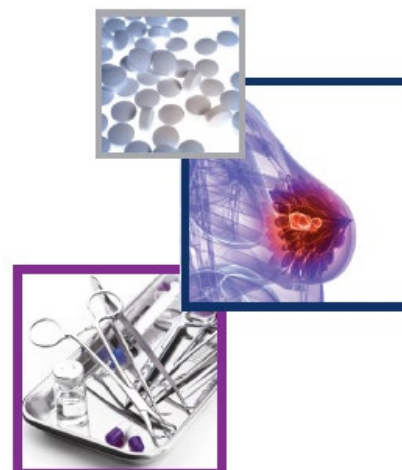


## PERSPEKTYWA ZARZĄDCZA

W sprawie przedruków prosimy o kontakt na [reprints@futuremedicine.com](mailto:reprints@futuremedicine.com).

### Prawdziwe i sztuczne kontrowersje dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka piersi

Stephen W. Dufy<sup>1</sup>, Tony Hsiu-Hsi Chen<sup>2</sup>, Robert A Smith<sup>3</sup>, Amy Ming-Fang Yen<sup>4</sup>, Laszlo Tabar<sup>5</sup>



#### Wskazania praktyczne

- Badania przesiewowe w kierunku raka piersi zapobiegają zgonom na skutek tego nowotworu i można je zalecać.
- Kiedy podawane w kategoriach umieralności na raka piersi wśród kobiet o przeciętnym angielskim ryzyku, przechodzącym regularne badania w wieku 50-69 lat, najważniejsze analizy wskazują na obniżenie umieralności na skutek tej choroby wahające się od jednego życia uratowanego na 64 do 257 wykonanych badań przesiewowych.
- Skuteczną strategią jest proponowanie badań przesiewowych na podstawie wieku (rozpoczynając od 40 lub 50 lat).
- Istnieją możliwości wprowadzania różnorodnych trybów nadzoru (obserwacji) w tym technologii obrazowania, opartych na historii rodzinnej lub gęstość piersi.

**STRESZCZENIE:** Przeprowadziliśmy analizę pozornych rozbieżności występujących pomiędzy różnymi publikacjami dotyczącymi wpływu mammograficznych badań przesiewowych na umieralność powodowaną rakiem piersi i fałszywego dodatniego rozpoznania. Biorąc pod uwagę wyniki każdego badania w odniesieniu do takiej samej populacji i zastosowaniu wspólnego mianownika, wszystkie badania wskazują na zasadnicze korzyści w zakresie umieralności, a różnice między danymi szacunkowymi mają charakter drugorzędny. Istnieje rzeczywisty spór dotyczący nadrozpoznawalności, jednak metody uwzględniające czas wyprzedzenia oraz bazowe trendy zapadalności dostarczają szacunków nadrozpoznawalności, które są umiarkowane i znacząco niższe niż korzyści wynikające ze zmniejszonej umieralności. Istnieje możliwość wprowadzania zindywidualizowanych reguł badań przesiewowych, w szczególności w odniesieniu do gęstości piersi.

W poniższej pracy przedstawiamy naszą perspektywę na temat niedawnej debaty toczącej się wokół badań przesiewowych w kierunku raka piersi w oparciu o nasze doświadczenia i wiedzę zaczerpniętą z literatury. Przyjmuje się na ogół, że mammograficzne badania przesiewowe zapobiegają zgonom powodowanym przez raka piersi, chociaż trwają dyskusje na temat bezwzględnej wielkości korzyści wynikających z obniżonego poziomu umieralności w odniesieniu do ryzyk związanych z badaniami przesiewowymi. Wśród takich ryzyk szeroko nagłośniony został w ostatnich latach problem

<sup>1</sup>Centre for Cancer Prevention, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts & The London School of Medicine & Dentistry, Queen Mary University of London, Charterhouse Square, London, EC1M 6BQ, Wielka Brytania; autor odpowiedzialny za korespondencję: Tel.: +44 20 7882 3535; Fax: +44 20 7882 3890; [s.w.dufy@qmul.ac.uk](mailto:s.w.dufy@qmul.ac.uk)

<sup>2</sup>Graduate Institute of Epidemiology & Preventive Medicine, National Taiwan University, Taipei, Tajwan

<sup>3</sup>Cancer Control Science Department, American Cancer Society, Atlanta, GA, USA

<sup>4</sup>School of Oral Hygiene, Taipei Medical University, Tajwan

<sup>5</sup>Department of Mammography, Falun Central Hospital, Szwecja

nadrozpoznawalności, które określa się jako diagnozowanie raka na skutek badania przesiewowego, który nie zostałby zdiagnozowany w życiu pacjenta, gdyby nie przeprowadzono badania. Autorzy szeregu niedawnych badań obserwacyjnych twierdzą, że odkryli niskie wskaźniki korzyści w kategoriach obniżania poziomu umieralności lub wykrywania późnych etapów choroby oraz wysokie poziomy nadrozpoznawalności. Badania te zostały szeroko nagłośnione w mass mediach i stały się przyczynkiem do dalszej debaty. Inne dyskutowane tematy dotyczą wieku, w którym należy rozpoczynać i kończyć badania przesiewowe, interakcji badania przesiewowego i równoczesnych zmian terapii oraz zastępowania ogólnych skierowań na badania przesiewowego w oparciu o wiek przy pomocy indywidualnie dopasowanych badań przesiewowych w oparciu o ryzyko.

Warto omówić istotne argumenty związane z tymi zagadnieniami, jednak istotniejsze wydaje się określenie w pierwszej kolejności, czy różnice zdań dotyczące obniżenia poziomu umieralności oraz wskaźników nadrozpoznawalności stanowią rzeczywiste sprzeczności ilościowe i jakościowe, czy też może wynikają po prostu z innego sposobu przedstawiania takich samych wyników. Niedawna analiza mammograficznych badań przesiewowych przeprowadzona w Wielkiej Brytanii ponownie prawidłowo naświetliła kluczowe kwestie metodologiczne, czyli że oszacowane bezwzględne liczby redukcji przypadków śmiertelnych będą zależały od okresu obserwacji i populacji objętej badaniem przesiewowym, natomiast szacunkowe dane dotyczące nadrozpoznawalności będą różniły się odpowiednio do mianownika, dla którego wyrażone jest to rozpoznanie. Tym samym uzyskuje się bardzo różne oszacowania liczbowe zależnie od tego, czy nadrozpoznawalność wyraża się jako wskaźnik populacji, odsetek zagrożenia ryzykiem raka w ciągu życia czy jako odsetek przypadków raka wykrytych w badaniach przesiewowych. Dlatego przed stwierdzeniem, które oszacowania są najbardziej prawidłowe, należałoby ocenić stopień, w jakim są one różnymi sposobami przedstawiania takich samych wyników.

