



Centrum Onkologii

– Instytut im. Marii

Skłodowskiej-Curie

# Populacyjne programy przesiewowe w onkologii

opracowane przez

Joannę Didkowską i Urszulę Wojciechowską

we współpracy z

Piotrem Bobkiewiczem, Tadeuszem Pieńkowskim i Jarosławem Regułą

Warszawa 2007

# Populacyjne programy przesiewowe w onkologii

*opracowane przez*

*Joannę Didkowską i Urszulę Wojciechowską*

**we współpracy**

**z Tadeuszem Pieńkowskim, Piotrem Bobkiewiczem i Jarosławem Regułą**

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Warszawa 2007

Publikacja sfinansowana z funduszu Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w ramach programu polityki zdrowotnej „Poprawa działania systemu zbierania i rejestrowania danych o nowotworach złośliwych”

ISBN 83-88681-45-1 EAN 9788388681455

Wydawca:  
Weda s.c  
ul. Człuchowska 66  
01-360 Warszawa

## Spis treści

Wstęp.....	5
Rozdział 1. Czynniki wpływające na epidemiologiczny obraz badań przesiewowych .....	7
1.1. Brak badań przesiewowych.....	7
1.2. Czynniki demograficzne .....	8
1.3. Jakość badań przesiewowych.....	8
1.4. Schemat badania przesiewowego .....	9
1.5. Badania przesiewowe w przeszłości i skrining oportunistyczny .....	10
1.6. Wskaźnik uczestnictwa .....	11
1.7. Wskaźnik przeżyć .....	11
1.8. Koszty badań przesiewowych .....	11
1.9. Porównanie korzyści i kosztów zdrowotnych badań przesiewowych .....	12
1.10. Odstępstwa od protokołu badań przesiewowych .....	13
1.11. Brak współpracy.....	13
1.12. Czynniki zaburzający ocenę badania przesiewowego (ang. <i>contamination</i> ) .....	14
1.13. Dostosowywanie grup pod względem braku współpracy i czynnika zaburzającego .....	14
Rozdział 2. Bezpośrednie mierniki skuteczności badań przesiewowych.....	15
Rozdział 3. Pośrednie mierniki oceny skuteczności badań przesiewowych (standardy diagnostyczne).....	17
3.1. Stopień zaawansowania.....	17
3.2. Okres wczesnej diagnozy, wyprzedzenie diagnostyczne .....	18
3.3. Czułość i swoistość. ....	21
3.4. Pozytywna wartość predykcyjna, swoistość oraz problem nad-diagnozowania.....	24
3.5. Nowotwory wykryte podczas badań przesiewowych, nowotwory interwałowe .....	24
3.6. Okresowe badania przesiewowe: obciążenie czasowe ( <i>length bias</i> ) .....	28
i zbiór nieobciążony .....	28
Rozdział 4. Wykorzystanie historycznych danych i danych z rejestru do oceny skuteczności badań przesiewowych .....	29
Rozdział 5. Rak piersi .....	31
5.1. Elementy oceny programu przesiewowego w kierunku raka piersi (czułość, nadrozpoznawalność, wczesne przewidywanie korzyści).....	32
Rozdział 6. Rak szyjki macicy .....	33
6.1. Wybór zasad prowadzenia skriningu. Optymalne wykorzystanie rozmazu z części pochwowej szyjki macicy w badaniach przesiewowych .....	37
Rozdział 7. Nowotwory Jelita grubego .....	39
7.1. Ocena badań z wykorzystaniem testu na krew utajoną.....	39

Rozdział 8. Organizacja badań przesiewowych w Polsce i rola rejestru nowotworów w ocenie tych badań .....	41
8.1. Nowotwory piersi .....	41
8.2. Nowotwory szyjki macicy .....	44
8.3. Nowotwory jelita grubego .....	47
Organizacja badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego w Polsce .....	47
Rozdział 9. Organizacja populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy .....	51
Rozdział 10. Ocena i monitorowanie badań przesiewowych: rozważania praktyczne na przykładzie skriningu piersi .....	54
10.1. Wymagania informacyjne .....	55
10.2. Wybór grupy porównywanej .....	55
10.3. Źródła danych .....	57
10.4. Klasyfikacja przypadków pod względem sposobu wykrycia zmian .....	58
10.5. Zagadnienia, które należy wziąć pod uwagę w czasie klasyfikowania przypadków nowotworów .....	60
10.6. Wnioski .....	63
Piśmiennictwo: .....	64

## Wstęp

Badania przesiewowe wykrywające określone choroby służą różnym celom. Wykrycie osób zakażających chorobami zakaźnymi umożliwia odizolowanie ich od reszty społeczeństwa oraz określenie populacji, która powinna być zaszczepiona.

W Polsce tuż po II wojnie światowej przeprowadzono dwa bardzo skuteczne badania przesiewowe w kierunku gruźlicy i kiły. Masowe badania radiofotograficzne połączone ze szczepieniami przeciwko gruźlicy doprowadziły do znacznego jej opanowania. Badanie kobiet ciężarnych w kierunku kiły wyeliminowało wrodzone jej postaci.

Celem badań przesiewowych może być także wykrycie choroby we wczesnej fazie jej rozwoju, w której skuteczność leczenia jest najwyższa. To zadanie jest zazwyczaj wyznaczane w programach przesiewowych w onkologii. W większości nowotworów obserwuje się silną zależność między przeżyciem a stopniem zaawansowania choroby, określonym zazwyczaj rozmiarem guza pierwotnego lub ograniczeniem procesu nowotworowego do stanu miejscowego. Wówczas istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że wczesne wykrycie choroby zapobiegnie rozwojowi nowotworu i wpłynie na zmniejszenie wskaźnika umieralności z tego powodu w przyszłości. Klasycznym przykładem jest tu rak piersi u kobiet, gdzie wykazano związek między wielkością guza w momencie diagnozy a czasem przeżycia od momentu jej postawienia (Tabar i in. 1992). Obserwacje tego typu stały się podstawą do wysunięcia koncepcji wczesnego wykrywania choroby u jak największej liczby pacjentów.

Niektóre typy nowotworów są poprzedzone poznanymi już stanami przednowotworowymi, których wystąpienie zwiększa ryzyko rozwinięcia się raka w najbliższej przyszłości. Podjęcie wczesnego leczenia, jednocześnie przy wysokiej ich podatności na leczenie, zapobiega powstaniu nowotworu. Przykładem tego jest rak szyjki macicy, który często jest poprzedzony rozwojem nieprawidłowych komórek w śródbłonku szyjki macicy. Stan taki można skutecznie leczyć, zanim rozwinię się inwazyjny rak szyjki macicy. Do podobnych przykładów można zaliczyć gruczolakowate polipy jelita grubego jako zwiastuny raka jelita grubego lub rogowacenie białe jamy ustnej (*leukoplakia*) jako stan przednowotworowy w jamie ustnej.

Niektóre typy nowotworów uważa się za silnie związane z pewnymi czynnikami infekcyjnymi. Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papilloma virus*) jest prawdopodobnie głównym czynnikiem rozwoju raka szyjki macicy (Clifford i in. 2003, Munoz i in. 2004). Wysoki odsetek przypadków raka nosogardzieli obserwuje się u nosicieli wirusa Ebstein-Barr, u których stwierdzono reaktywację wirusa. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV) jest silnym czynnikiem ryzyka raka wątroby. W leczeniu tego typu nowotworów, jeśli jednocześnie stwierdzono istotny wpływ stanu zaawansowania choroby na przeżycie,

można rozważyć strategię polegającą na dwuetapowym badaniu przesiewowym. Pierwszy etap polegałby na przesiewowym badaniu populacji za pomocą testu serologicznego wykrywającego czynnik zakaźny, drugi miałby na celu wykrycie raka w stanie przedklinicznym u osób, u których wynik badania serologicznego był pozytywny.

Powyższe przykłady wskazują, że teoretycznie istnieje wiele różnych nowotworów, które można byłoby wykrywać w badaniu przesiewowym. Jednak istnieje wiele przesłanek, które należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o wprowadzeniu badania przesiewowego, takich jak dokładne poznanie choroby, potencjalne narzędzie do badania przesiewowego (test diagnostyczny) oraz analiza korzyści z punktu widzenia zdrowia publicznego. Już w 1968 roku sformułowano niezbędne kryteria, według których powinny być wprowadzane badania przesiewowe (Wilson, Jungner 1968). Należały do nich:

1. ważny problem zdrowotny i społeczny,
2. dobrze poznana i rozumiana naturalna historia choroby,
3. możliwość wyleczenia choroby we wczesnym stadium,
4. znacznie lepsze wyniki leczenia we wczesnym stadium,
5. istnienie odpowiednich testów pozwalających wykryć chorobę,
6. istnienie akceptowalnych testów (procedur diagnostycznych),
7. możliwość wyleczenia wykrytej choroby,
8. skrining wykonywany w powtarzalnych odstępach czasu, dopóki istnieje ryzyko choroby,
9. korzyści przewyższające ryzyko,
10. populacyjne koszty badania nie przewyższające kosztów leczenia.

Kryteria te obecnie uznaje się za zbyt słabe (nie zawierają warunku, że leczenie choroby wykrytej we wczesnym stadium daje lepsze wyniki niż choroby wykrytej później) i kontrowersyjne (zawierają warunek poznania naturalnego przebiegu, czego do tej pory nie można powiedzieć o raku piersi lub raku szyjki macicy, a są to nowotwory, dla których udowodniono empirycznie korzyści wynikające z badań przesiewowych). Kryteria te określają jednak zasadnicze aspekty, które należy rozpatrywać przy podejmowaniu decyzji o możliwości przeprowadzenia badań przesiewowych. Przede wszystkim choroba powinna stanowić istotny problem zdrowotny, powinien istnieć stan przedkliniczny, który najprawdopodobniej będzie bardziej podatny na leczenie niż choroba w fazie objawów klinicznych, oraz powinno istnieć narzędzie do badania przesiewowego, które będzie dawało możliwość wykrycia choroby w stanie przedklinicznym. Wybierając narzędzie do badania przesiewowego (test diagnostyczny), bierze się pod uwagę skuteczność wykrywania, bezpieczeństwo stosowania,

komfort (akceptację) osoby badanej oraz koszty. Powyższe warunki są konieczne, ale jeszcze niewystarczające, aby uznać badanie przesiewowe za warte wprowadzenia w całej populacji.

Głównym celem badań przesiewowych w kierunku chorób nowotworowych jest zapobieganie zgonom z powodu określonej choroby (choć czasami osiąga się ten cel poprzez zapobieganie pojawieniu się choroby w ogóle, jak w przypadku raka szyjki macicy). Idealną metodą oceny skuteczności badania przesiewowego byłoby porównanie zgonów z powodu konkretnego nowotworu w populacji nie poddanej i w populacji poddanej badaniu przesiewowemu w kierunku tego nowotworu. Taka sytuacja jest możliwa jedynie w warunkach randomizowanego badania kontrolowanego. W innych sytuacjach należy zastosować alternatywne narzędzia ilościowe, aby przynajmniej oszacować wpływ badania przesiewowego na umieralność. Oprócz narzędzi oceny skuteczności badania przesiewowego konieczne jest stosowanie metod pozwalających na wskazanie przyczyn niedociągnięć (słabej czułości, nieodpowiednich przerw pomiędzy badaniami, niskiego uczestnictwa itp.).

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie zasad oceny badań przesiewowych oraz stosowania ich w praktyce.

## **Rozdział 1. Czynniki wpływające na epidemiologiczny obraz badań przesiewowych**

### **1.1. Brak badań przesiewowych**

Elementem koniecznym oceny badania przesiewowego powinna być analiza epidemiologiczna zagrożenia danej populacji nowotworami przed i po wprowadzeniu badań przesiewowych. Przed wprowadzeniem badań przesiewowych należy określić ryzyko wystąpienia nowotworu w zależności od wieku, zachorowalność i umieralność oraz wskaźniki przeżyć. Drugim elementem, który powinien zostać określony, jest stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Potencjalna liczba zgonów nowotworowych, którym można zapobiec, oraz liczba lat życia, które uda się zyskać dzięki badaniom przesiewowym, jest proporcjonalna do poziomu ryzyka zachorowania na dany nowotwór. Ma to decydujący wpływ na opłacalność wprowadzenia badania przesiewowego.

Zachorowalność i umieralność z powodu raka szyjki macicy jest zależna od wieku oraz wykazuje znaczne zróżnicowanie geograficzne i czasowe. W wielu krajach jeszcze przed wprowadzeniem masowych badań przesiewowych obserwowano znaczące zmniejszanie się zachorowalności i umieralności. Wprowadzenie badań przesiewowych przyspiesza te zmiany, jednak bardzo trudno oddzielić wpływ badań przesiewowych od długoterminowych tendencji.



W tej sytuacji można oczekiwać, że skuteczność skriningu może być mniejsza niż wynikałoby to z obserwowanego spadku umieralności.

