

Presejanje za raka dojk – kje smo danes

Maja Primic Žakelj¹, Mateja Krajc¹, Jožica Maučec Zakotnik²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, ²Program CINDI, Zdravstveni dom Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Za rakom dojke zbolijo letno na svetu okoli milijon žensk, več v razvitih kot nerazvitih državah. Tudi v Sloveniji je rak dojke najpogostejši rak žensk in predstavlja približno petino vseh rakov pri ženskah. Glede na to, da primarna preventiva pri raku dojk ni najuspešnejša, so na področju javnega zdravja veliki naporji usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prej odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. 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. Strokovnjaki Mednarodne agencije za raziskovanje raka trdijo, da je dovolj dokazov, da presejanje žensk z mamografijo zmanjša umrljivost za rakom dojk za približno 25% pri ženskah, starejših od 50 let, manj pa pri mlajših.

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 aparatov. V organiziranih presejalnih programih imajo za vse postopke stroga merila kakovosti. Evropska komisija je na osnovi izkušenj iz presejalnih programov leta 2006 že četrto dopolnila Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti pri mamografskem presejanju, saj prednosti lahko odtehtajo morebitne nezaželeno pomanjkljivosti le v primeru, če ta priporočila res upoštevamo.

Zaključki. V Sloveniji preventivne mamografske preglede opravljajo v številnih ambulantah za bolezni dojk, že vrsto let pa si prizadevamo presejanje za raka dojk urediti kot organiziran preprogram. Zmanjšanje bremena raka dojk lahko pričakujemo le s skupnimi naporji, usmerjenimi v primarno preventivo, presejanje in zgodnje odkrivanje, pa tudi v kakovostno diagnostiko in zdravljenje te bolezni.

Ključne besede: dojka, novotvorbe – diagnostika; mamografija; presejanje; zagotavljanje in nadziranje kakovosti

Uvod

Za rakom dojke zbolijo letno na svetu okoli milijon žensk, več v razvitih kot nerazvi-

tih državah¹. Tudi v Sloveniji je rak dojke najpogostejši rak žensk in predstavlja približno petino vseh rakov med njimi. Po zadnjih podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2003 pri nas za rakom dojk zbolelo 1083 žensk, 76 odstotkov po 50. letu starosti². Pričakujemo, da se bo v prihodnjih desetih letih incidenca še večala. Čeprav se je preživetje bolnic izboljšalo (80% 5-letno

Avtorjev naslov: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr.med., Epidemiologija in register raka, vodja, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: + 386 1 5879 563; faks: + 386 1 5879 400; e-pošta: mzakelj@onko-i.si

relativno preživetje bolnic z rakom, odkritim v letih 1998-2002), ostaja rak dojk pri ženskah na prvem mestu med vzroki smrti zaradi raka². Med dokazane nevarnostne dejavnike sodijo poleg spola in starosti še poprejšnji rak dojk, nekatere benigne bolezni dojk, družinska obremenitev, ionizirajoče sevanje, nekateri reproduktivni dejavniki in debelost. Za številne druge pa še ni dokončnega soglasja glede vprašanja, ali so povezave, ki so jih našli v nekaterih epidemioloških raziskavah, res vzročne³.

Reproduktivnim nevarnostnim dejavnikom raka dojke se je težko ali nemogoče izogniti, k preprečevanju raka dojke pa lahko pripomorejo vzdrževanje normalne telesne teže, predvsem po menopavzi, pravilna prehrana, telesna dejavnost in zmernost pri pitju alkoholnih pijač.

Glede na to, da primarna preventiva pri raku dojk ni najuspešnejša, so na področju javnega zdravja veliki naporji usmerjeni v sekundarno preventivo, ki pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj.

Sekundarna preventiva raka dojk – zgodnje odkrivanje in presejanja

Sekundarna preventiva raka pomeni čim prejšnje odkrivanje raka ali njegovih predstopenj. Za zgodnjo diagnozo raka dojk priporočajo samopregledovanje in klinični pregled dojk. Ti preiskavi lahko, seveda, odkrijeta le spremembe, ki so že postale tipne.

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 preinvazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. V angleščini za tak način odkrivanja raka uporabljajo izraz "*screening*", v slovenščini pa se uveljavlja prevod presejanje, saj nam take preiskave kot s sitom izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki bi

lahko bile bolne. V bistvu gre za preventivne preglede. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave. Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti med redno pregledovanimi ženskami⁴.