W poniższym opracowaniu naszym celem jest zbadanie rozmiaru i źródła faktycznej różnicy zdań dotyczącej bezwzględnych korzyści w zakresie śmiertelności uzyskiwanych dzięki badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, łącznie z problemem roli wczesnego wykrywania w epoce systematycznych terapii wspomagających, wielkości i źródła merytorycznego sporu dotyczącego wielkości fałszywego dodatniego rozpoznania powodowanego przez badania przesiewowe oraz właściwych populacji, którym należy proponować badania przesiewowe.

---

## **Redukcja umieralności powodowanej przez raka piersi**

Randomizowane próby mammograficznych badań przesiewowych były wielokrotnie analizowane. Faktycznie analiz takich przeprowadzono więcej, niż wynosi liczba samych badań przesiewowych. Toczy się debata na temat merytorycznych wartości poszczególnych analiz. Podsumowując wyniki prób w kategoriach względnej redukcji ryzyka śmierci na skutek raka piersi dzięki zaproszeniu na badania przesiewowe, badacze z reguły uzyskują oszacowane zmniejszenie umieralności na skutek raka piersi wynoszące 20%. Niektórzy dochodzą do nieco mniejszych szacunków stosując określone okresy kontrolne lub wykluczając pewne badania, podczas gdy inne wyniki są nieco wyższe, dzięki zastosowaniu prób w oparciu o samą populację. Niemniej jednak względne korzyści pozostają zbliżone do 20%. Do wyjątków należy badanie Nordic Cochrane, które odrzuca wyniki empiryczne na rzecz domniemanej redukcji umieralności wynoszącej 15% na podstawie oceny jakości analizowanych badań przeprowadzonej przez autorów badania.

Pomimo podobieństwa w szacowanych względnych korzyściach poszczególni badacze uzyskują bardzo różne wyniki w szacunkach bezwzględnej redukcji umieralności. Korzyści bezwzględne wyraża się często jako liczbę kobiet poddanych badaniu przesiewowemu konieczną aby zapobiec jednemu zgonowi na skutek raka piersi, przez analogię do liczby koniecznej do leczenia, która jest często przedstawiana w wynikach prób terapeutycznych. Argumentuje się, że pomiar ten nie jest odpowiedni dla zapobiegania podstawowego ani wtórnego, jednak mimo to jest powszechnie stosowany. **W przypadku badań mammograficznych sytuację komplikuje fakt, że niektórzy badacze podają liczbę kobiet, które należy zaprosić, zamiast liczby kobiet poddanych badaniu przesiewowemu. Nie jest to pomiar użyteczny, ponieważ liczba osób, które należy zaprosić, będzie różniła się zależnie od proporcji osób zaproszonych, które skorzystają z zaproszenia na badanie. Proporcja taka może być bardzo zróżnicowana, a samo zaproszenie nie stanowi żadnego zabezpieczenia. Na**

liczbę osób, które należy zaprosić, będzie wpływała umieralność wśród osób, które nie przychodzą na badania, w stopniu proporcjonalnym do udziału takich osób w określonej zaproszonej populacji.

**Tabela 1** pokazuje dane dotyczące korzyści bezwzględnych cytowane przez cztery ostatnie szeroko znane badania, które reprezentują cały zakres oszacowań redukcji umieralności spowodowanej rakiem piersi. Badania te obejmują badania UK Independent Review, Nordic Cochrane, US Preventive Services Task Force (USPSTF) i analizę EUROSCREEN dotyczącą mammograficznych badań przesiewowych w Europie. Pierwsze trzy analizy dotyczą randomizowanych prób badań przesiewowych, natomiast analiza czwarta przeprowadzona przez EUROSCREEN zawiera oszacowania obserwacyjne dotyczące badań przesiewowych w Europie. Szacunkowa liczba osób, które muszą przejść badanie / zostać zaproszone na badanie, aby zapobiec śmierci jednej osoby na skutek raka piersi, wynosi od 111 do 2000, co oznacza zakres prawie 20-krotny. Można zadać pytanie: dlaczego ten zakres jest tak ogromny, skoro oszacowania względne różnią się tylko dwu lub trzykrotnie? Oszacowana liczba jest zróżnicowana stosownie do grup wiekowych oraz zależnie od tego, czy opisana interwencja jest rzeczywistym badaniem przesiewowym czy zaproszeniem na badanie, jak również od czasu kontrolnego po badaniu oraz innych czynników.

Aby ocenić, czy różnice te są podstawą do rzeczywistego sporu i czy nie wynikają głównie z czynników takich jak czas badania kontrolnego i populacja docelowa, dokonaliśmy przeliczenia wszystkich czterech badań tak, aby dotyczyły tego samego scenariusza zastosowanego w badaniu UK Independent Review, tj. wpływu badania przesiewowego przez 20 lat w 20-letniej grupie wiekowej 50-69 na umieralność powodowaną przez raka piersi w wieku 55-79 lat w populacji brytyjskiej. W tym przypadku nie ma konieczności przeprowadzania ponownych obliczeń wyników UK Independent Review.

Zgodnie z wynikiem Nordic Cochrane uzyskano 15% zmniejszenie umieralności na skutek raka piersi w związku z zaproszeniami na badanie przesiewowe. W Wielkiej Brytanii łączna śmiertelność spowodowana przez raka piersi w grupie wiekowej 55-79 lat dla obecnego programu badań przesiewowych wynosi 17 na 1000. W tym przypadku oczekuje się, że umieralność w przypadku braku badań przesiewowych wyniosłaby  $17/0,85 = 20$  na 1000. Oznacza to, że zaproszenia doprowadziłyby do wyeliminowania trzech zgonów na skutek nowotworów piersi na 1000 zaproszonych. W przypadku 77% uczestniczenia w badaniach, odpowiedni oszacowany skutek badań wynosi  $3/0,77 = 3,89$  zgonów na 1000 zaproszonych oraz  $1000/3,89 = 257$  osób przebadanych, aby zapobiec jednemu przypadkowi raka piersi. Głównymi powodami niskich bezwzględnych korzyści oszacowanych przez autorów Cochrane jest ograniczenie korzyści do okresu dziesięcioletniego oraz oszacowanie bezwzględnego wskaźnika umieralności z wybranej mniejszości prób w grupie wiekowej 40-49, w której występuje znacząco niższa śmiertelność bezwzględna na skutek nowotworów piersi niż w typowej grupie wiekowej, której oferuje się badania przesiewowe.

