od Łotwy (71%), Estonii, Litwy i Słowacji (72%) [9]. Czy różnice te mogą być wynikiem późniejszego wprowadzenia skriningu w Polsce i krajach bałtyckich?

W krajach, które wprowadziły skrining w latach 80/90. XX wieku i które charakteryzują się wysokim uczestnictwem, przeżywalność kobiet jest wyższa. Skoro tak, to czemu mnożą się pytania o wartość skriningu? Kryteria przedstawione przez Wilsona i Jungera w 1968 roku nadal pozostają w mocy dla oceny skriningu. Badania przesiewowe w kierunku raka piersi spełniają większość tych kryteriów (ważny problem zdrowotny i społeczny; możliwość wyleczenia i/lub znacznie lepsze wyniki leczenia we wczesnym stadium; łatwa do wykrycia i leczenia faza przedkliniczna; odpowiednie i akceptowalne testy, powtarzane od momentu powstania ryzyka; określona subpopulacja wysokiego ryzyka; korzyści przewyższające ryzyko; populacyjne koszty badania, nieprzewyższające kosztów leczenia). Wątpliwości pojawiają się przy ocenie wiedzy na temat historii naturalnej choroby, a wszystkie zastrzeżenia wobec skriningu raka piersi są bezpośrednio powiązane z wymienioną obiekcją.



Rycina 1. Teoretyczne scenariusze rozwoju raka piersi

Wprowadzanie populacyjnych badań przesiewowych było oparte na założeniu, że progresja raka piersi postępuje w sposób „liniowy”. W liniowym modelu progresji raka piersi zakłada się, że nowotwór rozwija się w sposób stały w czasie (jednostajnie), tworząc ciąg zdarzeń następujących w określonym, przewidywalnym porządku (rozpoczynając od atypii lub *in situ* do późnego stadium choroby z przerzutami i zgonem) i że wobec tego wczesne rozpoznanie ma zasadnicze znaczenie dla zmniejszenia umieralności [10]. Od kilku lat odchodzi się jednak od liniowego schematu rozwoju raka piersi na rzecz wielu różnych scenariuszy. Analiza rzeczywistego przebiegu choroby u kilkudziesięciu tysięcy chorych pozwoliła stworzyć teoretyczne modele stochastyczne, wskazujące, że sposób progresji nowotworu może istotnie wpływać na korzyści wynikające ze skryningu [11]. Wiele doniesień wskazuje, że nowotwór może przebiegać według różnych scenariuszy w zależności od jego biologii. Model „zmienny” wyróżnia 3 podstawowe scenariusze: pasywny (*indolent/regressive*), powolny (*slow*) i szybki (*fast/rapid*), a rzeczywisty rozwój może przebiegać pomiędzy nimi. W scenariuszu „pasywnym” (*indolent/regressive*) przemiana komórek jest bardzo powolna lub wręcz następuje wycofanie zmian — kobiety nie odnoszą korzyści z udziału w skryningu. Scenariusz „powolny” jest utożsamiany z klasycznym liniowym wzorcem rozwoju raka piersi — następuje ograniczenie umieralności w wyniku skryningu. U kobiet z rakiem przebiegającym według scenariusza „szybkiego” istnieje wysokie prawdopodobieństwo raka interwałowego, a zatem korzyści wynikające z udziału w skryningu są ograniczone (ryc. 1).

Od około dekady trwa dyskusja dotycząca nadrozpoznawalności (*overdiagnosis*) raka piersi w skryningu i związanym z nią niepotrzebnym leczeniem (*overtreatment*). Kluczowym

zagadnieniem staje się zatem pojęcie nadrozpoznawalności. Za najprostszą i bardzo intuicyjną definicję tego terminu można uznać określenie: diagnoza „stanu” (choroby?), który nie da objawów, ani nie spowoduje zgonu pacjenta. Prawdopodobnie takie sformułowanie można uznać za poprawne wyłącznie dla kobiet, których dotyczy „pasywny” scenariusz raka piersi. Powyższa definicja milcząco zakłada bowiem, że istnieją metody, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wytypować osoby, u których nowotwór rozwija się w sposób indolentny i u których może dojść do nadrozpoznania. Problemem wydaje się jednak brak dostatecznej wiedzy, która pozwoliłaby na wskazanie kobiet z „pasywnym” rakiem piersi. Oczywiście istnieją pewne przesłanki do określenia prawdopodobieństwa rozwoju jednego ze scenariuszy, ale ryzyko popełnienia błędu nadal jest duże.

Skoro u wielu pacjentek dochodzi do „nadrozpoznania” (co jest głównym zarzutem przeciwników skryningu), to czy należy je leczyć i czy, jeżeli leczenie zostanie podjęte, należy uznać je za niepotrzebne (*overtreatment*)? Najczęstszym rozpoznanem, które jest przywoływane jako „nadrozpoznanie”, jest rak przewodowy *in situ*. Część badaczy i lekarzy chce traktować raka *in situ* jako nadrozpoznanie (*overdiagnosed*). Jednak w najpoważniejszych czasopismach medycznych pojawiają się dyskusje dotyczące postępowania z pacjentkami z taką diagnozą. Niektórzy lekarze zalecają codzienną 30-minutową aktywność fizyczną, ale inni mówią, że doskonałe wyniki leczenia raków *in situ* niekoniecznie przełożą się na równie doskonałe osiągnięcia terapeutyczne bez leczenia i wobec tego leczenie jest konieczne [12].

