

ZDRUŽENJE ZA SENOLOGIJO SZD

Pregledni prispevek/Review article

RAK DOJK V SLOVENIJI: EPIDEMIOLOGIJA IN PRESEJANJE

BREAST CANCER IN SLOVENIA: EPIDEMIOLOGY AND SCREENING

Maja Primic-Žakelj¹, Darja Arko², Miljeva Rener¹, Janez Žgajnar¹

¹ Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Splošna bolnišnica Maribor Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 179-81

Ključne besede: rak dojk; preprečevanje; presejanje; diagnostika

Izvleček – Izhodišča. Rak dojk je v Sloveniji napogostejši rak pri ženskah. Leta 2000 je za njim zbolelo 932 žensk (91,2/100.000), pričakujemo pa, da se bo v prihodnjih desetih letih incidenca še večala. V primarni preventivi zaenkrat ni posebnih priporočil, so le splošna: vzdrževanje normalne telesne teže, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač. V randomiziranih študijah, narejenih v ZDA, Kanadi, na Škotskem in Švedskem se je izkazalo, da redna mamografija, bodisi sama ali skupaj s kliničnim pregledom dojk, zmanjša umrljivost za rakom dojk po 50. letu starosti za približno 25%, manj pa med mlajšimi. Preventivna mamografija ima tudi številne slabe strani, med katerimi so najpomembnejši napačno pozitivni in negativni izvidi. Številne raziskave so pokazale, da se prednosti presejanja lahko pokažejo le, če je pri vseh postopkih zagotovljena primerna kakovost, od usposobljenosti radiologov do tehnične kakovosti naprav. Seveda pa mora vsem pozitivnim izvidom slediti kakovostna diagnostika in zdravljenje.

Zaključki. V Sloveniji imamo jasna navodila in standarde za delo ambulant za dojke. V prihodnje bo treba poskrbeti, da bodo natančno opredeljeni normativi zaživel tudi v praksi. Zmanjšanje bremena raka dojk pa lahko pričakujemo le s skupnimi napori, usmerjenimi v primarno preventivo in zgodnje odkrivanje, pa tudi kakovostno diagnostiko in zdravljenje te bolezni.

Rak dojk v Sloveniji

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je rak dojk (RD) od leta 1968 najpogostejši ženski rak. Povprečna groba incidenčna stopnja se je povečala od 27,4/100.000 žensk v obdobju 1961-65 na 70,9/100.000 v obdobju 1991-95 in 89,2/100.000 v obdobju 1996-2000. Leta 2000 je zbolelo za rakom dojk 932 žensk (91,2/100.000), 76% po 50. letu starosti (1). Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se povečuje, čeprav ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Že vrsto let je na območju osrednje in zahodne Slovenije RD več kot dvakrat pogostejši kot v

Key words: breast cancer; prevention; screening; diagnosis

Abstract – Background. Breast is the most frequent cancer site in Slovenian female population. In the year 2000 there were 932 new breast cancer cases registered (91.2/100,000), the incidence is expected to increase in the next ten years. Primary prevention includes general recommendations for healthy life style, e.g. avoidance of obesity, diet, physical activity and moderate alcohol consumption. Randomised controlled trials conducted in the USA, Canada, Scotland and Sweden have shown that regular mammography, alone or in combination with clinical examination, is effective in reducing mortality for about 25% in women over the age of 50, and much less in younger population. However, mammography screening has several drawbacks, the major being its tendency towards false positive and false negative results with all their potential psychosocial consequences. High quality assurance and control, as well as effective and readily available diagnostics and treatment, all of which demand high investments, are indispensable for good results.

Conclusions. In Slovenia there are standards for breast cancer screening units, but their implementation in every day's work is still a problem. In any case, breast cancer control could be achieved only by combined efforts directed into primary prevention and early detection, as well as by improving availability of effective treatment.

vzhodni Sloveniji. Prvo zdravljenje prično v več slovenskih bolnišnicah. Leta 2000 je bilo 56% (503) bolnic prvič zdravljenih na Onkološkem inštitutu, preostale pa največ v bolnišnicah v Mariboru (165), Celju (79), Novi Gorici (72), Novem mestu (33) in Slovenj Gradcu (21) (1). Preživetje bolnic z invazivskim RD se postopno izboljšuje: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1963-67 je bilo 46-odstotno, v letih 1983-87 62-odstotno, v letih 1993-97 pa 72-odstotno (2). Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo, pa RD ostaja še vedno na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka med ženskami. Leta 2000 je za RD umrlo 365 žensk (1).