Względne oszacowane ryzyko związane z zaproszeniami na badania przesiewowe wg USPSTF wyniosło 0,86 (95% CI: 0,75–0,99) i 0,68 (95% CI: 0,54–0,87) odpowiednio dla grup wiekowych 50-59 i 60-69. Przyjmując odwrotną zmierzoną średnią tych wartości w skali logarytmicznej uzyskuje się ogólne oszacowanie wynoszące 0,81 (95% CI: 0,72–0,92) dla grupy wiekowej 50-69 lat, czyli wynik zbliżony do opisanych powyżej wyników analizy meta. Jak wspomniano powyżej, w Wielkiej Brytanii łączna śmiertelność powodowana rakiem piersi w grupie wiekowej 55-79 lat dla obecnego programu badań przesiewowych wynosi 17 na 1000. Z oszacowań USPSTF wynika, że umieralność w przypadku braku badań przesiewowych wyniosłaby  $17/0,81 = 21$  na 1000. A zatem szacunkowy wpływ polityki oferowania badań przesiewowych to zapobieżenie czterem przypadkom śmiertelnym na 1000 zaproszonych kobiet. Przyjmując 77% uczestnictwo w badaniach przesiewowych, oznacza to że uniknie się około  $4/0,77 = 5,19$  zgonów na 1000 zbadanych osób dla okresu 25 lat na podstawie wyników USPSTF. Przekłada się to na konieczność przebadania 193 osób, aby zapobiec jednemu zgonowi spowodowanemu przez nowotwór piersi.

EUROSCREEN oszacowało zmniejszenie umieralność na skutek raka piersi w związku z badaniami przesiewowymi na 38% dla badań śmiertelności w oparciu o zapadalność i 48% dla badań przypadków kontrolnych. Pierwsza liczba, przy przeniesieniu ją na brytyjski rezultat wynoszący 17 na 1000, dałaby 27,4 przypadków śmiertelnych na 1000 w przypadku braku badań przesiewowych, czyli

zapobieżono 5,6 przypadków śmiertelnych na 1000 osób. Konieczne było zbadanie 96 osób, aby zapobiec jednemu przypadkowi śmierci spowodowanej nowotworem piersi. Te same obliczenia dla oszacowania w badaniu porównawczym przypadków dałyby wynik 64 osób koniecznych do przebadania (dla uniknięcia jednego zgonu).

<b>Tabela 1. Szacunkowe zmniejszenie śmiertelności związane z mammograficznymi badaniami przesiewowymi lub zaproszeniami na badania przesiewowe z czterech najważniejszych analiz.</b>						
<b>Analiza</b>	<b>Zmniejszenie umieralności spowodowanej rakiem piersi (%)</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Zródło wskaźnika umieralności bezwzględnej</b>	<b>Okres badań przesiewowych, grupa wiekowa (lata)</b>	<b>Okres badań kontrolnych, grupa wiekowa (lata)</b>	<b>NNS</b>
UK independent review	20	Badania przesiewowe	Wskaźniki krajowe, Wielka Brytania	20, grupa wiekowa 50-69	25, grupa wiekowa 55-69	180
Nordic Cochrane Review	15	Zaproszenia	3 próby wyznaczone w grupie wiekowej 40-49 lat	10 lat, grupa wiekowa 40-74	10 lat, grupa wiekowa 40-74	2000
USPSTF	15	Zaproszenia	Próby z analizy	Średnio 7, początek w grupie wiekowej 39-49	Średnio 14, początek w grupie wiekowej 39-49	1904
USPSTF	14	Zaproszenia	Próby z analizy	Średnio 7, początek w grupie wiekowej 50-59	Średnio 14, początek w grupie wiekowej 50-59	1339
USPSTF	32	Zaproszenia	Próby z analizy	Średnio 7, początek w grupie wiekowej 60-69	Średnio 14, początek w grupie wiekowej 60-69	337
EUROSCREEN‡	38-48	Badania przesiewowe	Wskaźniki krajowe, Wielka Brytania, Skandynawia i Włochy, grupa wiekowe 50-79 lat	20 lat, grupa wiekowa 50-69	30 lat, grupa wiekowa 50-69	111-143

† Procentowy spadek umieralności opiera się na zaproszeniach na badania przesiewowe a nie na uczestnictwie w badaniach.  
‡ W badaniach umieralności w oparciu o zachorowania potencjalnie uzyskano niższy poziom redukcji, natomiast w badaniach porównawczych przypadku spadek był wyższy.  
NNS: Liczba potrzebna do przebadania (Number needed to screen) lub zaproszenia, aby zapobiec jednej śmierci spowodowanej rakiem piersi; USPSTF: US Preventive Services Task Force.

**Tabela 2** pokazuje wyniki dla wszystkich czterech analiz przeliczone na scenariusz analizy Wielkiej Brytanii. Jak widać zakres korzyści bezwzględnych różni się teraz tylko czterokrotnie, zamiast dwudziestokrotnie. Wyniki szacunkowe analiz randomizowanych prób różnią się mniej niż 1,5 razy. Nawet szacunkowe wyniki oceny Nordic Cochrane Review są zbliżone do wyników pozostałych analiz. Oznacza to, że różnice występujące między poszczególnymi analizami w odniesieniu do bezwzględnej redukcji umieralności powodowanej przez raka piersi wynikają prawie w całości z wyrażenia tego samego podstawowego wyniku w stosunku do różnych mianowników, wyboru wskaźników śmiertelności populacji itp. Innymi słowy tzw. kontrowersja dotycząca korzyści wynikających z przesiewowych badań mammograficznych na podstawie szacunków z prób jest w dużym stopniu sztuczna. Po wyrażeniu przy pomocy takiego samego mianownika, dla takich samych okresów badań przesiewowych i okresów kontrolnych oraz z użyciem tych samych bezwzględnych wskaźników umieralności, bezwzględne oszacowane korzyści są zbliżone (i wszystkie wskazują na zasadnicze zmniejszenie śmiertelności powodowanej przez nowotwory piersi dzięki badaniom przesiewowym).