Argumentem przeważającym za traktowaniem z uwagą raków *in situ* jest związek między częstością wykrywania raków interwałowych a częstością wykrywania raków *in situ*. W badaniu kierowanym przez Duffiego [13] wykazano, że na

1000 kobiet biorących udział w skriningu wzrost częstości wykrywania przewodowego raka piersi *in situ* z poniżej 1 do ponad 2 wiąże się z 11-procentowym spadkiem wykrywania raków interwałowych. Na podstawie tych badań ustalono także zależność funkcyjną wskazującą na odwrotnie proporcjonalny związek między częstością wykrywania raka *in situ* a częstością występowania inwazyjnych raków interwałowych.

Ocena wyników europejskich badań przesiewowych przeprowadzona przez Paciego i współpracowników na podstawie przeglądu literatury wykazała, że zmniejszenie umieralności wśród kobiet biorących udział w badaniu przesiewowym waha się od 38% (w badaniach IBM — *incidence-based mortality*) do 48% (badania kliniczno-kontrolne). Jednocześnie nadrozpoznowalność skorygowana o wyprzedzenie diagnostyczne (*lead time*) i ryzyko raka piersi została oszacowana na poziomie 1–10% (skorygowana średnia — 6,5%). Bilans przedstawiony przez badaczy wskazuje, że na każde 1000 kobiet badanych co 2 lata w wieku 50–69 lat, obserwowanych do 79 roku życia, uratować można życie 7–9 kobiet (przy oczekiwanych 30 zgonach przy braku skriningu), natomiast nadrozpoznowalność dotyczy 4 kobiet [14].

Rekomendacje grupy roboczej Guideline Development Group (GDG) przygotowującej (według metodologii GRADE) stanowisko WHO wobec skriningu raka piersi w zależności od rozwoju społeczno-ekonomicznego kraju zalecają dla krajów o dobrej organizacji ochrony zdrowia (a do takich zalicza się Polskę) prowadzenie programu mammograficznych badań przesiewowych dla kobiet w wieku 50–69 lat z dwuletnim interwałem między turami badania. Grupa robocza GDG podkreśla, że organizatorzy badań przesiewowych powinni mieć zaplanowaną strategię przekazywania kobietom zrównoważonej i obiektywnej informacji na temat korzyści i ryzyka wynikających z udziału w przesiewowych badaniach mammograficznych, a decyzja o udziale w programie powinna być zgodna z preferencjami kobiety i podjęta świadomie [1].

Uważam, że stanowisko WHO najlepiej wyraża stan dzisiejszej wiedzy i, co szczególnie ważne, podkreśla podmiotowość kobiety. To kobieta powinna decydować o udziale w skriningu na podstawie obiektywnej informacji, a państwo powinno umożliwić jej ten udział w sposób najbardziej przyjazny. Skrining w kierunku raka piersi jest dziś standar-

dem we wszystkich rozwiniętych krajach i pozostaje mieć nadzieję, że pozostanie również standardem w Polsce.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Joanna Didkowska

Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: didkowskaj@coi.waw.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 30 czerwca 2016 r.

Na podstawie wystąpienia podczas IV Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory*, „Debaty onkologiczne”, Warszawa, 8–9 kwietnia 2016 r.

Piśmiennictwo

1. WHO position paper on mammography screening. Geneva: WHO, 2014.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M i wsp. GLOBOCAN 2012 v1.0. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013. Dostępne na stronie: <http://globocan.iarc.fr> accessed on 31/03/2016.
3. Didkowska J, Wojciechowska U. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 2015.
4. Wojciechowska U, Didkowska J. *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce*. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie: Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp z dnia 30.03.2016.
5. World Health Organization, *health statistics and information systems, mortality database* <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> (dostęp z dnia 30.03.2016).
6. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
7. Ravdin PM, Cronin CA, Howlader N i wsp. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670–1674.
8. *IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 7: Breast cancer screening*. Lyon: IARC Press, 2002.
9. Alemanii C, Weir HK, Carreira H i wsp. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977–1010.
10. Duffy S, Hill C, Esteve J (red.) *Quantitative methods for the evaluation of cancer screening*. London: Arnold Publishers, 2001.
11. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B i wsp. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet* 2014; 15: e234–e242.
12. Merrill AL, Esserman L, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *N Engl J Med* 2016; 374: 390–392.
13. Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D i wsp. Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *Lancet Oncology* 2016; 17: 109–114.
14. Paci E, Broeders H, Hofving S i wsp. European breast cancer screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2014; 23: 1159–1163.