Jeśli chodzi o nowotwory piersi, można spodziewać się nieco innego rodzaju problemów. Większy udział zaawansowanych przypadków raka piersi przy braku badań przesiewowych może mylnie sugerować dłuższy czas możliwego wykrycia choroby (okres wczesnej diagnozy – patrz rys. 3). Rozpoczęcie badań przesiewowych powinno przynieść w pierwszym etapie rozpoznawanie większej liczby guzów bardziej zaawansowanych, a w konsekwencji zwiększenie zapotrzebowania na radioterapię.

## **1.2. Czynniki demograficzne**

Demografia zajmuje się opisem populacji, a w szczególności pomiarem jej wielkości, rozkładem płci i wieku, umieralnością ogółem, przyrostem naturalnym, płodnością kobiet. Dominujący wpływ czynników demograficznych na problemy zdrowia publicznego jest oczywisty. Wielkość populacji determinuje zarówno liczbę osób, które powinny brać udział w badaniu przesiewowym, jak i całkowite jego koszty. Wielkość populacji nie ma jednak wpływu na skuteczność (czy też opłacalność) prowadzenia badań przesiewowych. Struktura wieku populacji wpływa na niektóre wskaźniki oceny badań przesiewowych – w młodszej populacji wykrywalność nowotworów będzie prawdopodobnie niższa, ale wyższa będzie liczba uzyskanych lat życia przypadających na każdy zgon („oszczędzonych”), któremu udało się zapobiec. Umieralność ogółem również pośrednio wpływa na wskaźniki oceniające badanie przesiewowe, ponieważ zmniejsza liczbę lat „oszczędzonych” oraz zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia nowotworu w badaniu przesiewowym.

Powyższe rozważania nie zmieniają jednak faktu, że czynniki demograficzne mają stosunkowo niewielki wpływ na efektywność badań przesiewowych, szczególnie w krajach, w których nowotwory objęte badaniami skriningowymi są istotnym problemem zdrowotnym i społecznym, a ich leczenie wiąże się ze znacznymi kosztami.

## **1.3. Jakość badań przesiewowych**

Jednym z ważniejszych kryteriów w ocenie badań przesiewowych jest jakość badania przesiewowego z punktu widzenia jego czułości i swoistości. W przypadku raka piersi z niską czułością mamy do czynienia wówczas, gdy w badaniu przesiewowym o lepszej jakości można wykryć guzy o mniejszej średnicy. Wówczas w badaniu o niskiej czułości prawdopodobieństwo

uzyskania korzyści z udziału w badaniu przesiewowym jest mniejsza (czas od wykrycia guza będzie krótszy i liczba lat „oszczędzonych” mniejsza).

W kolejnej rundzie badania przesiewowego należy oceniać nie tylko jego czułość, ale także swoistość, czyli udział wyników fałszywie dodatnich. Niska swoistość badania prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństwa opóźnionej diagnozy. Niska swoistość nie zmienia prawdopodobieństwa uzyskania korzyści zdrowotnych z udziału w badaniu przesiewowym, jednak zwiększa liczbę procedur medycznych i podważa zaufanie do jego skuteczności. Odsetek fałszywie dodatnich wyników jest często wyrażany jako pozytywna wartość prognostyczna, tzn. jako prawdopodobieństwo, że przypadek wykryty w badaniu przesiewowym jest rzeczywiście ujawnieniem konkretnej choroby.

#### **1.4. Schemat badania przesiewowego**

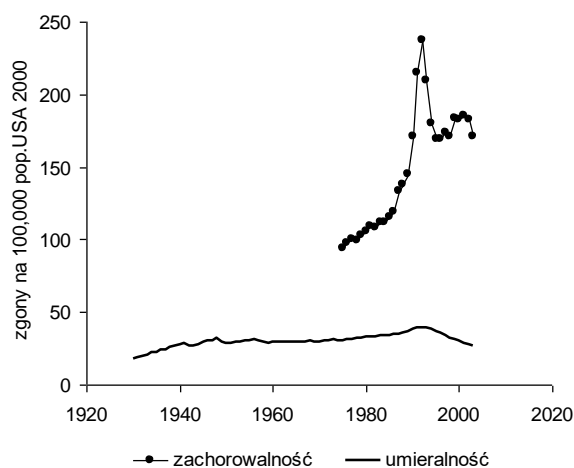
Schemat badania przesiewowego określa organizację badania z uwzględnieniem wszystkich ważnych elementów tego badania: choroby nowotworowej, która jest przedmiotem badania przesiewowego, grupy docelowej wraz z określeniem przedziału wiekowego, cyklu, w jakim następują badania (czas, jaki upływa między kolejnymi badaniami – interwał), liczby zaproszeń do badania wysyłanych osobom, które nie wzięły w nim udziału. Należy zwrócić także uwagę na tak zwane skринingi oportunistyczne, które również przynoszą pewien zysk społeczny, ale ich skuteczność i efektywność są ograniczone.

Różnice w schemacie organizacji badań przesiewowego i oportunistycznego przy założeniu, że w obu uczestniczyła taka sama liczba osób, wyrażają się przede wszystkim w bardziej skutecznym rozłożeniu badania w całej populacji (uczestniczą w nim osoby w wieku podwyższonego ryzyka), wydłużeniu przerw między poszczególnymi testami, ograniczeniu zbędnych badań.

W analizie badania przesiewowego w kierunku raka piersi przeprowadzonego w Holandii wykazano, że przy 70% udziale grupy kobiet w wieku 50-69 lat można oczekiwać zmniejszenia umieralności w całej populacji o 10%, jeśli każda kobieta otrzymała co najmniej 5 imiennych zaproszeń na badanie, i o około 15% przy 10 zaproszeniach (de Koning i wsp. 1991). Można oczekiwać, że każdy z elementów schematu badania wnosi swój własny udział w modyfikowanie umieralności.

## 1.5. Badania przesiewowe w przeszłości i skringing oportunistyczny

Zwykle w pierwszych turach skringingu wykrywa się więcej nowotworów niż wynikałoby to z historycznych trendów, co prowadzi do sytuacji, że okresowo wzrasta częstość zachorowań. Klasycznym przykładem jest wzrost częstości rozpoznania raka gruczołu krokowego po wprowadzeniu testu oznaczającego swoisty antygen sterczowy (PSA) (rys. 1). Po pewnym czasie od momentu wprowadzenia badania przesiewowego trendy czasowe zachorowalności wracają do tendencji sprzed wprowadzenia badania, natomiast jeżeli badanie przesiewowe jest skuteczne i dobrze zaplanowane, to po pewnym czasie powinny nastąpić zmiany w umieralności.



Rys. 1. Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w USA (Cancer Statistics 2007, American Cancer Society)

W celu właściwego śledzenia skuteczności badań przesiewowych konieczna jest analiza historycznych skringingów oportunistycznych przed formalnym wprowadzeniem programu, gdyż mogą one bardzo mocno wpływać na efekty badań. We Francji zorganizowane w jednej z prowincji badanie przesiewowe w kierunku raka piersi nie przyniosło oczekiwanych rezultatów (nie nastąpiła poprawa rozkładu stopni zaawansowania), ponieważ wcześniej odbywały się liczne badania oportunistyczne, w których brała udział znacząca część kobiet z badanej grupy. W przypadku raka szyjki macicy należy liczyć się z jeszcze większym wpływem wcześniejszych działań na efekty badań przesiewowych, tym bardziej że większość badań wymazów z szyjki macicy w badaniach oportunistycznych pobiera się od młodych kobiet. W początkowym okresie wprowadzania badań przesiewowych należałoby zatem szczególną uwagę poświęcić uczestnictwu kobiet w średnim i starszym wieku.

## 1.6. Wskaźnik uczestnictwa

Wysoki wskaźnik uczestnictwa w badaniach przesiewowych jest warunkiem ich efektywności zdrowotnej. Czynnikiem, który należy brać pod uwagę przy ocenie efektów populacyjnych badania przesiewowego, jest profil populacji, która uczestniczy w badaniu. Wśród osób zdrowych i/lub ludzi o zachowaniach prozdrowotnych istnieje tendencja do częstszego uczestniczenia w badaniach przesiewowych – zjawisko to potwierdzono w pilotażowym badaniu przesiewowym w kierunku raka piersi (Otten i wsp. 1996).

W przypadku raka szyjki macicy stwierdzono niższe ryzyko stanów przedrakowych i raka szyjki macicy wśród kobiet biorących udział w badaniach przesiewowych niezależnie od efektów skriningu. Przykładowo oznacza to, że przy 90% redukcji umieralności z powodu raka szyjki macicy u kobiet uczestniczących w badaniu i 70% wskaźniku uczestnictwa można spodziewać się 63% redukcji umieralności w całej populacji ( $90\% \cdot 70\% = 63\%$ ). Jeśli jednak pewna grupa kobiet, dosyć liczna (10%), nie uczestniczy wcale w badaniu przesiewowym i dodatkowo charakteryzuje się wyższym ryzykiem (przypuśćmy, że 3-krotnie), to wówczas można oczekiwać zmniejszenia umieralności o około 50%:

$$(0.9 / (3 \cdot 0.1 + 0.9)) \cdot 0.7 \cdot 100\% = 52.5\%.$$

## 1.7. Wskaźnik przeżyć

Zarówno indywidualna długość życia, jak i wskaźnik przeżyć w populacji zależą od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy (w badaniu przesiewowym lub klinicznym) i od jakości leczenia. W rozważaniach nad badaniami przesiewowymi przyjmuje się, że różnice w przeżyciu z powodu jakości leczenia są małe w porównaniu z różnicami dotyczącymi stopnia zaawansowania w momencie diagnozy (co wskazuje na wagę informacji o dacie rozpoznania nowotworu i stopniu jego zaawansowania w analizie przeżyć i wagę rejestrów nowotworowych).

## 1.8. Koszty badań przesiewowych

Koszt badania przesiewowego jest podstawą analizy ekonomicznej wprowadzenia badania przesiewowego. Na ogólny koszt badania składa się wiele komponentów, spośród których do najważniejszych można zaliczyć koszt organizacji badania, koszt testu diagnostycznego (przykładowo badanie na krew utajoną w kale <FOBT> jest znacznie tańsze

od badania mammograficznego), koszty procedur diagnostycznych i leczniczych. Można również rozpatrywać inne aspekty, na przykład medyczne i ekonomiczne koszty i korzyści wynikające z uratowanych lat życia.

Przy ocenie ekonomicznej badania przesiewowego należy brać pod uwagę także różnice w kosztach jednostkowych między populacyjnymi badaniami przesiewowymi (procedury diagnostyczne i terapeutyczne różnych badań przesiewowych mogą się różnić). Koszt pozytywnego wyniku badania przesiewowego wzrasta wraz z gorszą swoistością badania. Koszt leczenia zaawansowanej choroby jest z jednej strony proporcjonalny do liczby zgonów, którym udało się zapobiec, a więc również proporcjonalny do skuteczności; z drugiej strony, koszt ten zależy od nakładów na opiekę medyczną w zaawansowanym stadium choroby.

## **1.9. Porównanie korzyści i kosztów zdrowotnych badań przesiewowych**

W zasadzie żadne badanie przesiewowe nie jest wolne od niekorzystnych efektów, choćby ze względu na fałszywie pozytywne wyniki, dlatego należy zbadać, czy korzystne efekty przeważają niekorzystne. W badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi odpowiedź na to pytanie wydaje się oczywista, jednak można zastanawiać się na przykład nad pewnymi aspektami ustanowienia przedziału wiekowego dla uczestniczek badania.

Przyjęcie górnej granicy wieku uczestniczek badania zostało podyktowane właśnie brakiem korzyści wynikających z udziału w badaniu przesiewowym u starszych kobiet. Zachorowalność, a zatem i potencjalna korzyść, wzrasta z wiekiem, jednak po przekroczeniu pewnego wieku wzrasta również prawdopodobieństwo zgonu z powodu innej przyczyny. Trudno oszacować liczbę osób z nieujawnionym klinicznie rakiem piersi umierających z innych przyczyn. Osoby te nie zostały narażone na stres związany ze świadomością zachorowania na nowotwór, nie zostały poddane procedurom diagnostycznym i leczniczym. Społeczeństwo nie poniosło kosztów ekonomicznych związanych z diagnozowaniem i leczeniem. Znaczny wzrost z wiekiem takich negatywnych skutków oznacza, że w pewnym wieku równowaga pomiędzy skutkami pozytywnymi i negatywnymi (wyrażona jako uzyskane lata życia w dobrej kondycji – QALY, ang. *quality adjusted life-years*) zostaje zaburzona tak, że dalsze rozszerzanie badań przesiewowych na starszy wiek pacjentek nie powoduje wzrostu uzyskanych QALY.