Niektórzy zadają pytanie o to, czy korzyści wynikające z badań przesiewowych zaobserwowane w próbach randomizowanych, które przeprowadzono głównie przed 1990 rokiem, będą nadal obserwowane w epoce systematycznych terapii wspierających i wyższych standardów zarządzania rakiem piersi w ogólności. **Innymi słowy, czy nowe metody leczenia sprawiają, że wczesne wykrywanie jest niepotrzebne? W pewnym sensie pytanie to można potraktować jako niewłaściwe argumentując, że ponieważ diagnoza poprzedza leczenie, rozsądniej będzie zapytać, czy badania przesiewowe powodują, że część terapii staje się zbędna.** Jednak niezależnie od tego, czy właściwe jest zadawanie pytania o zmniejszenie znaczenia badań przesiewowych dzięki rozwojowi terapii, poniżej rozważymy prognozę nowotworów piersi zdiagnozowanych w okresie stosowania

współczesnych terapii. Rysunek 1 pokazuje przeżywalność wg stanu węzłów chłonnych u 9040 pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych we Wschodniej Anglii w latach 1998–2003. Wyraźnie widać, że nawet w czasach normalizowanego leczenia i systematycznej terapii wspierającej przypadki bez zajęcia węzłów chłonnych nadal charakteryzują się znacząco lepszą przeżywalnością niż przypadki z zajęciem węzłów chłonnych. Aby uniknąć problemów związanych z uprzedzeniem powodowanym czasami zastosowania leczenia (*lead time*), Rysunek 2 pokazuje odpowiednią przeżywalność dla podzbioru 6875 guzów symptomatycznych. Ponownie występuje znacząco lepsza przeżywalność dla przypadków bez zajęcia węzłów chłonnych. Podobną korzyść względną (choć z lepszą przeżywalnością bezwzględną) można zaobserwować dla 2165 przypadków guzów wykrytych w badaniach przesiewowych (Rysunek 3). **Tym samym oczywiste jest, że doskonalenie terapii nie sprawiło, że wczesne wykrywanie stało się zbędne. Podczas gdy przeżywalność kobiet z rakiem z zajęciem węzłów chłonnych poprawiła się w okresie stosowania systematycznej terapii wspierającej w porównaniu do okresów wcześniejszych, nadal lepiej jest zdiagnozować raka przed jego rozszerzeniem się na węzły chłonne. Same dane dotyczące przeżywalności nie wskazują na korzyści płynące z badań przesiewowych. Takie jest zadanie prób randomizowanych. Wyniki takie nie negują także poprawy w metodach leczenia. Jednak pokazują, że nawet w obecnym środowisku terapeutycznym wcześniejsza diagnoza nadal przynosi zasadnicze korzyści, w okresie gdy guz nie zajął węzłów chłonnych.**

Reasumując — kontrowersje wokół bezwzględnych korzyści płynących z badań przesiewowych dla umieralności zgodnie z szacunkowymi wynikami randomizowanych badań kontrolnych są w dużym stopniu sztuczne, głównie na skutek różnych sposobów wyrażania zasadniczo takich samych wyników podstawowych. Pytanie o to, czy wczesne wykrywanie jest nadal ważne w obecnym środowisku terapeutycznym, jest pytaniem uzasadnionym, jednak odpowiedź jest zdecydowanie twierdząca.

**Tabela 2. Oszacowana liczba kobiet, które powinny przejść badania przesiewowe (raczej niż otrzymać zaproszenie) w wieku 50-69 lat, aby zapobiec jednemu zgonowi spowodowanemu rakiem piersi w wieku 55-79 lat, z wykorzystaniem oszacowań z czterech poważnych analiz mammograficznych badań przesiewowych i wskaźników umieralności powodowanej przez raka piersi w populacji brytyjskiej w wieku 55-79 lat**

Analiza	NNS	Ozn.
UK independent review	180	(2)
Nordic Cochrane Review	257	(3)
USPSTF	193	(9)
EUROSCREEN†	64-96	(14)

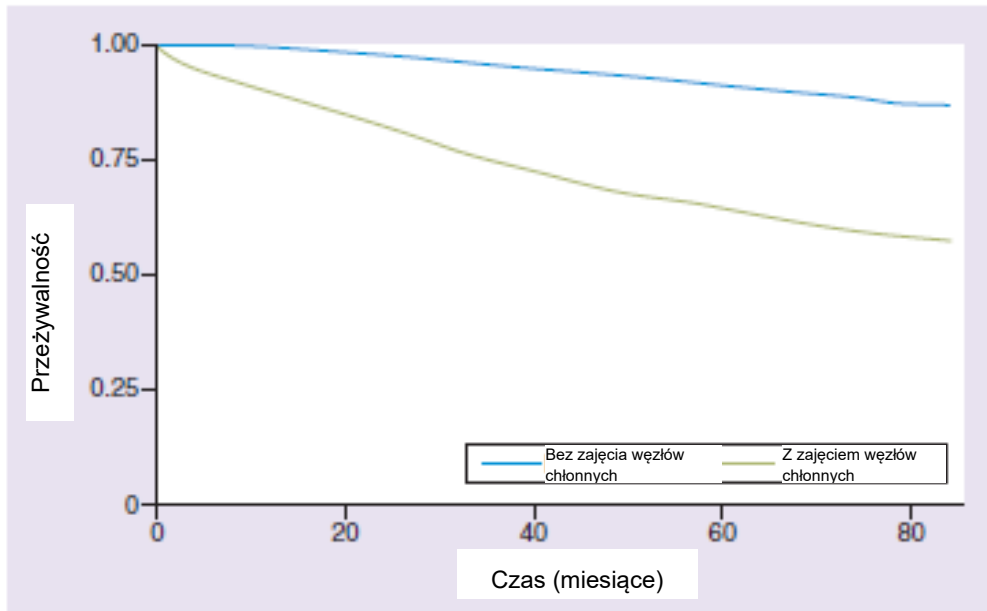
†W badaniach śmiertelności w oparciu o zachorowania potencjalne uzyskano niższy poziom redukcji, natomiast w badaniach porównawczych przypadku spadek był wyższy.

NNS: Liczba potrzebna do badania (Number needed to screen) lub zaproszenia, aby zapobiec jednej śmierci spowodowanej rakiem piersi; USPSTF: US Preventive Services Task Force.

Jak odnotowano powyżej, w ostatnich latach pojawiło się szereg ważnych publikacji zawierających analizy opublikowanych wskaźników umieralności i zapadalności na raka piersi, zgodnie z którymi korzyści wynikające z badań przesiewowych są nieznaczne lub zerowe. Częściowo na skutek reputacji czasopism, w których opublikowano te sprawozdania, artykuły te skupiły na sobie uwagę mass mediów i polityków. **Jednak badania pokazują, że takie negatywne wnioski bazują na niewielkiej mniejszości wszystkich dostępnych dowodów. Dla celów polityki badań przesiewowych i informacji publicznej ważna jest natomiast suma wszystkich dowodów.**