Nevarnostni dejavniki raka dojk in primarna preventiva

Med dokazane nevarnostne dejavnike RD poleg spola in starosti večina uvršča še poprejšnji RD, nekatere benigne bolezni dojk, družinsko obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekatere reproduktivne dejavnike, debelost po menopavzi in čezmerno pitje alkoholnih pijač. Za zaščitne dejavnike pa so se izkazali redna telesna dejavnost in hrana z veliko zelenjave in sadja (3). Za preprečevanje RD zaenkrat lahko svetujemo zdrav način življenja, ki ga priporoča tudi prenovljeni Evropski kodeks proti raku. Več obeta kemopreventiva; v ZDA in Evropi že nekaj let preverjajo morebitno učinkovitost tamoksifena, raloksifena, retinoidov, inhibitorjev aromataze in nekatere druge snovi. Zaenkrat kemopreventive ni mogoče priporočati za preprečevanje RD vsem ženskam (4).

Sekundarna preventiva - presejanje

Sekundarna preventiva raka pomeni čim prej odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo RD priporočajo samopregledovanje in klinični pregled dojk. V sekundarno preventivo sodi tudi presejanje, pregledovanje žensk z mamografijo, da bi med tistimi, ki so brez kliničnih težav, odkrili tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Vse, pri katerih se odkrijejo sumljive spremembe, potrebujejo nadaljnje diagnostične preiskave za razjasnitev narave teh sprememb. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami (5). Presejanje lahko poteka »oportunistično«, po nasvetu zdravnika ali na pobudo žensk, ali kot množično, organizirano presejanje, kjer vse ženske v določeni starostni skupini s pisnimi vabili povabijo na preventivni (presejalni) pregled. Učinek presejanja se s populacijskega vidika lahko pokaže samo, če je redno pregledovan zadosten delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70%), zato je pričakovati, da ima organizirano presejanje večji javnozdravstveni pomen kot oportunistično, še zlasti če ga spremlja primeren nadzor kakovosti. Ker je množično presejanje povezano s stroški, ki bremenijo že tako večkrat omejena sredstva, namenjena zdravstvenemu varstvu, je pred uvajanjem presejanja treba imeti dovolj dokazov, da je presejanje učinkovito, med izvajanjem programov pa je treba sproti spremljati njihovo uspešnost. Najzanesljivejši podatki o učinkovitosti presejanja so iz randomiziranih študij.

Presejanje z mamografijo: skupni izsledki randomiziranih študij in izsledki med ženskami, starimi 50 let in več

Prva randomizirana študija, v kateri se je izkazalo, da mamografija in klinični pregled dojk zmanjšata umrljivost, je bil presejalni projekt med zavarovankami na širšem območju New Yorka (Health Insurance Plan - HIP Breast Cancer Screening Project), ki se je začel leta 1963 (6). Sledilo je sedem randomiziranih študij presejanja z mamografijo z dodatnim kliničnim pregledom dojk ali brez pregleda na Švedskem, Škotskem in v Kanadi (6). V metaanalizi vseh študij, objavljeni leta 1995 (7), je bila skupna ocena relativnega tveganja smrti 0,79 (95% i.z. 0,71-0,87). Pri ženskah, starih 50-74 let, je bilo relativno tveganje 0,77 (95% i.z. 0,69-0,87). Pri mlajših ženskah, starih 40-49 let, se mamografija ni izkazala za učinkovito; relativno tveganje smrti za rakom dojk je bilo 0,92 (95% i.z. 0,75-1,13), po 10-12 letih sledenja se je zmanjšalo na 0,83 (95% i.z. 0,65-1,06). Veliko prahu sta leta 2000 in 2001 dvignila Gotzsche in Olsen, ki sta ponovila metaanalizo vseh randomiziranih študij. Prišla sta do zaključka, da je pri petih študijah toliko metodoloških napak, da jih v metaanalizo ni mogoče vključiti, v

treh preostalih pa se zaščitni vpliv mamografije ni pokazal (8, 9). Sledila so pojasnila prizadetih raziskovalcev, marca 2002 pa se je v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka v Lyonu (IARC) zbrala skupina strokovnjakov, ki je pregledala najnoveše podatke randomiziranih študij in jih ocenila po sprejetih merilih. Izsledke so objavili tudi v posebni publikaciji (6). Zaključili so, da je dovolj dokazov, da presejanje žensk z mamografijo, starih 50-69 let, zmanjša umrljivost za rakom dojk za približno 25%. Za klinični pregled dojk menijo, da ni dovolj dokazov, da bi bodisi sam ali skupaj z mamografijo prispeval k zmanjšanju umrljivosti za rakom dojk. Prav tako ni dovolj dokazov, da samopregledovanje dojk zmanjša umrljivost za tem rakom (6). Rutinsko populacijsko presejanje žensk z mamografijo, starih 50-69 let, priporočajo v Evropski skupnosti od leta 1999 (10).