## 1.10. Odstępstwa od protokołu badań przesiewowych

Jednym z problemów przy planowaniu i realizacji badań przesiewowych jest nieprzestrzeganie przez uczestników badania zasad ustalonych przez organizatorów, co może prowadzić do zmniejszenia korzyści z tych badań. U ludzi zdrowych, bez żadnych dolegliwości obserwuje się znacznie mniejszą chęć udziału w badaniu przesiewowym zgodnie z protokołem badania (np. nie przestrzegają oni interwału czasowego między kolejnymi testami skriningowymi). Powoduje to utratę mocy badania proporcjonalną do kwadratu wskaźnika uczestnictwa w badaniu: jeżeli w badaniu bierze udział 70% pacjentów, to uzyskanie tej samej mocy badania wymaga dwukrotnie większej populacji ( $0.7 \cdot 0.7 = 0.49$ , czyli  $\approx 50\%$ ). Kolejnym problemem, który pojawia się podczas analizy efektów skriningu, są odstępstwa od schematów postępowania (dokładnej diagnostyki lub leczenia).

## 1.11. Brak współpracy

Z brakiem współpracy mamy najczęściej do czynienia wówczas, gdy pacjent przypisany do określonej grupy badanej odmawia udziału lub nie akceptuje proponowanej metody. Może to być szczególnie duży problem dla nowych metod badań przesiewowych, które są inwazyjne lub nieprzyjemne. Dobrym przykładem są tu badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego. Stosowane są dwie metody mające potencjalne korzyści, ale obydwie albo są obciążone zahamowaniami społecznymi, albo są w wysokim stopniu nieprzyjemne. Test na krew utajoną w kale jest względnie prostym badaniem, ale wykonywanie tego testu wiąże się z przewyciężeniem zahamowań dotyczących dotykania swojego kału, a z uwagi na konieczność wykonywania tego testu co 1-2 lata współpraca z pacjentem musi być utrzymywana przez wiele lat. Wskaźniki braku współpracy przy tej metodzie różnią się w zakresie od 20 do 75% (Verne i in., 1998; Mandel i in., 1993). Sigmoidoskopia jest badaniem znacznie bardziej inwazyjnym, również obciążonym pewnym społecznym tabu, ale wykonywanie tego badania jest konieczne tylko raz w ciągu życia lub niezbyt często (raz na 10 lat). Wskaźniki współpracy w niektórych badaniach sięgają 30-40% (Verne i in., 1998), ale bywają również bardzo niskie (20% – Berry i in., 1997).

Badania nad przyczynami braku współpracy i metod poprawienia jej pozwoliły na określenie czynników, które mogą mieć kluczową rolę (Atkin i in. 1998):

1. dobre materiały informacyjne;
2. osobisty list od lekarza rodzinnego, u którego leczy się pacjent;
3. elastyczne terminy wizyt;

4. doskonale metody badań przesiewowych i testy diagnostyczne oraz podawanie informacji zwrotnych;
5. wybór populacji, w której prawdopodobieństwo współpracy jest wysokie.

### **1.12. Czynniki zaburzające ocenę badania przesiewowego (ang. *contamination*)**

Negatywny wpływ na ocenę badania przesiewowego (ang. *contamination*) mogą mieć osoby, które – w przeciwieństwie do poprzednio opisanej grupy – aktywnie poszukują możliwości uczestnictwa w badaniu przesiewowym. Może to również nieść ze sobą poważne skutki, szczególnie wtedy, kiedy ogólnie dostępna jest procedura badań przesiewowych podlegających ocenie, jak również informacja, że jest to metoda bardzo skuteczna. Zagadnienie to jest szczególnie dobrze ilustrowane badaniem specyficznego antygenu sterczowego (PSA), mającym na celu wykrycie raka gruczołu krokowego, lub badaniem mammograficznym stosowanym jako badanie przesiewowe w kierunku raka gruczołu piersiowego u młodych kobiet (<50 roku życia) (szczególnie w Stanach Zjednoczonych). Z problemem tym spotykano się wcześniej przy badaniach oceniających skuteczność zdjęć radiologicznych jako badań przesiewowych w kierunku raka płuc, gdy wówczas jeszcze uważano, że jest to metoda skuteczna.

### **1.13. Dostosowywanie grup pod względem braku współpracy i czynnika zaburzającego**

Bezpośrednie porównanie osób poddanych badaniom przesiewowym z tymi, które nie przeszły takich badań, może prowadzić do poważnych błędów, ponieważ pacjenci, którzy z własnej woli korzystają z badań przesiewowych są zazwyczaj zdrowsi, a ryzyko początkowe jest w ich przypadku znacznie niższe niż u tych, którzy tego nie robią. Jest to poważny problem w analizowaniu i interpretacji badań kliniczno-kontrolnych, który podkreśla istotę randomizacji jako sposobu porównywania podobnego z podobnym. Jednakże konwencjonalna analiza ITT (*intention-to-treat*) niesie ze sobą pewien problem w randomizowanych porównaniach, ponieważ brak współpracy może prowadzić do rozmycia się różnic w zakresie leczenia. Taka analiza daje szacunkową ocenę dotyczącą wpływu danej interwencji na całą populację, której proponowano badania przesiewowe, przy założeniu, że wskaźniki współpracy w badaniach oceniających badania przesiewowe będą takie same jak w prowadzonych na szeroką skalę programach badań przesiewowych. W wielu przypadkach większe znaczenie ma wiedza na

temat wpływu określonej interwencji na te osoby, które współpracowały w badaniu. Rozważania, w jaki sposób poprawić współpracę pacjentów w prowadzonych na szeroką skalę programach badań przesiewowych, stają się osobnym zagadnieniem. Rzeczywista współpraca w badaniach próbnych nie zawsze odpowiada poziomowi osiąganemu w programie badań przesiewowych, gdzie może ona być lepsza lub gorsza w zależności od dostępności infrastruktury oraz zakresu publicznych programów edukacyjnych.

## Rozdział 2. Bezpośrednie mierniki skuteczności badań przesiewowych

Idealnym modelem skuteczności badania przesiewowego byłoby randomizowane badanie kliniczne, a miernikiem jego skuteczności wskaźnik współczynników umieralności zdefiniowany jako:

$$RR = \frac{D_s / P_s}{D_c / P_c}$$

gdzie:

$D_s$  liczba zgonów na nowotwór poddawany badaniu przesiewowemu w grupie osób uczestniczących w badaniu,

$P_s$  liczba osobolat w grupie biorącej udział w badaniu,

$D_c$  liczba zgonów na nowotwór poddawany badaniu przesiewowemu w grupie kontrolnej (nie biorącej udziału w badaniu przesiewowym),

$P_c$  liczba osobolat w grupie kontrolnej.

Jeśli badanie przesiewowe byłoby skuteczne w zmniejszeniu umieralności, wskaźnik byłby mniejszy niż 1.0. Należy zauważyć, że wskaźnik został skonstruowany na podstawie współczynników umieralności, czyli liczby zgonów z powodu danej choroby w całej populacji, bez żadnego związku z długością przeżyć. Na wskaźniki przeżyć u osób biorących udział w badaniu przesiewowym mogą mieć wpływ dwa dodatkowe czynniki: pierwszy wynika z wcześniejszej diagnozy i zwiększa wskaźniki przeżyć, nawet jeśli badanie przesiewowe nie przynosi korzyści (odchylenie do tyłu od momentu wykrycia – *ang. lead time bias*); drugi wynika ze zwiększenia liczby rozpoznań w niskim stopniu zaawansowania (odchylenie z powodu pozornego wydłużenia choroby – *ang. length bias*).



Do oceny, czy wskaźnik współczynników umieralności różni się istotnie od 1, a zatem czy współczynniki umieralności obserwowane w obu populacjach różnią się, oblicza się przedział ufności dla wskaźnika współczynników umieralności o zadanym poziomie istotności (np. 0.05). W obliczeniach tych można uwzględniać również inne zmienne (wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania itp.), co do których podejrzewa się, że mogą wpływać na wartość współczynników umieralności. Przykładowo w polskiej populacji ryzyko zgonu z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy wśród młodych kobiet (między 20 a 44 rokiem życia) było 12-krotnie wyższe u osób najslabiej wykształconych w porównaniu z osobami z wyższym wykształceniem (Wojciechowska 2005).

Ocena badania przesiewowego w kierunku jakiejś choroby jest jednak bardzo skomplikowana. Nawet jeśli mamy do dyspozycji dane dotyczące umieralności pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, należy rozważyć także inne czynniki, takie jak czułość i swoistość narzędzia badawczego, koszty finansowe i ludzkie oraz akceptowalność badania przesiewowego w społeczeństwie. Można jednak przyjąć, że porównanie współczynników umieralności z randomizowanego badania przesiewowego jest najlepszym narzędziem oceny badania, gdyż jeśli badanie przesiewowe nie ogranicza istotnie ryzyka zgonu, to nie ma podstaw do podejmowania prób oceny tego badania innymi metodami. Wykazanie w badaniu randomizowanym, że badanie nie przynosi korzyści, jest wystarczającym powodem, aby zaniechać pozostałych etapów oceny badania (chyba że można je wykorzystać do stwierdzenia, dlaczego to badanie nie przynosi skutków).

Po przeprowadzeniu randomizowanych badań klinicznych, jeśli wskazują one na korzyści z prowadzonych badań przesiewowych (spadek umieralności), można prowadzić skrining bez dalszej oceny. Badanie przesiewowe może przynieść efekty tylko wówczas, gdy jakość badań przesiewowych z randomizowanych badań klinicznych będzie powielana w kolejnych programach skringingowych. Monitorowanie badania przesiewowego jest konieczne, aby utrzymać jego jakość i kontrolować koszty ponoszone w związku z organizacją badania. Sytuację można przyrównać do kontroli leków po wprowadzeniu na rynek (pozytywne badania kliniczne nie gwarantują jeszcze pełnej wiedzy o skutkach ubocznych działania leków).

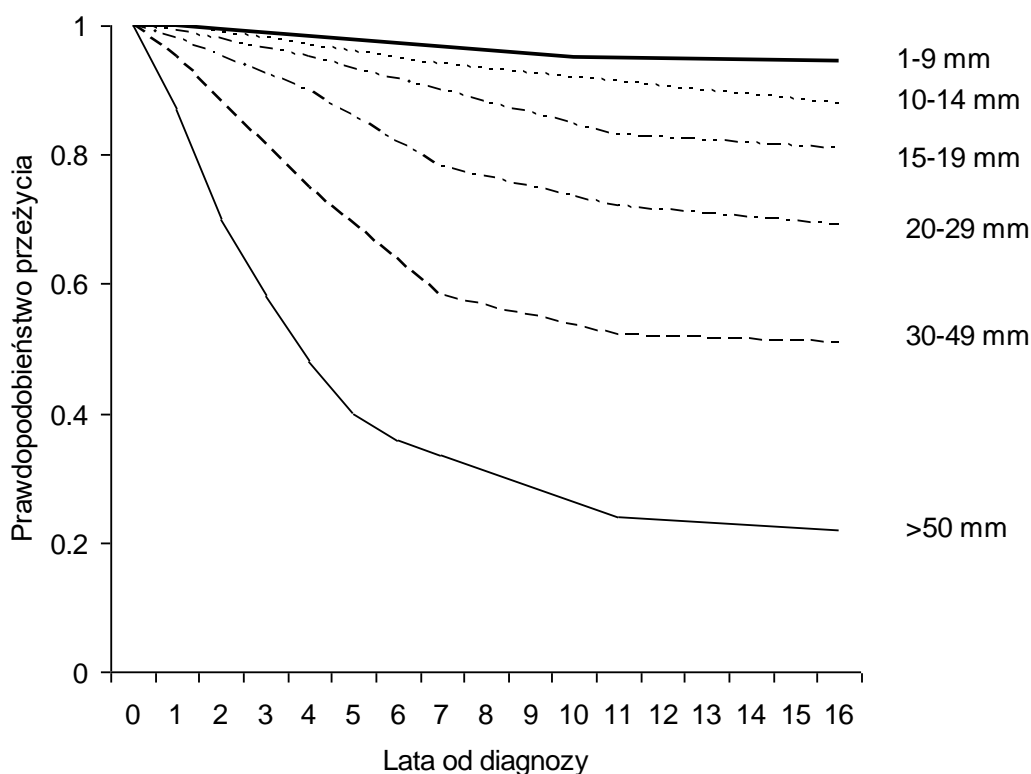
Podstawowym celem oceny badania przesiewowego w kierunku nowotworu po przeprowadzeniu badania randomizowanego jest ocena prawdopodobnych korzyści (zmniejszenie umieralności poza randomizowaną grupą porównawczą) oraz wtórnie ocena konieczności udoskonalenia formy lub jakości prowadzonego badania przesiewowego. Wpływ na umieralność można oceniać, porównując umieralność przed i po rozpoczęciu badania przesiewowego. Porównanie to może być utrudnione ze względu na częstsze wykrywanie choroby dzięki badaniu przesiewowemu oraz ze względu na informację o przyczynie zgonu osoby umierającej z innego powodu, jeśli w wywiadzie jest notatka o chorobie nowotworowej

u tej osoby, co zwiększa prawdopodobieństwo, że nowotwór pojawi się jako przyczyna pośrednia w akcie zgonu. Zmiany w leczeniu (wprowadzenie nowych, skuteczniejszych metod) mogą również spowodować zmiany umieralności. Poprawna ocena oparta na umieralności powinna również uwzględniać zmiany w umieralności z powodu innych przyczyn niż choroba objęta badaniem przesiewowym. Problemem w tym przypadku jest opóźnienie dostępności statystyki zgonów (w Polsce zwykle upływa rok do dwóch lat, zanim Główny Urząd Statystyczny opublikuje dane dotyczące przyczyn zgonów w grupach wieku).