Jeśli chodzi o badania obserwacyjne, nie wszystkie z nich charakteryzują się taką samą jakością. Jednak warto podkreślić dodatkową kwestię — badania obserwacyjne mogą być użyteczne w określaniu, na ile badania przesiewowe osiągają swoje cele i mogą one uzupełniać wyniki prób randomizowanych oraz pozwalać uściślać naszą interpretację takich wyników. Były one użyteczne w rozwiązywaniu problemów taktycznych związanych z badaniami przesiewowymi, takich jak zakres wiekowy oraz przerwy między badaniami w przesiewowych badaniach szyjki macicy. Badania te z drugiej strony nie są w stanie zastąpić dowodów eksperymentalnych. Przeanalizujmy na przykład onkologię terapeutyczną: próby randomizowane pokazują, że leczenie przy użyciu rituximabu jest skuteczne w poprawie przeżywalności osób cierpiących na chłoniaki grudkowe. W Wielkiej Brytanii wskaźnik umieralności mężczyzn w standardowej grupie wiekowej na skutek chłoniaków wzrósł z

około czterech na 100 000 osób w latach 70-tych do ponad sześciu na 100 000 od 2000 roku. Wniosek, który można by stąd wyciągnąć, czyli że to terapia rituximabem zabija pacjentów oraz że dowody randomizowane są nieprawidłowe, nie mogłyby być potraktowane poważnie, a mniej powierzchowna analiza danych statystycznych prowadziłaby do wniosku, że zwiększona śmiertelność wynika w dużym stopniu z wyższej zapadalności. **W obszarze terapii obowiązuje zasada, zgodnie z którą wyniki prób randomizowanych są istotniejsze niż wyniki ekologiczne. Zasadę tę należy stosować także w obszarze badań przesiewowych i zapobiegania.**



**Rysunek 1. Przeżywalność wg stanu węzłów chłonnych w 9040 przypadkach raka piersi zdiagnozowanych w latach 1998-2003**

### Nadrozpoznawalność

W ostatniej dekadzie niektórzy autorzy uzyskiwali bardzo wysokie poziomy nadrozpoznawalności w związku ze wzrostem zapadalności na raka piersi. Takie oszacowania w większości uzyskiwano bez informacji na temat osób, które przechodziły badania przesiewowe, ani o nowotworach, które były wykryte w badaniach, co jest logiczną podstawą do oszacowania czy nadrozpoznawalność występuje na skutek ekspozycji na badanie przesiewowe. W zakresie, w jakim występować mogą niektóre dodatkowe niepotrzebne rozpoznania raka piersi, aby zapewnić ich wiarygodność oszacowania te uzyskane ze wskaźników zapadalności na raka piersi powinny uwzględniać długookresowe trendy zapadalności występujące niezależnie od badań przesiewowych oraz element okresu badania (*lead time*). Innymi słowy analiza nadrozpoznawalności nie powinna obejmować nowotworów wykrytych kilka lat wcześniej, niż w przypadku, gdyby badania przesiewowe nie były przeprowadzane. Wskazano, że najnowsza i zapewne najszerzej znana publikacja autorstwa Bleyera i Welcha nie uwzględnia w pełni podstawowych trendów zapadalności, publikacja autorstwa Kalagera i in. nie uwzględnia w pełni czasu przeprowadzania badań (*lead time*) natomiast badanie przeprowadzone przez Jørgensena i in. było przedmiotem krytyki z obu tych powodów.

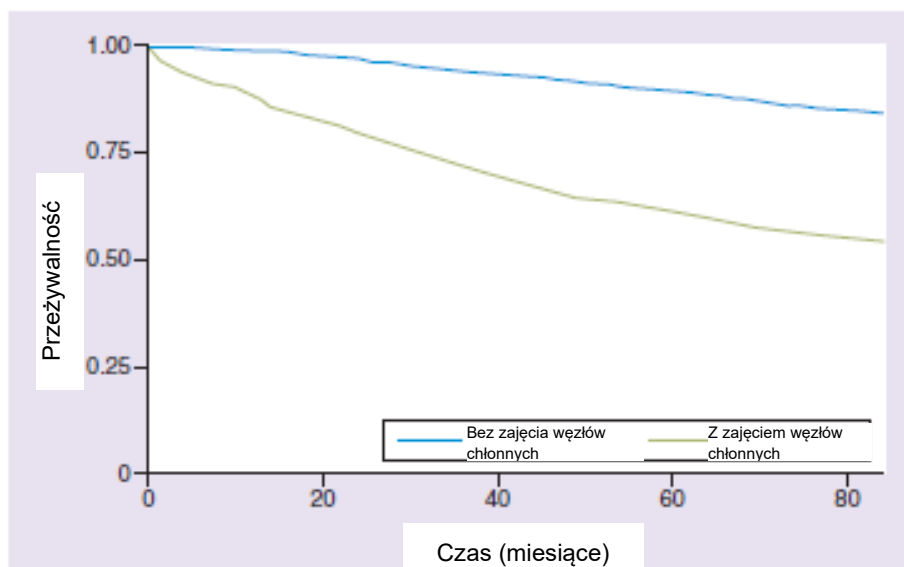
Puliti i in. wykazali, że badania, które nie uwzględniają w pełni okresu zapadalności oraz podstawowych trendów zapadalności najczęściej uzyskują wysokie wskaźniki nadrozpoznawalności rzędu 30-50%. Badania uwzględniające te zjawiska uzyskują znacząco niższe wskaźniki, rzędu 10% lub mniej. Uwzględnienie czasu badania (*lead time*) wymaga bardzo długiego okresu kontrolnego lub zastosowania zewnętrznych oszacowań dla wykrywalnego okresu przedklinicznego. Korekta dla podstawowych trendów zapadalności może obejmować ekstrapolację trendów przed badaniem przesiewowym. A zatem korekta nigdy nie może być doskonała. Jednak pomijanie takich zjawisk

oddziałuje bardziej negatywnie na ich ważność niż ich uwzględnienie. Duffy i Parmar pokazali, że okres przeprowadzenia badania (*lead time*) może generować sztuczne zwiększenie zapadalności rzędu 30-50%, natomiast nieuwzględnienie danych dla okresu dziesięciu lat po wieku, w którym zakończono badania przesiewowe, będzie powodowało przeszacowanie nadrozpoznawalności. Sugeruje to, że prawie wszystkie opublikowane szacunkowe wyniki dodatkowych rozpoznań, łącznie z naszym własnym, wyolbrzymiają problem nadmiernej zapadalności przypisywanej badaniom przesiewowym. Tym samym wydaje się, że chociaż występuje rzeczywista kontrowersja odnośnie zakresu występowania dodatkowego rozpoznania w badaniu przesiewowym w kierunku raka piersi, argument za wysokim występowaniem nadrozpoznawalności bazuje na analizach, które są tendencyjne w związku z okresami przeprowadzania badań przesiewowych i trendami zapadalności występującymi niezależnie od badań przesiewowych. Istnieje możliwość przeniesienia raportowanych szacunków dodatkowego rozpoznania na standardowe oszacowanie bezwzględne, podobnie jak zrobiliśmy to w przypadku zmniejszenia śmiertelności w Tabeli 2, jednak stanowiłoby to poważne wyzwanie metodologiczne i wykracza poza zakres niniejszego opracowania.