Presejanje z mamografijo med ženskami, starimi 40-49 let in starejšimi od 70 let

O tem, kolikšna je učinkovitost presejanja pri ženskah med 40. in 50. letom starosti, že dolgo tečejo številne razprave. Raziskave so pokazale, da je zmanjšanje umrljivosti med njimi manjše in da se pokaže šele 10 ali več let po začetku presejanja (11). Strokovnjaki IARC so zaključili, da so dokazi o učinkovitosti presejanja v tej starostni skupini omejeni, zmanjšanje umrljivosti, če sploh je realno, pa je manjše za 19% ali manj (6). V Evropski skupnosti presejanja vsem ženskam, starih 40-49 let, ne priporočajo (10). Priporočila raznih strokovnih in laičnih združenj v ZDA in Kanadi so različna; vsa priporočajo presejanje po 50. letu starosti, nekatera pa že po 40. letu (12). Ker je v randomiziranih študijah sodelovalo premalo žensk, starih več kot 70 let, zaenkrat ni dovolj dokazov o tem, kolikšno je zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk med njimi, zato na tej osnovi ni mogoče sprejeti trdnih zaključkov. V ZDA menijo, naj ženske, ki imajo še vsaj 10 let pričakovane življenja, nadaljujejo z mamografskimi pregledi (12).

Vpliv intervala med pregledi na učinkovitost presejanja

V večini randomiziranih študij, na osnovi katerih sklepamo o učinkovitosti presejanja, so ženske pregledovali vsako drugo leto. Čeprav optimalni interval še ni določen, večina smernic priporoča redno pregledovanje žensk po 50. letu starosti na dve leti; v Angliji jih v okviru državnega programa na preventivni mamografski pregled vabijo na tri leta (6). Če je presejanje na voljo tudi ženskam med 40. in 50. letom, pa naj bi bili pregledi pogostejši, na 12-18 mesecev (10).

Pomanjkljivosti presejanja

Presejanje ima poleg številnih prednosti tudi pomembne pomanjkljivosti, med katere sodijo morebitne posledice ionizirajočega sevanja zaradi številnih pregledov, napačno pozitivni in napačno negativni izvidi.

Ionizirajoče sevanje

Čeprav se zaenkrat ni izkazalo, da bi kaka ženska dobila RD zaradi sevanja tudi po številnih mamografskih pregledih in to v preteklosti, ko so bili žlezni odmerki še višji kot današnji, pa ta možnost vseeno ni izključena. Na osnovi ocen iz petega poročila o bioloških ocenah ionizirajočega sevanja (BEIR V) so izračunali, da bi imela redna letna mamografija 100.000 žensk, ki prično s pregledi pri štiridesetih in jih opravljajo enkrat letno deset leti (ob žleznem odmerku 4 mGy in obojestranski preiskavi v dveh projekcijah), za posledico do osem smrti zaradi RD v vsem življenju (13).

Napačno pozitivni mamogrami

Večina žensk, ki prihajajo na mamografijo, nima RD, zato je lažen preplah zaradi napačno pozitivnega izvida zanjo posebna psihična obremenitev. V ZDA je pozitivnih 11% presejalnih mamogramov, RD pa odkrijejo pri 0,3% žensk s takim izvidom; tako ima ob vsaki mamografiji ženska 10,3-odstotno možnost, da gre pri njej za napačno pozitivni izvid. Ker ženske prihajajo na mamografije večkrat, se s časom ta verjetnost povečuje (12). V eni od ameriških raziskav so ugotovili, da je verjetnost napačno pozitivnega izvida po 10 pregledih 49-odstotna (14).

Napačno negativni mamogrami

Kot vsaka druga presejalna preiskava tudi mamografija ni absolutno zanesljiva. Po nekaterih ocenah se znajde med bolnicami z RD kar 10–15% žensk vseh starosti, ki so jim manj kot leto poprej ob mamografiji zagotovili, da nimajo raka. Le nekatere od njih so žrtve hitro potekajoče oblike bolezni, ki je res nastala po preiskavi, večina pa je že ob preiskavi imela tumor, vendar takega, da ga ni bilo mogoče videti na rentgenski sliki, posebej če je dojka še gosta in zato manj pregledna. Za pravi rezultat sta seveda pomembni tudi radiologova izkušnost in tehnična kakovost slike. Pri mlajših ženskah so dojke zaradi vpliva spolnih hormonov gostejše in manj pregledne, zato 10–25% sprememb ni vidnih na rentgenski sliki (15).