### Rozdział 3. Pośrednie mierniki oceny skuteczności badań przesiewowych (standardy diagnostyczne)

Ocena skuteczności skringingu wymaga jak najwcześniejszej wiedzy o możliwości obniżenia współczynników umieralności w wyniku badania przesiewowego oraz o przyczynach zaburzających zmianę współczynników umieralności.

#### 3.1. Stopień zaawansowania



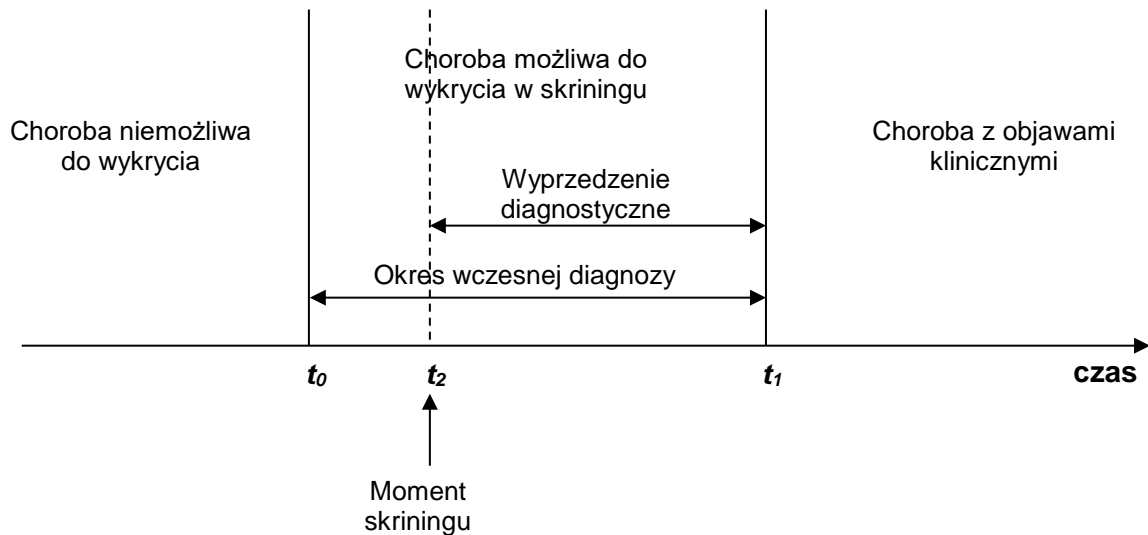
Rys. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od średnicy guza piersi

W badaniu przesiewowym w kierunku raka piersi dysponujemy dosyć szczegółowym rozeznaniem na temat efektów populacyjnych tego badania. Wpływ różnych czynników na wyniki badania przesiewowego określono dosyć dokładnie na podstawie wiedzy o naturalnym przebiegu choroby oraz licznych publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych w kierunku wykrycia nowotworu piersi (Gibson i wsp. 1997, Tabar i wsp. 1992). Wykazano, że kobiety, u których rozpoznanie postawiono przy średnicy guza do 9 mm, mają prawdopodobieństwo przeżycia 16 lat około 98%, zwiększenie średnicy guza zmniejsza prawdopodobieństwo przeżycia do około 60% przy średnicy 20-29 mm i 20% dla guzów większych niż 50 mm (rys. 2) (Tabar i wsp. 1992). Zmniejszenie umieralności w populacji poprzedzone jest zmniejszaniem odsetka wykrytych guzów o większej średnicy (chorobę wykrywa się w niższych stopniach zaawansowania). Obserwacje te zostały potwierdzone w randomizowanych badaniach skriningowych, gdzie badano zależność umieralności od wielkości guza i stanu zajęcia węzłów chłonnych. Dlatego podstawowym elementem oceny programu przesiewowego w kierunku raka piersi musi być skuteczność tego programu w zakresie wykrywania choroby według stopnia zaawansowania.

Następnym etapem powinna być ocena (zarówno pod względem kosztów ludzkich, jak i ekonomicznych), czy badanie przesiewowe dociera do grupy docelowej, jaka jest czułość i swoistość badania i ich wpływ na opóźnienie rozpoznania, ilość niepotrzebnych badań dodatkowych (w tym badań przeprowadzonych wśród osób zdrowych) oraz wpływ na stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania. Przy konstrukcji wskaźników oceny skriningu należy mieć na uwadze, że skrining ma na celu zahamowanie naturalnego przebiegu choroby.

### **3.2. Okres wczesnej diagnozy, wyprzedzenie diagnostyczne**

Podstawową przesłanką badań przesiewowych jest fakt, że wczesne wykrycie choroby daje możliwości zmiany rokowania dla pacjenta. Wcześniejsza diagnoza może poprawić szanse na przeżycie, ponieważ wczesna interwencja pozwala na leczenie mniej zaawansowanego stadium choroby (Morrison, 1992). Gdy zgromadzono doświadczenie w badaniach przesiewowych oraz poznano biologię nowotworów, okazało się, że rozwój poszczególnych nowotworów ma różny przebieg, który istotnie wpływa na możliwość skutecznego prowadzenia badań przesiewowych. Przy planowaniu i wprowadzaniu badań przesiewowych należy brać pod uwagę tę niejednorodność.



Rys. 3. Schemat naturalnego przebiegu choroby z uwzględnieniem okresu wczesnej interwencji

Do zrozumienia uproszczonego modelu badania przesiewowego niezbędne jest wprowadzenie kilku definicji (patrz rysunek 3). Przede wszystkim model zakłada, że istnieje okres, w którym nie ma jeszcze symptomów choroby, ale już mogą mieć miejsce wczesne zmiany złośliwe, a mutujące i dzielące się komórki nie osiągnęły jeszcze rozmiaru wykrywalnego przez badanie przesiewowe. Moment, w którym guz może zostać wykryty dzięki testowi zastosowanemu w badaniu przesiewowym określa się mianem **okres wczesnej diagnozy** (ang. sojourn time) (Zelen & Feinleib, 1969) lub „przedkliniczną fazą wykrywalną”. „**Wyprzedzenie diagnostyczne**” (lead time) określa czas od momentu wykrycia nowotworu w badaniu przesiewowym do momentu wystąpienia objawów klinicznych (Morrison, 1992).

Przed czasem  $t_0$  choroby nie można wykryć, szczególnie powszechnie dostępnymi i względnie tanimi metodami. Począwszy od czasu  $t_0$  chorobę można wykryć przy użyciu testu stosowanego w badaniu przesiewowym. W momencie  $t_1$  pojawiają się objawy choroby i jest to moment, kiedy zwykle następuje kliniczna diagnoza nowotworu. Długość czasu  $t_1 - t_0$  to okres wczesnej diagnozy, kiedy choroba możliwa jest do wykrycia za pomocą testu diagnostycznego używanego w badaniu skryningowym. Jeśli zastosowano skryning i wykryto nowotwór w momencie  $t_2$ , to odcinek  $t_1 - t_2$  określa się mianem wyprzedzenia diagnostycznego.

Cechy naturalnego przebiegu choroby wpływają silnie na potencjalne korzyści wynikające z wykonywania badań przesiewowych w jej kierunku. Badania przesiewowe w kierunku raka są wykonywane przeważnie wśród osób bez objawów choroby, a ich skuteczność jest zależna od średniego okresu wczesnej diagnozy MST (ang. *mean sojourn time*), podczas którego osoba nie wykazuje objawów, ale choroba jest wykrywalna za pomocą badania. W każdym typie nowotworu długość MST jest różna dla każdej osoby i zależy od czynników patologicznych i czynników osobniczych. W praktyce elementem ocenianym

podczas programów badań skriningowych jest średnia długość okresu przekształcania się komórek wśród wszystkich przypadków zachorowań, zwykle określana jako MST.

Im dłuższy MST, tym większa jest możliwość wyprzedzenia diagnozy na podstawie badania przesiewowego, a więc tym większa oczekiwana korzyść z jego przeprowadzenia. Im krótszy MST, tym częściej należy wykonywać badania, aby stworzyć szanse na wykrycie choroby przed wystąpieniem objawów. W skrajnym przypadku, gdy MST jest bardzo krótki, w ogóle nie warto wykonywać badania przesiewowego. Długość trwania przedklinicznej fazy choroby dla większości nowotworów jest nieznana. Dane dostarczane przez programy badań skriningowych stanowią świetną możliwość oceny długości trwania okresu przedklinicznego choroby.

Okres wczesnej diagnozy jest charakterystyczny dla poszczególnych typów nowotworów i różni się znacząco również dla różnych typów histologicznych, czego odzwierciedleniem jest szerokie biologiczne zróżnicowanie raka piersi. Okres wczesnej diagnozy dla nowotworów piersi znacząco zależy na przykład od stopnia złośliwości guza.

Okres wczesnej diagnozy MST jest charakteryzowany zarówno przez rodzaj zmian jak i rodzaj badania (testu). Na czas wyprzedzenia diagnostycznego wpływa dodatkowo częstość badań przesiewowych. Okres wczesnej diagnozy oraz czas wyprzedzenia diagnostycznego są bezpośrednio obserwowalne dla jednostki jedynie w przypadku częstego powtarzania badania przesiewowego, gdy pozytywny wynik badania zostaje zignorowany przez pacjenta i osoba ta jest obserwowana do czasu wystąpienia objawów. Taka sytuacja oczywiście nie może być przedmiotem zaplanowanego badania. W populacji poddanej badaniu przesiewowemu można jednak oszacować okres wczesnej diagnozy oraz czas wyprzedzenia diagnostycznego.

W przypadku raka piersi celem badania przesiewowego nie jest zapobieganie wystąpieniu raka piersi, lecz wykrycie w jak najwcześniejszej fazie i zwiększenie prawdopodobieństwa trwałego wyleczenia. Ogólny schemat badania przesiewowego przebiega według poniższych reguł: kobiety z ogólnej populacji bez objawów choroby są zapraszane na mammografię – badanie rentgenowskie piersi; pewien odsetek kobiet skorzysta z tego zaproszenia i u zdecydowanej większości z nich mammogram nie wykaże żadnych podejrzanych zmian. U niewielkiej liczby kobiet, które uczestniczyły w badaniu, zostaną zaobserwowane zmiany mogące świadczyć o rozwoju nowotworu. Ta grupa powinna zostać poddana dalszej ocenie, polegającej na badaniu fizykalnym piersi, kolejnej mammografii, badaniu ultrasonograficznym lub/i biopsji cienkoigłowej. Spośród kobiet poddanych pogłębionej diagnostyce u części zostanie rozpoznany nowotwór i zostaną one skierowane na specjalistyczne leczenie.

Schemat badania przesiewowego implikuje wskaźniki jego oceny: skuteczność programu należy ocenić pod względem częstości występowania nowotworu w grupie skriningowej, wielkości wykrywanych guzów, stanu węzłów chłonnych i stopnia złośliwości nowotworu, uczestnictwa w badaniu, odsetka kobiet wezwanych do dalszej diagnostyki.

### 3.3. Czulość i swoistość.

Podstawowe mierniki jakości badania, które należy brać przy jego ocenie, to czulość i swoistość badania przesiewowego.