Częste publikowanie szacunkowych danych dotyczących nadrozpoznawalności, które nie uwzględniają w pełni takich dobrze znanych czynników utrudniających obliczenie jak trendy bazowe w zachorowalności i okres badania (*lead time*), daje do myślenia. Być może wśród recenzentów i wydawców występuje niechęć do niezgadzenia się z czymś, co można uznać za zdrowy sceptycyzm. Zjawisko takie można zaobserwować w publikacji Jørgensena i wniosku jego kolegów na podstawie opublikowanych danych zapadalności, zgodnie z którym brytyjski program badań przesiewowych miał spowodować dodatkowe rozpoznanie rzędu 30-40%. Wynik ten opublikowano pomimo szeregu wątpliwych działań metodologicznych, m.in.:

- Oszacowanie zachorowalności „na oko” na podstawie opublikowanego wykresu;
- Zastosowanie regresji liniowej zamiast regresji Poissona do analizy danych wskaźnika;
- Wyłączenie 3-letniego okresu najwyższej zapadalności w okresie poprzedzającym badania przesiewowe i włączenie tylko jednego roku najwyższej zachorowalności w okresie po przeprowadzaniu badań przesiewowych;
- Niewystarczająca korekta trendów przed badaniami przesiewowymi, jak pokazuje to 7% dodatkowa zachorowalność zaobserwowana w okresie badań przesiewowych w grupie wiekowej poniżej 50-tego roku życia, która nie była poddana badaniu przesiewowemu;
- Brak korekty dla czasu przeprowadzania badania (*lead time*);
- Zastosowanie założeń w przypadku braku danych na temat zachorowalności i fałszywego dodatniego rozpoznania raka przewodowego w trakcie.

Należy zatem zadać pytanie, dlaczego takie braki metodologiczne nie zostały usunięte na wcześniejszym etapie. Wnioski z powyższej dyskusji powinny być dwutorowe. Po pierwsze, że fałszywe dodatnie rozpoznanie jest ilościowo nieznaczne w porównaniu do redukcji śmiertelności powodowanej przez raka piersi, jak pokazują to dowody, które uwzględniają efekty okresu przeprowadzania badania oraz bazowe trendy zapadalności. Po drugie, wydawcy i recenzenci powinni poddać sceptyczne opinii dotyczące mammografii takiej samej krytycznej ocenie, jak zastosowano wobec wyników korzystnych dla mammografii.



**Rysunek 2. Przeżywalność wg stanu węzłów chłonnych w 6875 przypadkach symptomatycznego raka piersi zdiagnozowanych w latach 1998-2003**

### Kto powinien przechodzić badania przesiewowe i w ramach jakiego reżimu?

W przeszłości głównym punktem spornym dotyczącym mammograficznych badań przesiewowych było to, czy oferować badania kobietom w wieku 40-49 lat. Argumenty przeciwników proponowania badań przesiewowych tej grupie kobiet dotyczyły mniejszej względnej redukcji umieralności na skutek raka piersi zaobserwowanej w próbach w tej grupie wiekowej, niższej zapadalności w grupie 40-49 lat w porównaniu do kobiet w wieku powyżej 50 lat oraz stosunkowo niższej skuteczności badań przesiewowych kobiet w tej grupie wiekowej ze względu na wyższe poziomy gęstości piersi w młodszym wieku. Jednak późniejsze badanie kontrolne randomizowanych prób wskazuje na wyraźną redukcję umieralności powodowanej rakiem piersi dzięki zastosowaniu badań przesiewowych w tej grupie wiekowej. W Szwecji podczas wprowadzania ogólnokrajowych mammograficznych badań przesiewowych w około połowie gmin w kraju wybrano wiek 40 lat jako dolny limit wiekowy, podczas gdy w pozostałych gminach dolnym limit wyznaczono na 50 lat. Po 16-letniej obserwacji zauważono, że umieralność na skutek raka piersi zdiagnozowanego w wieku 40-49 lat była znacząco niższa w gminach, które oferowały badania przesiewowe rozpoczynające się w wieku 40 lat.

**Jeśli chodzi o niższą zapadalność na raka piersi wśród kobiet w wieku 40-49 lat, warto odnotować, że badania przesiewowe w kierunku raka jajników są testowane w grupie wiekowej 50-74 lat, a zapadalność na raka jajników w tej grupie jest zasadniczo niższa niż w przypadku raka piersi w wieku 40-49 lat.** Faktycznie zapadalność na raka piersi jest stosunkowo wysoka w tej grupie wiekowej (powyżej 100 przypadków na 100 000 kobiet rocznie). Ponadto w podejmowaniu decyzji o zaproszeniu danej grupy wiekowej na badania przesiewowe ważne są inne wskaźniki obciążenia chorobami wykraczające poza zapadalność. Kobiety, u których zdiagnozowano raka piersi w wieku czterdziestu kilku lat, odpowiadają za znaczący odsetek przedwczesnej umieralności spowodowanej przez zgon na skutek raka piersi i tę grupę wiekową charakteryzuje podobny odsetek zgonów jak w grupach wiekowych 50-59 i 60-69.

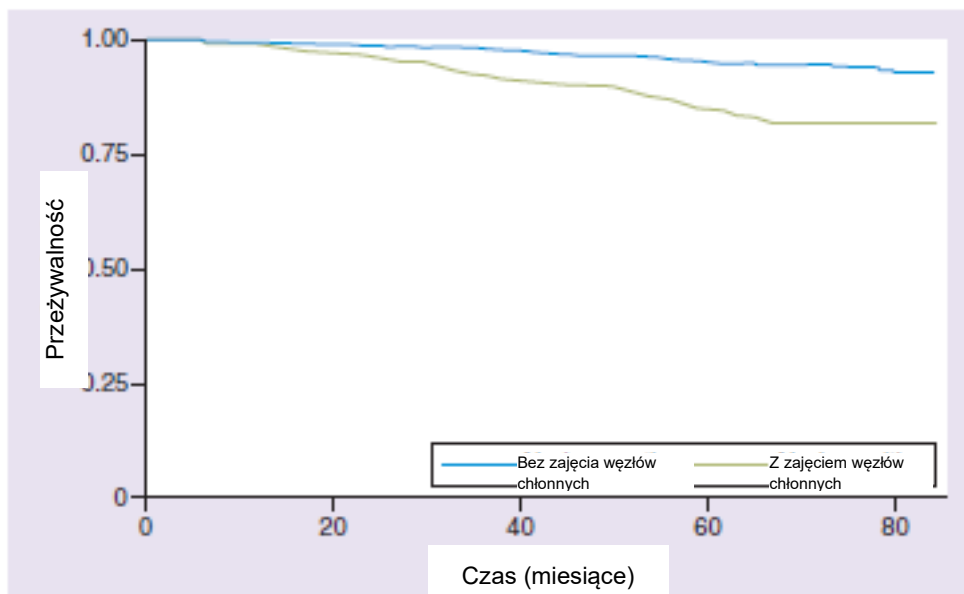
To prawda, że gęstość piersi jest wyższa u młodszych kobiet, jednak odnotowana powyżej redukcja śmiertelności wskazuje, że pomimo takiego zjawiska dzięki mammografii osiąga się wczesne wykrywanie i zapobieganie zgonom na skutek raka piersi. Ponadto istnieje coraz więcej możliwości dodatkowego obrazowania w przypadku wysokiej gęstości piersi. Tym samym brak jest szczególnego powodu dla wyłączenia tej grupy wiekowej z programu badań przesiewowych.