Presejanje lahko poteka »oportunistično«, po nasvetu zdravnikov ali na pobudo žensk ali pa kot množično, organizirano presejanje, kjer vse ženske v določeni starostni skupini s pisnimi vabili povabijo na preventivni (= presejalni) pregled. Slaba stran individualnega presejanja je, da je največkrat tako pregledan le manjši, zdravstveno bolj osveščeni del žensk. Njegov učinek v zdravju prebivalstva nasploh je zato majhen.

Organizirano uporabo presejalnih preiskav v večjih skupinah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje. 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 omejena sredstva, namenjena zdravstvenemu varstvu, je pred uvajanjem presejanja potrebno zbrati dovolj dokazov, da je presejanje učinkovito, med izvajanjem programov pa je potrebno 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 pre-

gled 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 1963⁵. Sledilo je sedem randomiziranih študij presejanja z mamografijo z dodatnim kliničnim pregledom dojk ali brez njega na Švedskem, Škotskem in v Kanadi⁵. V metaanalizi vseh študij, objavljeni leta 1995⁶, 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 Gotzche 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^{7,8}.

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 najnovejše podatke randomiziranih študij in jih ocenila po sprejetih merilih. Izsledke so objavili tudi v posebni publikaciji⁵. 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 rakom⁵. Rutinsko populacijsko presejanje žensk z mamografijo, starih 50-69 let, priporočajo v Evropski zvezi od leta 1999⁹.

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 presejanja¹⁰. Strokovnjaki IARC so zaključili, da so dokazi o učinkovitosti presejanja v tej starostni skupini omejeni, zmanjšanje umrljivosti, če sploh je realno, pa je manjše, 19% ali manj⁵. V Evropski zvezi presejanja vsem ženskam, starim 40-49 let, ne priporočajo⁹. Priporočila raznih strokovnih in laičnih združenj v ZDA in Kanadi so različna; vsa priporočajo presejanje po 50. letu starosti, nekatera pa že po 40. letu¹¹. 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 pričakovanega življenja, nadaljujejo z mamografskimi pregledi¹¹.

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 leta⁵. Če je presejanje na voljo tudi ženskam med 40. in 50. letom, pa naj bi bili pregledi pogostejši, na 12-18 mesecev⁹.

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 katera ženska dobila raka dojk 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 let (ob žleznem odmerku 4 mGy in obojestranski preiskavi v dveh projekcijah), za posledico do osem smrti zaradi raka dojk¹².

Napačno pozitivni mamogrami

Večina žensk, ki prihajajo na mamografijo, nima raka dojk, zato je lažen preplah zaradi napačno pozitivnega izvida zanj posebna psihična obremenitev. V ZDA je pozitivnih 11% presejalnih mamogramov, raka dojk pa odkrijejo pri 0,3% žensk s takim izvidom; tako ima ob vsaki mamografiji ženska 10,3% možnost za napačno pozitivni izvid. Ker ženske prihajajo na mamografije večkrat, se s časom ta verjetnost povečuje¹¹. V eni od ameriških raziskav so ugotovili, da je verjetnost napačno pozitivnega izvida po 10 pregledih 49-odstotna¹³.

Napačno negativni mamogrami

Kot vsaka druga presejalna preiskava tudi mamografija ni absolutno zanesljiva. Po nekaterih ocenah se znajde med bolnica-

mi z rakom dojk 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 pravilen 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 sliki¹⁴.

Zagotavljanje kakovosti pri presejanju

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 aparatur¹⁵. V organiziranih presejalnih programih imajo za vse postopke postavljena stroga merila kakovosti. Evropska komisija je na osnovi izkušenj iz presejalnih programov leta 2006 že četrtrič dopolnila Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti pri mamografskem presejanju, saj prednosti lahko odtehtajo morebitne nezaželene pomanjkljivosti le v primeru, če se ta priporočila res upoštevajo¹⁵.

Diagnostika in zdravljenje pri presejanju odkritih sprememb

Ne glede na to, kako so organizirani preventivni (= presejalni) pregledi za odkrivanje raka dojk, 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 enote¹⁶.

Stanje na področju zgodnjega odkrivanja raka dojk v Sloveniji

Že od sredine devetdesetih let prejšnjega stoletja, odkar se je začela mamografija tudi pri nas uveljavljati kot preventivni pregled, si stroka prizadeva urediti to področje tako po kakovosti, kot tudi večji dostopnosti. Tako so bile že leta 2001 pripravljene strokovne smernice za preventivne preglede dojk v Sloveniji¹⁷. Poleg tega, katere skupine žensk naj bi pregledovali, so določale tudi standarde glede opreme, kadrov in nadzora kakovosti dela ambulant za boleznj dojk.