Parametry te są wyliczane w następujący sposób:

		Wynik testu diagnostycznego	
		Dodatni	Ujemny
Wynik badania przesiewowego	Dodatni	a	b
	Ujemny	c	d

**Czulość** =  $a/(a + c)$ , czyli zdolność testu do prawidłowego rozpoznania choroby tam, gdzie ona występuje

**Swoistość** =  $d/(b + d)$ , czyli zdolność testu do wykluczenia choroby tam, gdzie rzeczywiście jej nie ma.

Kluczowym elementem decydującym o skuteczności badań przesiewowych jest czulość testu. Należy odróżnić czulość testu od czulości całego programu, choć są one często mylone. **Czulość testu** definiuje się jako prawdopodobieństwo, że nowotwór w wykrywalnej fazie przedklinicznej w danym czasie zostanie wykryty, jeżeli badanie zostało przeprowadzone w tym czasie. **Czulość programu** stanowi odsetek nowotworów, które zostaną wykryte podczas badania w okresie trwania programu skriningowego wśród osób z chorobą nowotworową, które zgłosiły się do skriningu. W oczywisty sposób czulość programu zależy od czulości testu, długości MST oraz odstępu między badaniami. Czulość programu można obliczyć w przybliżeniu jako  $a/(a + c)$ , gdzie  $a$  będzie liczbą przypadków rozpoznanych podczas badania przesiewowego, a  $c$  liczbą nowotworów występujących klinicznie w programie w określonym okresie po wykonaniu testu skriningowego. Stosowniejsze obliczenia czulości programu korzystają z tego samego wzoru, jednak określają  $a$  jako liczbę przypadków nowotworu wykrytych w  $n$ -tym badaniu przesiewowym (gdzie  $n$  to co najmniej 2), a  $c$  nowotwory, które wystąpiły klinicznie między  $(n-1)$ -tym a  $n$ -tym badaniem. Jak dowodzi Day (1985), ten stosunek nie jest wiarygodnym estymatorem czulości testu, gdyż pomija aspekt

czasowy badań przesiewowych w kierunku nowotworu. Liczba  $c$  (nowotwory, które wystąpiły klinicznie między  $(n-1)$ -tym a  $n$ -tym badaniem) może uwzględniać przypadki znajdujące się w chwili przeprowadzania badania w niewykrywalnej jeszcze fazie przedklinicznej i pomija przypadki nie rozpoznane podczas badania, które nie przejdą do fazy objawowej przed wykonaniem kolejnego badania. Dość wyraźnie liczba nowotworów zaliczonych do tych kategorii zależy od długości MST, jak również od czułości testu. Dlatego aby dostarczyć wiarygodnych danych do obliczeń czułości testu opartej na danych z badań przesiewowych, należy wziąć pod uwagę naturalny przebieg nowotworu, w szczególności MST.

Swoistość wyjściowego badania przesiewowego jest zazwyczaj bardzo niska w programie badań przesiewowych, ponieważ ponowne wezwanie do oceny po podejrzanym mammogramie nie stanowi rozpoznania żadnej choroby, a jedynie wskazanie do dalszej diagnostyki. Swoistość rozumiana restrykcyjnie w zasadzie zawsze będzie wynosiła 100%, gdyż prawie 100% podejrzanego guza będzie potwierdzone badaniem histologicznym. Istnieje jednak pewna możliwość, że w wyniku badania przesiewowego wykryte zostaną nowotwory, które nigdy nie osiągnęłyby stanu klinicznego, gdyby nie odbył się skrining (obawa ta jest szczególnie uzasadniona w przypadku raka gruczołu krokowego). Ocena czułości i swoistości w badaniu przesiewowym nie jest tak precyzyjna, jak w badaniu randomizowanym. Choroba może zostać wykryta między kolejnymi testami skriningowymi i dotarcie do takich przypadków jest podstawą oceny czułości badania przesiewowego. Jedynym źródłem wiedzy jest tu rejestr nowotworowy, w którym figuruje informacja, czy nowotwór został wykryty podczas badania przesiewowego, czy między kolejnymi turami badania.

Sytuacja jest bardziej skomplikowana w przypadku badania przesiewowego raka piersi, ponieważ jest to choroba postępująca. Podczas prowadzenia badania przesiewowego w kierunku raka piersi nie ma „złotego standardu” dla testu diagnozującego chorobę: stan, który jest wykrywany w czasie badania przesiewowego staje się przyszłym przypadkiem klinicznym. „Prawdziwy” stan choroby w czasie badania przesiewowego to zmiana, która rozwinie się w klinicznie inwazyjny nowotwór. Stan ten może być określony dla jednostki jedynie w przypadku monitorowania jej w czasie. Jednak skoro dodatni wynik badania przesiewowego prowadzi do interwencji w celu zatrzymania dalszego rozwoju choroby, wiele informacji wymaganych do bezpośredniego oszacowania czułości i swoistości jest traconych. Nie istnieje bezpośrednia miara „ $a$ ” występującego we wzorze, natomiast wartość „ $c$ ” może być oszacowana bezpośrednio. Grupa pacjentek, u których nie stwierdzono zmian podczas badania przesiewowego, jest monitorowana w czasie, więc u niektórych z nich prawdopodobnie rozwinie się kliniczna postać choroby. Kobiety, u których wykryto chorobę w ciągu roku od czasu uzyskania negatywnego wyniku w badaniu przesiewowym (ogólnie rzecz ujmując pomiędzy kolejnymi turami badania), stanowią liczbę „ $c$ ” w powyższej tabeli.

Należy bardzo precyzyjnie zdefiniować, co określamy pojęciem badania. Badanie przesiewowe w kierunku raka piersi jest procesem wieloetapowym, rozpoczynanym badaniem mammograficznym, a następnie, w przypadku wyniku pozytywnego, również wieloetapową diagnostyką pogłębianą. Definicja czułości i swoistości, która jest tu rozważana, odnosi się do badania przesiewowego, w którym ostateczna ocena wyniku jako pozytywnego bądź negatywnego, oparta jest łącznie o mammogram i całą dalszą diagnostykę. Czułość badania przesiewowego opartego wyłącznie na mammografii (bez diagnostyki pogłębianej) może być szacowana analogicznie jak czułość kompletnego badania przesiewowego, jednak w praktyce odnosiłaby się ona wtedy ściśle do czułości samego testu przesiewowego (mammografii).

Aby oszacować czułość badania przesiewowego należy zidentyfikować osoby poddane badaniu lub pośrednio oszacować ich liczbę, która stanowić będzie wartość „a” w tabeli. Jako „prawdziwe” przypadki chorobowe przyjmuje się kliniczne nowotwory, które pojawiły się w ciągu 1 roku od badania przesiewowego. Aby oszacować „a” należy oszacować liczbę tych nowotworów, które zostały wykryte podczas badania i leczone, zatem nie doszło do wystąpienia objawów klinicznych w ciągu 1 roku od badania przesiewowego. Ta grupa stanowi grupę z dodatnim wynikiem badania (grupa z chorobą). Wartość „a+c” to liczba nowotworów, które dałyby objawy kliniczne w badanej grupie w przypadku gdyby badanie przesiewowe nie miało miejsca. W randomizowanym badaniu klinicznym wartość „a+c” jest obserwowalna ponieważ mamy bezpośrednio porównywalną populację, która nie została poddana badaniu. W przypadku braku grupy porównawczej ściśle określonej poprzez randomizację, potrzebne są inne metody. Dla każdej próby populacji generalnej estymacja oparta o dane zachorowalności na według grup wieku z porównywalnej populacji pochodzące z okresu, w którym badanie przesiewowe nie było przeprowadzane, stanowi dobre przybliżenie „a+c”. Wartość „a” otrzymuje się wówczas poprzez odejmowanie, a czułość oblicza się jak poprzednio:  $a/(a + c)$ .



### **3.4. Pozytywna wartość predykcyjna, swoistość oraz problem nad-diagnozowania**

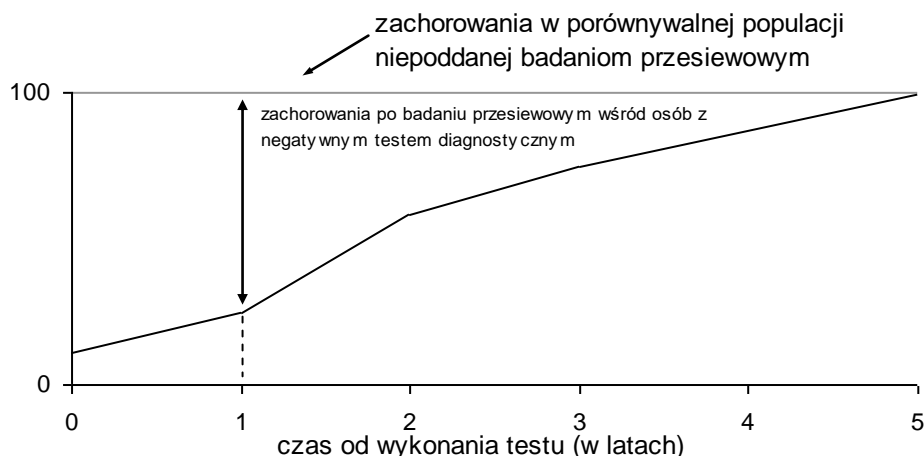
Podobne podejście można zastosować do zdefiniowania swoistości i pozytywnej wartości predykcyjnej. Jeśli mamy oszacowane wartości „a” i „c” oraz wartości (a + b) i (c + d) są znane z wyników badania przesiewowego, to wówczas można oszacować 'b' i 'd'. Dla ustalenia swoistości oraz pozytywnej wartości predykcyjnej okres 1 roku może być nieodpowiedni. W celu obliczenia pozytywnej wartości predykcyjnej lepiej byłoby oszacować na przykład proporcję zmian wykrytych podczas badania przesiewowego, które mogłyby przekształcić się w nowotwór kliniczny do następnego okresowego programu badań przesiewowych. Parametr ten odnosi się bezpośrednio do pytania o nad-diagnozowanie, które ma związek z nowotworami inwazyjnymi wykrytymi podczas badania przesiewowego, które nie rozwiną się w stan kliniczny w pewnym określonym przedziale czasowym.

Dla swoistości, lub raczej jej dopełnienia, może mieć znaczenie udział osób, które miały pozytywny wynik badania wśród tych, u których nie rozwinął się kliniczny nowotwór w okresie czasu pomiędzy badaniami przesiewowymi (to znaczy  $b/(b + d)$ ). Aby określić swoistość metody badania konieczna jest znajomość wyników fałszywie dodatnich. Wskaźniki poprawności testu diagnostycznego (metody badania) i poprawności całego badania przesiewowego wzajemnie sobie odpowiadają, jednak nie jest wystarczające podanie jedynie swoistości badania (testu diagnostycznego) oraz jedynie czułości metody badania (testu diagnostycznego).

W badaniach przesiewowych chorób postępujących, takich jak rak piersi, ważne jest zdefiniowanie przedziału czasowego, w którym określa się czułość oraz inne parametry oraz dbałość o ich porównywalność między populacjami. Wydłużanie okresu obserwacji po mammograficznym badaniu przesiewowym powoduje wzrost czułości (Rosenberg i in. 2000).

### **3.5 Nowotwory wykryte podczas badań przesiewowych, nowotwory interwałowe**

Podczas badania przesiewowego w populacji kobiet pewna liczba nowotworów piersi zostanie wykryta przez początkowy test, jednak u pewnej grupy kobiet, które miały wynik negatywny w badaniu, nowotwory zostaną zdiagnozowane klinicznie w okresie po badaniu przesiewowym (tak zwane „nowotwory interwałowe”). Proces ten jest przedstawiony na rysunku 4.



Rys. 4. Iloraz zachorowalności w populacji poddanej i nie poddanej badaniu przesiewowemu w kierunku raka piersi (w %)

Prawdopodobieństwo wykrycia raka w badaniu przesiewowym wyraźnie zależy od długości okresu, w którym zmiany są wykrywalne przed-klinicznie, tzn. im dłuższy okres wczesnej diagnozy tym większa szansa, że zmiana zostanie wykryta. Nowotwory wykryte przez badanie przesiewowe stanowią zatem obciążoną próbę zmian przed-klinicznych, z nadmierną proporcją nowotworów z długim okresem wczesnej diagnozy i prawdopodobnie lepszym rokowaniem. Obciążenie to jest nazywane „błędem wynikającym z czasu diagnozy” (length bias).

Na rysunku współczynnik zachorowalności na raka piersi po badaniu przesiewowym wyrażony jest jako iloraz współczynnika zachorowalności w odpowiedniej (porównywalnej) populacji niepoddanej badaniu (rys. 4). Różnica zachorowań w porównaniu do populacji niebadanej stanowi liczbę nowotworów wykrytych przez badanie przesiewowe, jak opisano w definicji czułości. Krzywa zachorowalności po badaniu przesiewowym niesie nie tylko informację o proporcji nowotworów, które zostały wykryte podczas badania przesiewowego (czułość), ale również o czasie po badaniu (teście), w którym wykryte nowotwory dałyby objawy kliniczne. Na rysunku pokazany jest niedobór zachorowalności 'x' w pierwszym roku po badaniu przesiewowym. Zgodnie z definicją czasu wyprzedzenia, ten deficyt 'x' odpowiada liczbie nowotworów wykrytych podczas badania z czasem wyprzedzenia 1 rok. Kompletny rozkład czasu wyprzedzenia nowotworów wykrytych podczas badania przesiewowego, które dałyby objawy kliniczne obliczany jest jako różnica między zachorowalnością w populacji niebadanej a współczynnikiem zachorowalności po badaniu przesiewowym, od czasu 0 poprzez maksymalny okres, w którym obserwacja była dostępna.