Zagadnienie gęstości piersi prowadzi do bardzo popularnego tematu, czyli badań przesiewowych w oparciu o ryzyko lub inne czynniki indywidualne. W pewnym sensie badanie przesiewowe w kierunku raka piersi na podstawie ryzyka jest już praktykowane, ponieważ wybiera się populacje docelowe na podstawie dwóch najsilniejszych czynników ryzyka dla choroby — wieku i płci. Dodatkowo liczne ośrodki zdrowia zapewniają bardziej intensywną kontrolę nad kobietami, jeśli w ich rodzinach występuje historia raka piersi. Sugeruje się, że kwalifikowanie do badań przesiewowych w oparciu o połączenie ryzyka poligenicznego i wieku oraz inne czynniki ryzyka zachorowalności na raka piersi poprawiłoby efektywność kosztową badań. Korzyść taka niekoniecznie byłaby bezwarunkowa. Poprawa efektywności kosztowej byłaby umiarkowana, podczas gdy zwiększona złożoność kryteriów kwalifikowalności mogłaby odciągać od realizowania programu jako całości. **Interwencja ze strony publicznej służby zdrowia będzie tym bardziej udana, im stworzony system kwalifikowalności i realizacji będzie prostszy i bardziej transparentny.** Ponadto powstają problemy dotyczące równości, gdyż ryzyko ponoszone przez populację wykluczoną z badań przesiewowych nie byłoby wcale bez znaczenia. Chociaż badania przesiewowe w oparciu o ryzyko zgodnie z tą propozycją pozostają interesującym zagadnieniem naukowym, jest mało prawdopodobne, aby pomysł ten znalazł zastosowanie praktyczne do czasu, gdy stratyfikacja ryzyka będzie w stanie zidentyfikować populację o skrajnie niskim ryzyku zachorowania na nowotwór piersi.

Pozostaje możliwość indywidualnych trybów badań przesiewowych. Już obecnie niektóre ośrodki zdrowia oferują zróżnicowane częstotliwości badań przesiewowych zależnie od wieku. Szwedzka Krajowa Rada Zdrowia i Spraw Społecznych zaleca przeprowadzanie mammograficznych badań przesiewowych co 12-18 miesięcy dla kobiet w wieku 40-54 lat oraz co 18-24 miesiące w grupie wiekowej 55-74 lat. Są dowody na to, że częstotliwość mammografii, oprócz pozytywnego związku z ryzykiem oraz negatywnej relacji z wrażliwością badań przesiewowych, jest odwrotnie proporcjonalna do potencjalnego czasu badania (*lead time*). Zaproponowano możliwość określania częstotliwości badań przesiewowych w oparciu o gęstość (piersi). Jednak zalecono ostrożność w stosowaniu takiej strategii w świetle naszego ograniczonego zrozumienia mechanizmów biologicznych związku między gęstością a ryzykiem (zachorowania). Bardziej bezpośrednim podejściem do kwestii gęstości byłoby różnicowanie technologii badań przesiewowych w celu uzyskania wrażliwości porównywalnej do tej, jaką uzyskuje się przy zastosowaniu mammografii w piersiach niegęstych, na przykład oferując połączoną mammografię i tomografię kobietom o bardzo gęstych tkankach piersi. Wraz z zastępowaniem filmu przez mammografię cyfrową i lepszym zrozumieniem przez nas roli gęstości piersi, takie opcje będą stawały się coraz bardziej atrakcyjne.

Powyższa dyskusja nie dotyczy wieku, w którym należy zaprzestać badań przesiewowych. Opieka zdrowotna ma w tym względzie trudną decyzję do podjęcia. Być może najbardziej rozsądną strategią jest zakończyć zapraszanie kobiet na badania w pewnym wieku, ale dopuszczać badania przesiewowe na żądanie, tak jak ma to miejsce w Wielkiej Brytanii, gdzie kobiety w wieku powyżej 70 lat przechodzą takie badania na własną prośbę. Należy także zauważyć, że nie są obecnie dostępne szacunkowe dane dotyczące nadrozpoznowalności dla określonych grup wiekowych i czynników ryzyka. Wypełnienie tych braków powinno być celem przyszłych badań.



**Rysunek 3. Przeżywalność wg stanu węzłów chłonnych w 2165 przypadków raka piersi wykrytych w badaniach przesiewowych zdiagnozowanych w latach 1998-2003**

### Wniosek

Kontrowersja wokół wpływu mammograficznych badań przesiewowych na umieralność powodowaną przez raka piersi ma w dużym stopniu charakter sztuczny. Gdy zestawia się dane porównywalne, szacunkowe dane z wszystkich najważniejszych badań tego tematu wskazują na zasadniczą i znaczącą redukcję ilości zgonów na skutek raka piersi dzięki oferowaniu badań przesiewowych. Istnieją uzasadnione wątpliwości dotyczące fałszywego dodatniego rozpoznania, jednak metody oszacowywania, które uwzględniają prawidłowo skomplikowane czynniki czasu badania (*lead time*) oraz bazowe trendy zachorowań wskazują na umiarkowaną ilość fałszywych dodatnich rozpoznań. Występują także zróżnicowane poglądy na temat możliwości indywidualizowanych badań przesiewowych.