Priporočila o tem, katere ženske sodijo v preventivni program, so bile leta 2002 objavljene v Navodilih o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni¹⁸. Po teh 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. Vloga kliničnega pregleda pri zgodnjem odkrivanju raka dojk je s strokovnega vidika vprašljiva; trenutno ni dokazov o učinkovitosti te metode pri presejanju⁵. Po 50. letu starosti naj bi se pregledi, skupaj z mamografijo, izvajali vsaki dve leti v centrih za dojke na primarni ravni¹⁸. Navodila opredeljujejo tudi ukrepe pri ženskah z večjim tveganjem za rak dojk. Kljub navodilom praksa kaže, da jih napotni zdravniki ne upoštevajo in da na preventivne mamografije prihajajo predvsem mlajše ženske, mnogokrat prepozno.

V preventivne centre za dojke naj bi se preoblikovale sedanje ambulate za boleznj dojk, kjer trenutno opravljajo preventivne, pa tudi diagnostične mamografije pri

ženskah, ki so tja napotene zaradi tipnih sprememb. Ker naj bi preventivni centri delovali v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju¹⁵, je delovna skupina Ministrstva za zdravje pripravila pogoje in organizacijski model preventivnih in diagnostičnih centrov. V oktobru 2004 je bil objavljen Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati primarni centri za dojke¹⁹. Pravilnik opredeljuje prostorske in kadrovske zahteve, predpisuje primerno opremo in nadzor, in sledi zahtevam Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v mamografskem presejanju¹⁵. Čeprav so navodila in standardi za delo ambulant za dojke jasni, zaenkrat še ni določeno, koliko obstoječih ambulant izpolnjuje te zahteve.

Za organiziran presejalni program je potreben informacijski sistem, ki omogoča spremljati kazalnike uspešnosti in učinkovitosti programa, pa tudi tiste, ki kažejo kakovost postopkov, od diagnostike do zdravljenja. Tak sistem pripravljamo na Onkološkem inštitutu in ga bomo preverili v pilotnem projektu, kjer bomo testirali tudi pripravljen presejalni model, od pošiljanja osebnih vabil do dvojnega odčitavanja mamogramov in povezave preventivnega centra z diagnostičnim. Pilotni projekt se bo pričel v začetku leta 2007, na preventivni pregled pa bo povabljenih približno 4000 žensk, starih 50-69 let, s stalnim prebivališčem v občinah iz okolice Mestne občine Ljubljana. V projektu bosta sodelovala Zdravstveni dom Ljubljana in Onkološki inštitut.

Zaključki

Presejanje za raka dojk je javnozdravstveni ukrep, za katerega je potrebna strokovna in politična podpora. V Sloveniji imamo že več let jasna navodila in standarde za delo ambulant za dojke. V prihodnje se bomo

morali odločiti, kakšen model presejanja želimo. Če bo zaživel organiziran program, bo potrebno poskrbeti, da bodo natančno opredeljeni normativi in standardi zaživel tudi v praksi.

Zmanjšanje bremena raka dojk lahko pričakujemo le s skupnimi napor, usmerjenimi v primarno preventivo in zgodnje odkrivanje, pa tudi kakovostno diagnostiko in zdravljenje te bolezni.

Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
2. *Incidenca raka v Sloveniji* 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2006.
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 133-40.
4. Smith RA. Screening fundamentals. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; **22**: 15-9.
5. Breast cancer screening. *IARC handbooks on cancer prevention* 2002; **7**: 179-81.
6. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; **273**: 149-54.
7. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer justifiable? *Lancet* 2000; **355**: 129-34.
8. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; **358**: 1340-2.
9. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1473-8.
10. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years. Comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; **22**: 79-86.
11. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1672-80.
12. Feig SA, Hendrick E. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; **22**: 119-24.
13. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *New Engl J Med* 1998; **338**: 1089-96.
14. 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.
15. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al, editors. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition. Luxembourg: European Commission. Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
16. Eusoma. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 2288-93.
17. Jančar B, Primic Žakelj M, Novak Ž, Zdešar U, Pirc S. Strokovne smernice za preventivne preglede dojk v Sloveniji. (Dopolnjeno s pripombami Razširjenega strokovnega kolegija za onkologijo v juniju 2001). Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2001. p. 1-21.
18. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ljubljana 2002. *Uradni list RS*, št. 33-1391/2002: 1-11.
19. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati primarni centri za dojke. Ljubljana 2004. *Uradni list RS*, št. 110/2004:13131-5ž.