Krzywa proporcjonalnej zachorowalności po badaniu przesiewowym wzrasta monotonicznie od czasu zero aż do osiągnięcia jedności, w którym to czasie efekt badania

znacząco zanika. Wkrótce po badaniu przesiewowym, krzywa będzie w dużej mierze przedstawiać nowotwory ominięte podczas badania. Wówczas wzrost w czasie pokazuje nowotwory, które nie były w wykrywalnej fazie przed-klinicznej podczas badania przesiewowego. Zatem, w ciągu 1 roku od badania przesiewowego, nowotwory interwałowe będą składać się z tych z okresu wczesnej diagnozy krótszym niż jeden rok, i dlatego niewykrywalnych rok wcześniej, oraz z tych z okresu wczesnej diagnozy dłuższym niż jeden rok, ale pominiętych w badaniu przesiewowym. Krzywa proporcjonalnej zachorowalności po badaniu reprezentuje zatem kombinację czułości oraz skumulowanego rozkładu okresu wczesnej diagnozy wśród nowotworów zdiagnozowanych podczas badania przesiewowego, które dałyby objawy kliniczne. Oddzielenie tych dwóch wartości jest trudne.

Przy wysokiej czułości badania częstość nowotworów pojawiających się pomiędzy turami skringingu (ang. *interval cancers*) w pierwszym roku po rozpoczęciu badań przesiewowych będzie niska w porównaniu z częstością występowania przy braku badań przesiewowych, ponieważ w badaniu skringingowym zostały już wykryte nowotwory, które rozwinęłyby się do postaci klinicznej. W celu oceny odsetka nowotworów nie wykrytych w badaniu przesiewowym należy znać liczbę przypadków, które mogły zostać wykryte podczas badania przesiewowego (*interval cancers*), czyli osoby, które były w okresie wczesnej diagnozy podczas badania przesiewowego.

Głównym celem prowadzenia badań cytologicznych w ramach profilaktyki raka szyjki macicy jest wykrywanie stanów przednowotworowych, czyli dysplazji nabłonka szyjki macicy i raka przedinwazyjnego (lub inaczej mówiąc – śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy). Leczenie tych zmian ma na celu zapobieżenie rozwojowi inwazyjnego raka szyjki macicy. Test diagnostyczny polega na pobraniu wymazu z szyjki macicy i mikroskopowej ocenie pobranego materiału. Ma to na celu wykrycie komórek ze zmianami, które mogą świadczyć o rozwoju procesu nowotworowego. Klasyfikacja zmian w obrazie mikroskopowym jest od lat przedmiotem dyskusji i modyfikacji. Najstarsza klasyfikacja, tak zwana Papanicolau, wyróżnia pięć grup cytologicznych:

- grupa I i II – obraz bez zmian dysplastycznych nabłonka,
- grupa III – dysplazja nabłonka szyjki macicy (małego, średniego lub dużego stopnia),
- grupa IV – rak przedinwazyjny,
- grupa V – rak inwazyjny.

Obecność komórek dysplastycznych w rozmazach stanowi wskazanie do dalszej diagnostyki i ewentualnego leczenia rozpoznanych zmian. W przypadku dysplazji małego stopnia wystarczające może być postępowanie wyczekujące i powtórne badanie cytologiczne

po kilku miesiącach, ponieważ większość tych zmian cofa się samoistnie. Natomiast dysplazja nabłonka szyjki macicy średniego i dużego stopnia zawsze wymaga dalszej diagnostyki w postaci wykonania biopsji (pobrania wycinków) i ewentualnego leczenia zmian potwierdzonych badaniem histopatologicznym.

Jak już wspomniano, głównym celem profilaktyki raka szyjki macicy jest wykrywanie stanów przednowotworowych. Przy braku badania skriningowego w niektórych przypadkach przednowotworowych rozwinąłby się inwazyjny rak szyjki macicy. Nie ma obecnie możliwości jednoznacznego rozróżnienia, które ze zmian dysplastycznych rozwiną się w inwazyjną postać choroby.

Badania przesiewowe w kierunku raka piersi i raka szyjki macicy opierają się na dwóch różnych mechanizmach, więc ocena tych badań powinna uwzględniać ich specyfikę. W nowotworach szyjki macicy ocena skuteczności skriningu przez obserwację umieralności wymaga bardzo długiego okresu obserwacji. Związane to jest przede wszystkim z bardzo długim okresem przednowotworowym i względnie rzadkim występowaniem inwazyjnego raka szyjki macicy (szczególnie w krajach rozwiniętych). W tych nowotworach najlepszym miernikiem skuteczności jest zachorowalność na inwazyjną postać nowotworu: jeśli zachorowalność maleje po rozpoczęciu programu badań skriningowych, to jest to dowodem, że program rzeczywiście wykrywa zmiany w stadium przedinwazyjnym i zapobiega pojawianiu się raka inwazyjnego.

Inne wskaźniki jakości badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, które mogą służyć do oceny poprawności organizacji badania, to: wskaźnik zasięgu badania (tzn. odsetek populacji objęty badaniami), odsetek nieprawidłowo wykonanych wymazów, odsetek nieprawidłowych wyników wymazów w stosunku do ostatecznego rozpoznania, liczba wykonanych kolposkopii i inne wskaźniki związane z ostatecznym rozpoznaniem (porównanie wyniku biopsji z wynikiem wymazu oraz dane z między- i wewnątrzlaboratoryjnych badań jakości po ponownej ocenie cytologicznej tego samego wymazu).

W planowaniu badań przesiewowych trzeba zawsze mieć na uwadze dogłębne zrozumienie naturalnego przebiegu choroby i procesu nowotworowego. Dotychczasowe wieloletnie i wielośrodkowe badania wskazują, że dla guzów o innym umiejscowieniu niż piersć, szyjka macicy czy jelito grube techniki badań przesiewowych znajdują się raczej w fazie rozwoju, a proponowane strategie i obecna wiedza nie gwarantują spełnienia wymogów, jakim powinien podlegać skrining.

### **3.6 Okresowe badania przesiewowe: obciążenie czasowe (*length bias*) i zbiór nieobciążony**

Programy populacyjnych badań przesiewowych mają zazwyczaj na celu badanie w regularnych odstępach czasowych, wynoszących zwykle od 1 do 3 lat. W takiej sytuacji nowotwór zostanie wykryty podczas każdego badania, a nowotwory wykryte klinicznie będą obecne w każdym przedziale między kolejnymi rundami badania przesiewowego. Cykl badania przesiewowego można zdefiniować jako okres pomiędzy końcami dwóch rund badania przesiewowego.

Czułość programu daje proporcję przypadków zachorowań, które zostałyby zdiagnozowane przez badanie przesiewowe wśród kobiet, które są badane zgodnie z harmonogramem programu. Mianownikiem mogą być kobieto-lata wśród poddanych badaniu, zaproszonych do badania lub populacji docelowej. Ten wynik jest odpowiednią miarą dla zorganizowanych programów i jest porównywalny z całkowitą redukcją umieralności w populacji docelowej.

Nowotwory wykryte w czasie badania przesiewowego reprezentują obciążoną próbę nowotworów w populacji. Nowotwory wykryte przez pierwsze badanie będą najbardziej obciążone, ponieważ będą przeważały zmiany z okresem wczesnej diagnozy dłuższym niż przedział czasu między kolejnymi badaniami. Kolejne cykle badań przesiewowych zwykle osiągają stabilny stan. Nowotwory zdiagnozowane w jednym cyklu badań przesiewowych, to znaczy natychmiast od momentu po jednym badaniu do momentu po następnym, czyli w przybliżeniu przypadki raka w tym okresie, chociaż z niższym progiem wykrywalności niż w przypadku nowotworów klinicznych stanowią zbiór nowotworów, z którego usunięto „obciążenie czasowe” - nazywany jest on „zbiorem nieobciążonym” (Tabar i in., 1992). Charakterystykę rokowania chorych z tego zbioru można porównać do charakterystyki rokowania chorych z nowotworami wykrytymi klinicznie – „obciążenie czasowe” zostało w przybliżeniu usunięte z tego porównania. Nieobciążony zbiór powinien również zawierać osoby, które nie odpowiedziały na zaproszenie na badanie.

Mammografię dotychczas oceniano w randomizowanych badaniach, przy czym kobiety z rakiem piersi były wykluczane z oceny badania. Wcześniej wykryta inwazyjna choroba dałaby objawy kliniczne po 5-7 latach. Pojawienie się objawów klinicznych może potrwać nawet dłużej w przypadku, gdy kobiety poddające się badaniu przesiewowemu mają poniżej 50 lat w momencie przystąpienia do badania. (Tabar i in., 1997). Wraz z wprowadzeniem populacyjnych badań przesiewowych, metody stworzone do oceny tych badań muszą być przystosowane do bardziej złożonej sytuacji zdrowia publicznego. W odróżnieniu od badań randomizowanych, programy populacyjnych badań przesiewowych będą wymagały znacznie

więcej czasu, aby wywrzeć wpływ na umieralność na raka piersi w populacji generalnej. Inaczej niż uczestnicy badania randomizowanego, w populacyjnym badaniu liczba osób rozpoczynających badanie nie jest stabilna i nie jest łatwo wykluczyć z estymacji umieralności w danej populacji kobiety już mające wstępną diagnozę raka piersi (Blanks i in., 2000; Johnsson i in., 2001). Niezbędna konieczność oszacowania surowych współczynników umieralności implikuje istnienie rejestru nowotworowego oraz połączenia go z danymi z badań przesiewowych, co nie jest zabronione przez prawo chroniące dane osobowe.

Szacunek korzyści oparty na prognozowanej umieralności z powodu raka piersi może być przydatny w początkowym stadium oceny populacyjnego programu badań przesiewowych, ale nie może on zastąpić analizy obserwowanej umieralności i porównania jej z zachorowalnością.

## **Rozdział 4. Wykorzystanie historycznych danych i danych z rejestru do oceny skuteczności badań przesiewowych**

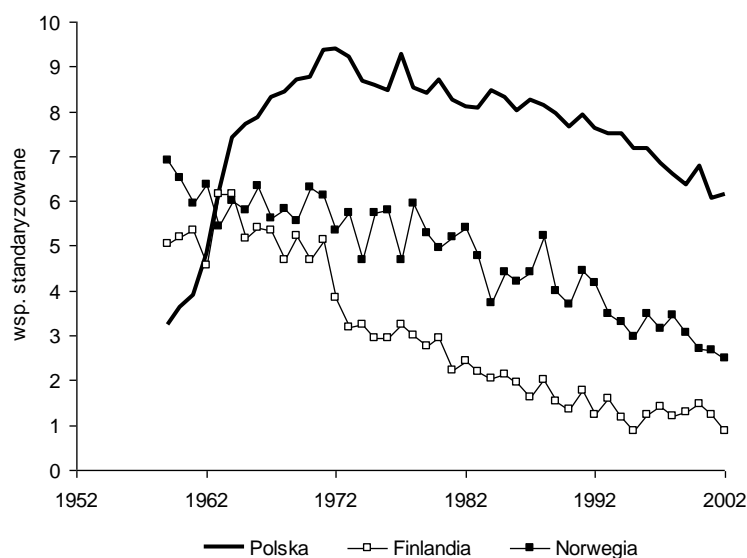
Ocena masowych badań przesiewowych populacji według kryteriów badań kontrolowanych jest wymogiem tyleż idealnym, co nierealnym. W przeszłości masowe badania przesiewowe uważano za działalność czysto usługową (Hakama, 1982). Istotna wydaje się zatem możliwość oceny badań usługowych, nawet bez zaprojektowania odpowiedniej próby. Ten rodzaj oceny stanowi ważny element zapewniania jakości każdego prowadzonego programu skringowego.

Standardowe statystyki dotyczące umieralności i zachorowalności na nowotwory mogą być, oczywiście, wykorzystywane do oceny badań. Czynnikiem głównym i decydującym o powodzeniu programu skringowego jest spadek umieralności z powodu badanego nowotworu. Jeżeli nowotwór charakteryzuje się wystarczająco długą fazą przedkliniczną oraz jeśli leczenie zmian przedinwazyjnych uniemożliwia jego rozwój do postaci inwazyjnej, to można oceniać zmiany współczynnika zachorowalności na ten nowotwór. Na przykład rak szyjki macicy ma określoną fazę przedinwazyjną, podczas gdy przedinwazyjne zmiany piersi są dość nieokreślone i najprawdopodobniej rzadkie. Z tego powodu w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi diagnozuje się przeważnie zmiany inwazyjne, lecz jeszcze przedkliniczne, w celu zmniejszenia umieralności kobiet z powodu raka piersi.

Warunkiem podstawowym umożliwiającym ocenę efektów populacyjnych badań przesiewowych jest występowanie różnic w prowadzeniu tych badań – bądź w czasie wprowadzania masowych badań przesiewowych, bądź między różnymi regionami geograficznymi. Różnice te powinny zostać odzwierciedlone poprzez różnice w czasowych i

geograficznych wzorach zapadalności lub umieralności z powodu choroby. Dobrym przykładem może być porównanie częstości raka szyjki macicy w wybranych krajach skandynawskich i Polsce.