### Perspektywy

Lekarze muszą zrozumieć i być w stanie wyjaśnić, jak i dlaczego badanie przesiewowe doprowadziło do zmniejszenia występowania zaawansowanych nowotworów i umieralności na skutek nowotworów piersi dzięki wczesnemu wykrywaniu choroby. Powinni umieć pokazać stopień, w jakim jest to możliwe w nowoczesnym programie badań przesiewowych, oraz porównać wyniki regularnego uczestniczenia w programie do braku takiego uczestnictwa. Odpowiednie zrozumienie takich dowodów stanowi podstawę, na której lekarze mogą budować swoją kluczową rolę w informowaniu kobiet o oczekiwanych wynikach badań przesiewowych oraz korzyściach wynikających z regularnych badań w porównaniu do ich braku.

Randomizowane kontrolowane próby w oparciu o populację przeprowadzane w latach 1970-tych i 1990-tych zbadały i potwierdziły korzystny wpływ wczesnego wykrywania i leczenia raka piersi w jego wczesnym stadium na śmiertelność spowodowaną tą chorobą. Po wykazaniu skuteczności wczesnej interwencji w naturalnej historii choroby można wnioskować, że inne modalności w ustawieniach obrazowania, które znacząco poprawiają właściwości prognostyczne nowotworu piersi (rozmiar guza, stan węzłów chłonnych i stopień złośliwości histologicznej), będą także powodowały znaczące zmniejszenie występowania zaawansowanego raka piersi, czemu będzie towarzyszył istotny spadek śmiertelności powodowanej tą chorobą. Należy zauważyć, że nie wszystkie kobiety odnoszą takie same korzyści z mammograficznych badań przesiewowych, co dotyczy w szczególności kobiet o dużej gęstości piersi. Rezonans magnetyczny piersi stosuje się już oprócz mammografii u młodych

kobiet w przypadkach znanej lub podejrzewanej podatności na raka piersi na skutek nosicielstwa mutacji genu podatności na raka piersi. Rezonans magnetyczny, wprowadzone niedawno badanie ultradźwiękowe 3D dla kobiet o gęstych piersiach i inne rozwijane techniki mogą być zastosowane w przyszłości jako dodatkowa metoda badań przesiewowych po mammografii u kobiet o gęstych piersiach lub jako niezależne narzędzie do regularnego nadzoru nad populacją o wysokim ryzyku zachorowania. Stosowanie ulepszonej metodologii wykrywania raka do modyfikowania przyszłych polityk badań przesiewowych powinno dodatkowo zwiększyć jego skuteczność.

Często błędnie przyjmuje się, że randomizowane próby badań przesiewowych sprawdzały wpływ badań przesiewowych na umieralność powodowaną rakiem piersi. W rzeczywistości w takich próbach naukowych badano „zaproszenia na badania przesiewowe”. Rozróżnienie wpływu regularnego przechodzenia badań przesiewowych od samego bycia zaproszoną na takie badania zapewni kobietom obiektywne i oparte na dowodach informacje na temat wpływu „regularnego wykonywania badań mammograficznych”.

Jest rzeczą godną ubolewania, że doniesienia sceptyczne wobec badań przesiewowych, które zostały nagłośnione w mediach, wyolbrzymiły wielkość potencjalnych szkód powodowanych przez przesiewowe badania mammograficzne, jednocześnie poważnie niedoszacowując udowodnionych korzyści wynikających z takich badań. Chociaż ważne jest, aby dyskutować o wszystkich aspektach badań przesiewowych u kobiet niemających symptomów, także o potencjalnych szkodach, **zbyt rzadko omawia się szkody wynikające z nieuczestniczenia w programach badań przesiewowych. Zgodnie z niedawnym badaniem kobiety, które nie biorą udziału w programach, miały znacząco większe guzy, gorszy stan w momencie zdiagnozowania oraz niższą przeżywalność ogólną i związaną z chorobą.** Samo w sobie nie stanowi to dowodu, że badania przesiewowe zmniejszają umieralność na skutek nowotworu piersi: takie wnioski wynikają z prób randomizowanych. Jednak wskazuje to na efekty uczestnictwa w badaniach przesiewowych lub ich braku u mniejszości kobiet, które zapadają na raka piersi.

Reasumując, często powtarzane stwierdzenie, że „mammograficzne badania przesiewowe są kontrowersyjne” wprowadza w błąd, gdyż nie rozróżnia między rzeczywistymi obszarami niepewności, które wymagają dodatkowych danych, oceny i przemyślanej dyskusji, od powtarzających się zagadnień, które można opisać jako ideologicznie motywowane i wynikające z okopania się na swoich pozycjach. Przypadkowemu obserwatorowi trudno jest ocenić, o ile jest to w ogóle możliwe, które z przeciwnych stanowisk jest najbardziej prawidłowe. Jednak chociaż niektóre kontrowersje są uzasadnione, inne nie mają podstaw. Jak zauważono powyżej, gdy różne dane dotyczące bezwzględnych korzyści wyrażono jako liczba (kobiet) potrzebna do przebadania (a nie zaproszenia) i zastosowano dla tej samej populacji, różnice między szacunkowymi wynikami są nieznaczące. Można opisać nadrozpoznowalność jako temat kontrowersyjny, jednak należy pamiętać, że wszystkie bardzo wysokie szacunkowe dane dotyczące dodatkowych rozpoznań pochodzą z badań, które nie uwzględniają indywidualnych danych o ekspozycji na badania przesiewowe oraz które nie uwzględniają dostatecznie trendów w zapadalności na chorobę i okresów poprzedzających badania przesiewowe. **W przypadku badań, które uwzględniają dane indywidualne lub uwzględniają złożoność bazowych trendów zapadalności i okresy poprzedzające badanie ma miejsce zgodność, że fałszywe dodatnie rozpoznawanie wynosi ok. 0-10%, a korzyści wynikające z badań przesiewowych w kategoriach umieralności przewyższają takie skutki uboczne.**

Mammograficzne badania przesiewowe dają kobietom możliwość zmniejszenia ryzyka usłyszenia diagnozy zaawansowanego nowotworu piersi i zgonu z powodu tej choroby. Randomizowane próby kontrolne wykazały skuteczność oferowania badań przesiewowych w kierunku raka piersi i większość badań obserwacyjnych przeprowadzanych na nowoczesnych badaniach przesiewowych wykazała wyniki w oparciu o populację, które są tak samo dobre lub lepsze niż zademonstrowane przez próby randomizowane. Dowody jasno wskazują, że korzyści przewyższają szkody i wszystkie (za wyjątkiem jednego) systematyczne badania przeprowadzane w ostatnich trzech dekadach doszły do tego samego wniosku. Ważne jest, aby lekarze docenili przeważającą wagę dowodów historycznych i współczesnych, które potwierdzają znaczenie przeprowadzania rutynowych badań przesiewowych w kierunku raka piersi, tak aby byli w stanie udzielić odpowiednich porad swoim pacjentkom.