Zagotavljanje kakovosti pri presejanju

Številne raziskave so pokazale, da se prednosti presejanja lahko pokažejo le, če je pri vseh postopkih zagotovljena primerena kakovost, od usposobljenosti radiologov do tehnične kakovosti naprav (16). V organiziranih presejalnih programih imajo za vse postopke postavljena stroga merila kakovosti. Evropska komisija je na osnovi izkušenj iz presejalnih programov leta 2001 že tretjič dopolnila Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti pri mamografskem presejanju, saj prednosti lahko odtehtajo morebitne nezaželene pomanjkljivosti le v primeru, če se ta priporočila res upoštevajo (17).

Diagnostika in zdravljenje pri presejanju odkritih sprememb

Ne glede na to, kako so organizirani preventivni (presejalni) pregledi za odkrivanje RD, jim morata slediti čim hitrejša diagnostična razjasnitev morebitnih sumljivih sprememb ter ustrezno in kakovostno zdravljenje v za to posebej usposobljenih, specializiranih enotah. Strokovnjaki Evropskega senološkega združenja (EUSOMA) so izdelali merila, ki naj jih izpolnjujejo te enote (18).

Stanje na področju zgodnjega odkrivanja raka dojk v Sloveniji

Preventivne preglede dojk (oportunistično presejanje) v Sloveniji trenutno opredeljujeta Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (19) in Strokovne smernice za preventivne preglede dojk v Sloveniji z dne 1. 4. 2001, dopolnjene s pripombami Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo v juniju 2001 (20). Po omenjenih Navodilih naj bi ginekologi na primarni ravni v okviru zgodnjega odkrivanja raka dojk opravili pri ženskah med 20. in 50. letom starosti klinični pregled dojk enkrat na tri leta, čeprav je vloga kliničnega pregleda pri zgodnjem odkrivanju raka dojk s strokovnega vidi-

ka vprašljiva; trenutno ni dokazov o učinkovitosti te metode pri presejanju (24). Po 50. letu starosti naj bi se pregledi, skupaj z mamografijo, izvajali vsaki dve leti v centrih za dojke na primarni ravni, skladno s priporočili v Strokovnih smernicah za preventivne preglede dojk v Sloveniji (36). Navodila natančno opredeljujejo tudi ukrepe pri ženskah z večjim tveganjem za RD. Strokovne smernice pa poleg tega, katere skupine žensk naj bi pregledovali, določajo tudi standarde glede opreme, kadrov in nadzora kakovosti dela sedanjih in novih ambulant za boleznijo dojk. Regijske ambulante za dojke opravljajo klinični pregled dojk, mamografijo in ultrazvočno preiskavo. Za potrebe neorganiziranega presejanja v Sloveniji bi zadoščalo 8, za potrebe organiziranega presejanja pa 14 regijskih ambulant, ki naj bi opravile okoli 6000 pregledov letno. Okoli štiri do pet ambulant za dojke na primarni ravni naj bi se funkcionalno povežalo z diagnostičnim centrom na sekundarni ravni, kjer naj bi se opravljala nadaljnja diagnostika odkritih sprememb. Čeprav so navodila in standardi za delo ambulant za dojke jasni, je vprašanje, koliko obstoječih ambulant izpolnjuje ta merila. Dokler ne bomo imeli enotnega sistema evidentiranja dela v ambulantah, je ocena stanja na tem področju lahko samo približna. V prihodnje bo treba poskrbeti, da bodo sicer zelo natančno opredeljeni normativi zaživel tudi v praksi.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2003.
2. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2003 v tisku.
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133–40.
4. Cuzick J. A brief review of the current breast prevention trials and proposals for future trials. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1298–302.
5. Smith RA. Screening fundamentals. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 15–9.
6. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002; 7: 179–81.
7. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149–54.
8. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129–34.
9. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 1340–2.
10. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473–8.
11. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40–49 years and 50–69 years. Comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 79–86.
12. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 1672–80.
13. Feig SA, Hendrick E. Radiation risk from screening mammography of women aged 40–49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 119–24.
14. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *New Engl J Med* 1998; 338: 1089–96.
15. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus Development conference statement: breast cancer screening for women ages 40–49, January 21–23, 1997. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1015–26.
16. Zoetelief J, Fitzgerald M, Leitz W, Sabel M. European protocol on dosimetry in mammography. Luxembourg: Office for the Official Publications of the European Communities, 1996.
17. Perry N, Broeders M, deWolf, Tornberg S eds. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
18. Eusoma. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2288–93.
19. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ljubljana 2002. Uradni list RS, 2002; 9: 1–11.
20. Jančar B, Primic Žakelj M, Novak Ž, Zdešar U, Pir S. Strokovne smernice za preventivne preglede dojk v Sloveniji. (Dopolnjeno s pripombami Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo v juniju 2001). Ljubljana 2001; 1–21.