Ocena badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy wykorzystujących dane pochodzące z krajów skandynawskich (Finlandia i Norwegia) oraz z Polski wskazują, że spadek umieralności najwcześniej rozpoczął się w Finlandii, gdzie najwcześniej wprowadzono badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy (1968). W Norwegii, która wśród państw skandynawskich najpóźniej wprowadziła badania przesiewowe (w 1992 roku - Bjorge i wsp. 1994), spadek ten zaczął się znacznie później, a w Polsce nadal nie jest widoczny przełom związany z wprowadzeniem skriningu (rys. 5).



Rys. 5. Trendy umieralności na nowotwory złośliwe szyjki macicy w wybranych krajach w latach 1959-2002

Oczywiście, można wyobrazić sobie czynniki zakłócające przebieg trendów czasowych zachorowalności i umieralności oraz dodatkowo wpływające na wynik badań przesiewowych w populacji. Dobrym przykładem może być przełom w leczeniu zakłócający wyniki skriningu, czego dowodem może być wprowadzenie tamoksifenu, który zaczęto stosować powszechnie mniej więcej w tym samym czasie, w którym wprowadzono wykonywanie badań mammograficznych (Quinn i Allen, 1995). Wyróżnienie niezależnych rezultatów badań przesiewowych od zmian w sposobie leczenia jest prawie niemożliwe. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na przebieg krzywych zachorowalności i umieralności są tendencje obecne jeszcze przed wprowadzeniem badań przesiewowych (np. skrining oportunistyczny).

Do oceny niektórych programów badań przesiewowych można użyć prognozy umieralności. Jeżeli obserwowane trendy zostaną zaburzone przez wprowadzenie badania

przesiewowego, to można spodziewać się, że rzeczywisty poziom współczynników zachorowalności i/lub umieralności wykroczy poza przedział ufności prognozy.

## Rozdział 5. Rak piersi

W raku piersi powstanie pierwszego przerzutów jest przełomowym wydarzeniem dla progresji guza. Wielkość guza, poczynając od niewyczuwalnych zmian wykrywanych wcześniej za pomocą mammografii aż do guzów o dużej masie, decyduje o sposobie leczenia. Guzy o niewielkiej masie można leczyć miejscowo, co można wyjaśnić przez fakt, że osiągnięcie przez guz pewnego rozmiaru zawsze prowadzi do powstania komórek mających zdolność dawania przerzutów. Rozkład objętości guza w inicjowaniu procesu dawania przerzutów został opisany przez Kościelnego (Kościelny i in. 1984).

Drugim przełomowym momentem jest wystąpienie wyczuwalnych przerzutów. Większość guzów jest diagnozowanych i leczonych przed wystąpieniem przerzutów. Pacjenci z wyczuwalnymi przerzutami podczas diagnostyki są systematycznie wykluczani z badań oceniających czynniki rokownicze. Tacy pacjenci traktowani są przez klinicystów jako szczególne przypadki, wymagające terapii ogólnej, u których ryzyko zgonu stanowi realne zagrożenie.

Istnienie na poziomie populacji związku między odsetkiem pacjentów z odległymi przerzutami a wynikającą z tego ogólną umieralnością z powodu raka piersi może wydawać się oczywiste dla klinicysty. Jednakże istota rzeczy tej zależności nie została odpowiednio zbadana. Przypuszcza się, że jedyną różnicę między pacjentami z wykrywalnymi podczas diagnostyki przerzutami a pacjentami z ukrytymi przerzutami stanowi rozmiar przerzutów, które w tej drugiej grupie nie są po prostu wystarczająco duże, aby mogły zostać wykryte klinicznie. Na podstawie tej hipotezy wykazano teoretyczną zależność między możliwością występowania przerzutów w momencie diagnozowania i w późniejszym czasie. Istotność takiej zależności oraz jej wpływ na przebieg raka piersi zostały omówione przez grupę badaczy z Instytutu Gustave-Roussy we Francji (Lacour i in., 1968).

Wniosek wynikający z tego badania sugeruje, że istnieje możliwość zastosowania zastępczego końcowego punktu skryningu, zdefiniowanego jako wykrycie przerzutów w momencie postawienia diagnozy. Przyjęcie takiego punktu końcowego może pozwolić na dodatkową długoterminową ocenę badania przesiewowego, ocenianego na podstawie klasycznych mierników skuteczności (umieralność). Różne zastępcze punkty końcowe (w tym odsetek guzów w zaawansowanym stadium w chwili rozpoznania – stadium II lub wyższe, lub odsetek pacjentów z przerzutami do węzłów pachowych) mogą być uznane za dodatkowe



kryteria oceny skuteczności badań przesiewowych. Dodatkową korzyścią z takiego podejścia może być możliwość oceny umieralności w populacji, w której wykrywa się zmiany wyłącznie miejscowe.

### **5.1. Elementy oceny programu przesiewowego w kierunku raka piersi (czułość, nadrozpoznawalność, wczesne przewidywanie korzyści)**

Pod koniec lat 80. nastąpiła wśród badaczy jednomyślność co do kwestii, iż przesiewowe badania mammograficzne mogą zmniejszyć umieralność z powodu raka piersi, a w kilku krajach europejskich rozpoczęto prowadzenie programów badań przesiewowych populacji w tym kierunku. Oceny programów lokalnych i ogólnokrajowych dokonywano głównie za pomocą wskaźników skuteczności, takich jak współczynniki wykrywalności, odsetek nowotworów niezaawansowanych wśród przypadków wykrytych w wyniku badania przesiewowego oraz współczynnik występowania nowotworu po uzyskaniu ostatniego wyniku negatywnego. Te wskaźniki są niezwykle przydatne do monitorowania programu badań przesiewowych. Na ich podstawie jedynie do pewnego stopnia można przewidzieć sukces programu badań przesiewowych.

Głównym celem programu badań przesiewowych populacji w kierunku raka piersi jest zmniejszenie umieralności na raka piersi, co można zaobserwować dopiero po 8-10 latach od rozpoczęcia programu. Można się spodziewać, że ocena wpływu badań przesiewowych na umieralność z powodu raka piersi w danym okresie czasu będzie stale utrudniana przez jednoczesny wpływ dodatkowych zmiennych, takich jak na przykład wprowadzenie skuteczniejszych sposobów leczenia raka piersi. Warto zatem podejmować próby wczesnej oceny ostatecznego rezultatu, które nie są zależne od zmian w metodach leczenia.

W ostatnich latach powszechnie stosowane, szczególnie przez gabinety prywatne, działania w celu wczesnego wykrywania raka piersi, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, spowodowały wzrost współczynnika zachorowalności na raka piersi w populacji oraz wysoki udział przypadków raka przedinwazyjnego wynikających z przeprowadzenia badania mammograficznego. Należy spodziewać się tymczasowego wzrostu liczby noworozpoznanych przypadków w związku z wzrastającą liczbą kobiet poddających się badaniu w kierunku raka piersi. Wzrost ten niekoniecznie musi wskazywać na zjawisko nadrozpoznawalności. Te dodatkowe przypadki zależą od nadrozpoznawalności (wysokiego odsetka rozpoznań fałszywie dodatnich – jeśli w ogóle wystąpią), od czułości badania przesiewowego i od **okresu wczesnej diagnozy** (*MST – mean sojourn time*), czyli średniej długości okresu, w którym nowotwór nie powoduje wystąpienia objawów, lecz jest wykrywalny poprzez badanie. Oczekuje się, iż w ciągu kilku lat od rozpoczęcia programu przyrost liczby

przypadków występujących w populacji badanej wróci do poziomu, jaki notowano przed wprowadzeniem badań. Niepokój badaczy budzi wątpliwość, czy w pewnym stopniu nadmierna zachorowalność, szczególnie na raka przedinwazyjnego, może nie być przejściowa i może stanowić rezultat regularnie występującego zjawiska nadrozpoznawalności.

Programy masowych badań populacji powinny być oceniane według wskaźników mogących stać się czynnikami prognozującymi wartość współczynnika umieralności. Wykazano, że można przewidzieć późniejszą umieralność, biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby w chwili diagnozy lub z połączenia takich zmiennych, jak wielkość guza, stan węzłów limfatycznych czy stopień złośliwości zdiagnozowanego nowotworu (*Organizing Committee and Collaborators*, 1996). Przy prognozowaniu umieralności w celu oceny efektów skringingu należy uwzględnić udział nadrozpoznawalności, jeśli taka wystąpiła.

## Rozdział 6. Rak szyjki macicy

Masowe badania przesiewowe populacji stały się od początku lat 60 niezwykle popularnym środkiem zapobiegającym chorobom. Koszty finansowe programu są ogromne, jednak zdecydowana większość specjalistów uważa, że cytologiczne badania przesiewowe skutecznie zapobiegają występowaniu inwazyjnego raka szyjki macicy, a rozważania, czy przeprowadzać badania z randomizacją w tym zakresie, czy też nie, są uważane za zdecydowanie nieetyczne. Nadal jednak stawiane są pytania, mające na celu optymalizację (zmniejszenie kosztów przy jak największej korzyści populacyjnej) programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy:

- Jak dużej redukcji umieralności z powodu raka szyjki macicy można spodziewać się wprowadzając badanie przesiewowe?
- Jak zróżnicowane są korzyści przy wykonywaniu badań co 2, 3, 4 lub 5 lat?
- Do jakiego wieku kobiety, u których wynik badania przesiewowego był kilka razy negatywny, powinny być nadal badane?

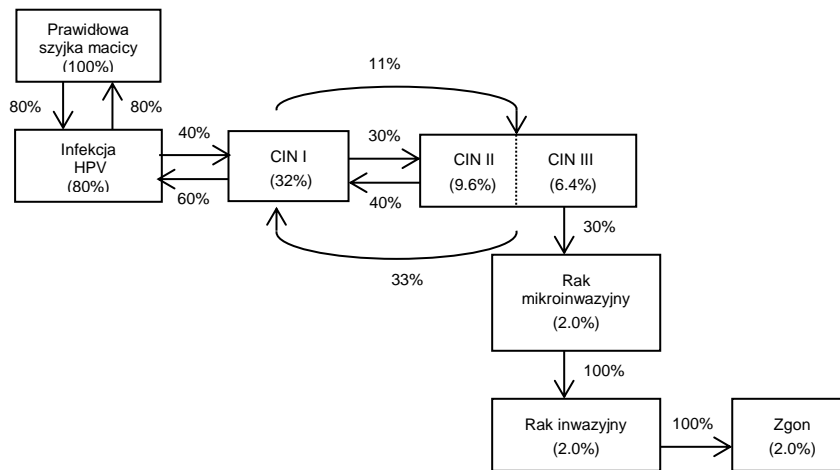
Można oczywiście zaprojektować badania dopuszczalne z etycznego punktu widzenia w celu postawienia tych i innych pytań, jednak koszty oraz czas wymagany do uzyskania ostatecznych odpowiedzi powodują, iż takie badania prawdopodobnie nigdy nie zostaną wykonane. Nie ulega wątpliwości, iż zanim badania prowadzone na przestrzeni 15 lat zostaną zakończone, aktualne badania cytologiczne zostaną zastąpione nowymi lub znacznie zmienionymi procedurami.

Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy są tak zaprojektowane, aby zapobiegać rozwojowi raka inwazyjnego poprzez wykrycie i leczenie zmian chorobowych w fazie przedinwazyjnej, a nawet przednowotworowej, ale mogą również prowadzić do wczesnego wykrycia nowotworu. Różnią się tym od badania mammograficznego, które ratuje życie pacjentki dzięki wykryciu utajonych guzów piersi, lecz nie wykrywa stanów przednowotworowych i dlatego też nie wpływa na zmniejszenie zachorowalności na raka piersi.

Badania, w których prowadzone są bezpośrednie obserwacje rozwoju raka szyjki macicy, dostarczają niewielu informacji na temat naturalnego przebiegu choroby, ponieważ niepodjęcie leczenia stanów przednowotworowych szyjki macicy jest sprzeczne z etyką lekarską. Niemal cała wiedza pochodzi z obserwacji kobiet, które uzyskały nieprawidłowy wynik rozmazu oraz z badań nad zachorowalnością i liczbą przypadków ze zmianami chorobowymi szyjki macicy.

Neoplazja szyjki macicy wydaje się ciągłym procesem, mającym początek w śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy od I do III stopnia poprzez raka naciekającego do pełnej formy raka inwazyjnego. Zdecydowana większość nowotworów szyjki macicy wiąże się z występowaniem DNA niektórych rodzajów wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) wewnątrz guza. Szacuje się, że co najmniej 90% przypadków raka szyjki macicy jest wywołanych wirusem brodawczaka (Bosch i in., 1995). Neoplazja śródnabłonkowa szyjki macicy (CIN) I stopnia często nie jest związana z zakażeniem wirusem brodawczaka i w tym zakresie może nie być elementem procesu nowotworzenia. Badania histologiczne bez dodatkowych badań laboratoryjnych nie są w stanie odróżnić neoplazji I stopnia skojarzonej z zakażeniem onkogennym wirusem HPV od neoplazji I stopnia bez obecności DNA HPV.

Badania młodych kobiet wykazują, że większość zakażeń wirusem HPV ma charakter przejściowy, a sam wirus przenoszony jest drogą płciową (Burk i in., 1996). Udowodniono, że przetrwałe infekcje prowadzą do zmian w nabłonku szyjki macicy. Powszechnie przyjmuje się, że wbudowanie wirusowego DNA do genomu gospodarza stanowi jeden z kluczowych etapów w rozwoju raka szyjki macicy. Zdecydowana większość zakażeń wirusem brodawczaka nie prowadzi jednak do rozwoju raka i jest samoistnie zwalczana przez układ odpornościowy gospodarza.



Rys. 6. Naturalny przebieg neoplazji szyjki macicy

Rysunek 6 (Sasieini 2001) przedstawia naturalny przebieg neoplazji szyjki macicy. Wartości procentowe znajdujące się na strzałkach przedstawiają przybliżone prawdopodobieństwo progresji lub regresji danego stanu na przestrzeni życia. Wartość znajdująca się w ramce przedstawia przybliżone ryzyko osiągnięcia takiego stanu w ciągu życia bez wykonywania badań przesiewowych oraz bez podjęcia leczenia raka szyjki macicy. Schemat jest uproszczony i pokazuje jedynie główne możliwości progresji i regresji. Nie uwzględnia na przykład niewielkiego odsetka choroby wyższego stopnia rozwijającej się bez uprzedniego zarażenia wirusem HPV ani też nie pokazuje, że istnieje znacznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji przy przetrwałej infekcji niż po nowej infekcji lub zarażeniu o charakterze przejściowym. Badania kontrolne kobiet z neoplazją śródnabłonkową wykazały, że regresja wystąpiła w blisko 60% przypadków z neoplazją I stopnia w porównaniu z 33% w przypadkach neoplazji III stopnia; w 11% i 22% przypadków neoplazji odpowiednio I i II stopnia wystąpiła progresja do stopnia III (Ostor, 1993). Pozostałe grupy wykazują znacznie wyższy wskaźnik progresji. Szacuje się, że średni okres trwania neoplazji śródnabłonkowej wynosi około 12 lat, natomiast okres od wystąpienia zakażenia wirusem brodawczaka do rozwinięcia się choroby obejmuje zwykle od roku do 10 lat (van Ballegooijen i in., 1997). U około jednej trzeciej nieleczonych przypadków neoplazji III stopnia następuje progresja do raka szyjki macicy w ciągu 15 lat.

Rozpoznawanie nowotworów wykrytych podczas badania ma bardzo duże znaczenie przy prowadzeniu badań przesiewowych piersi, które zmniejszają umieralność poprzez wczesne wykrycie raka, jednak wydają się mniej pomocne w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinno rozpoznać zmiany przednowotworowe, a więc inaczej niż podczas pierwszej serii badań; liczba przypadków wykrytych podczas kolejnego badania powinna być niższa. Wzrost odsetka nowotworów wykrytych podczas badania przesiewowego okaże się korzystny jedynie

wówczas, gdy wczesne wykrycie spowoduje przedłużenie przeżycia. Udokumentowanie tego ostatniego jest jednak mocno utrudnione przez błędy wynikające z momentu wykrycia choroby oraz błędy wynikające z pozornego wydłużenia czasu trwania choroby.

Tam, gdzie badania przesiewowe są ogólnodostępne, jedynie niewielka część populacji docelowej nie będzie poddana badaniom i będą to w większości osoby, które same dokonały takiego wyboru, a więc u nich ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy już na wstępie może różnić się od ryzyka u kobiet, które biorą udział w badaniach. Na przykład zakonnice, które wiedzą, iż w ich przypadku ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest znikome, mogą nie poddać się badaniu przesiewowemu. Z kolei młode kobiety z marginesu społecznego, narażone na zakażenie onkogennym wirusem HPV i w ten sposób zagrożone wysokim ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy, z osłabionym układem odpornościowym (ze względu na ubogą dietę i nadużywanie narkotyków, a nawet zakażenie wirusem HIV) również raczej nie poddadzą się badaniu. W ten sposób różnice w częstotliwości występowania nowotworu pomiędzy kobietami badanymi i nie badanymi mogą odzwierciedlać czynniki wpływające raczej na powodzenie badań przesiewowych niż na rezultaty badań.

W wielu badaniach kliniczno-kontrolnych nad rakiem szyjki macicy jako miary intensywności badań przesiewowych używano długości czasu od ostatniego rozmazu z wynikiem negatywnym. Taka definicja jest nieprawidłowa, ponieważ rozmaz z wynikiem negatywnym nie ma wpływu na zapobieganie występowaniu raka szyjki macicy. Analiza okresu od ostatniego rozmazu z wynikiem negatywnym jest przydatna, gdyż dostarcza informacji na temat czułości badań przesiewowych oraz współczynnika zachorowalności na raka po uzyskaniu negatywnego wyniku testu. W szczególności czułość można badać poprzez porównanie względnego ryzyka zachorowania na raka w ciągu  $x$  lat po uzyskaniu rozmazu z wynikiem negatywnym u kobiet, które uzyskały tylko jeden taki rozmaz, oraz u kobiet, które uzyskały dwa lub więcej takich rozmazów (IARC, 1986). Zmniejszone ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy w latach następujących po uzyskaniu rozmazu z wynikiem negatywnym może zadecydować o częstotliwości wykonywania badań przesiewowych, jednak nie powinno być stosowane do oceny skuteczności diagnostycznej. Dopiero po uzyskaniu rozmazu z wynikiem nieprawidłowym kobieta może zostać skierowana do dalszej diagnostyki i leczona w zakresie zmian przednowotworowych. Analiza okresu od ostatniego wyniku negatywnego nie uwzględnia prawdopodobieństwa, iż kobieta która uzyskała wynik nieprawidłowy będzie skutecznie wyleczona. Niektóre kobiety nigdy nie rozpoczną leczenia, natomiast inne pomimo leczenia zachorują na raka inwazyjnego.

Badacze byliby zainteresowani ustaleniem okresu od ostatniego wyniku negatywnego gwarantującego niższe ryzyko, a tym samym częstotliwości wykonywania badań przesiewowych u kobiet. Niestety, w wielu badaniach kliniczno-kontrolnych wiarygodne dane

z badań przesiewowych dotyczą tylko kilku lat wstecz, a rzeczywisty odstęp między badaniami może być trudny do określenia, zwłaszcza jeżeli kobieta miała wykonanych kilka rozmazów powtórzonych po uzyskaniu wyniku nieprawidłowego.

Do oceny badania przesiewowego na każdym etapie i przy użyciu różnych metod osoby badane powinny być wybierane z lokalnego rejestru nowotworów na podstawie miejsca zamieszkania aktualnego w momencie postawienia diagnozy. Rejestr powinien dysponować informacją, czy nowotwór został wykryty podczas badania przesiewowego i w której rundzie. W wielu regionach trudno jest określić precyzyjnie przypadki nowotworu szyjki macicy wykrytego w wyniku pierwszej tury badania przesiewowego.

### **6.1. Wybór zasad prowadzenia skriningu. Optymalne wykorzystanie rozmazu z części pochwowej szyjki macicy w badaniach przesiewowych**

Ocena mikroskopowa rozmazów z części pochwowej szyjki macicy jest powszechnie stosowaną metodą, jednak występują dość znaczne rozbieżności w zaleceniach dotyczących osób, od których mają być pobierane, oraz częstotliwości ich pobierania. Optymalne wykorzystywanie tego rozmazu zależy od należytego zrozumienia naturalnego przebiegu raka szyjki macicy, w szczególności długości trwania fazy przedklinicznej wykrywalnej w badaniu przesiewowym oraz czułości testu. Faza przedkliniczna to okres czasu, podczas którego choroba jest potencjalnie wykrywalna poprzez badanie przesiewowe (o ile zostanie ono przeprowadzone) i obejmuje okres choroby w stadium przedinwazyjnym, po którym następuje faza inwazyjna. Znając czas trwania fazy przedklinicznej i czułość testu można przewidzieć odsetek przypadków raka szyjki macicy, które mogłyby zostać wykryte przez badania przesiewowe prowadzone z różną częstotliwością.

Rozmazy z części pochwowej szyjki macicy są dość powszechnie stosowane, jednak ich skuteczność nie była nigdy oceniana za pomocą badania z randomizacją. O ich skuteczności wnioskowano na podstawie danych pochodzących z obserwacji, w tym z obserwacji trendów czasowych i porównań środowiskowych (Parkin, 1997) oraz ograniczonej liczby badań kohortowych (Stenkvist i in., 1984; Lynge i Poll, 1986; Boyes i in., 1982). Do dodatkowych czynników utrudniających określenie zachorowalności na raka szyjki macicy zalicza się zróżnicowanie odczytywania wyników cytologicznych i niepełną zgodność wyników cytologicznych i histologicznych. Zmienność niniejszych czynników w czasie może wpłynąć na tendencje czasowe i dane środowiskowe.

Grupa robocza IARC wykonała metaanalizę danych pochodzących z badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych wykonanych w ośmiu krajach (Grupa Robocza IARC ds. Oceny

Programów Skriningowych w Zakresie Raka Szyjki Macicy, 1986). Stwierdzono wyższy stopień ochrony u kobiet z dwoma lub więcej rozmazami z wynikiem negatywnym, zwłaszcza uzyskanymi w ciągu 5 poprzednich lat. Uzyskano jedynie niewielkie różnice w badaniach przeprowadzanych corocznie i co trzy lata. W ciągu pierwszych 3 lat po uzyskaniu dwóch kolejnych negatywnych wyników ryzyko zachorowania było 8-krotnie niższe niż u kobiet bez badania cytologicznego. Spadek ryzyka utrzymywał się przez 6-9 lat, co potwierdza pogląd, że niektóre zmiany przedinwazyjne mogą występować przez co najmniej 10 lat. Wydaje się więc, iż względna ochrona nie zależy od wieku kobiety. Wyniki wielu innych analiz (van Oortmarsen i Habbema, 1995) również sugerowały długą fazę przedinwazyjną.

Grupa IARC oszacowała, że wykonywanie badań co 3 lata spowodowałoby zapobieżenie 91% zachorowań, natomiast przy badaniu co 5 lat można by zapobiec 84% zachorowań. Doskonale zorganizowany i niezwykle skuteczny skrining w Finlandii był oparty na testach powtarzanych co 5 lat (Hakama i Louhivuori, 1988).

Długi czas trwania fazy przedklinicznej oraz wysoka czułość testu wskazują na atrakcyjność tej metody w prewencji nowotworu. Wyniki wielu badań jasno wskazują, iż największą ochronę uzyskuje się po pobraniu pierwszego rozmazu, przy jedynie niewielkim jej wzroście gwarantowanym przez kolejne rozmazy. Szacuje się, że blisko 90% przypadków raka szyjki macicy można wykryć przy wykonywaniu badań raz na 5 lat. Największy skutek diagnostyczny jest osiągnięty przy pobraniu pierwszego rozmazu; dodatkowy wzrost skuteczności spowodowany wykonywaniem badań więcej niż raz na 5 lat jest stosunkowo niewielki.

W skutecznym programie badań przesiewowych, główna korzyść wynika z wykrycia przypadków zachorowań znajdujących się w stadium przedinwazyjnym, co nie pozwala na rozwój choroby inwazyjnej. Częstsze wykonywanie badań daje stosunkowo większą liczbę przypadków zidentyfikowanych w fazie przedinwazyjnej.

Z tego względu głównym celem programów skriningowych poświęconych rakowi szyjki macicy powinno stać się zachęcanie kobiet do wzięcia udziału w pierwszym badaniu. Idea zapraszania coraz większej ilości kobiet i zwiększania odsetka badanej populacji w przeciwieństwie do „zachęcania tych samych kobiet do częstszego uczestnictwa” (Koopmanschap i in., 1990) ma również uzasadnienie z ekonomicznego punktu widzenia.

## Rozdział 7. Nowotwory Jelita grubego

Podstawowym celem badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego jest wykrycie choroby najwcześniej, jak to możliwe lub nawet jeszcze jako zmianę przednowotworową, aby leczenie zmniejszyło ryzyko zgonu z powodu choroby.

### 7.1. Ocena badań z wykorzystaniem testu na krew utajoną

Częstość występowania raka jelita grubego i przebieg choroby powodują, że badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego stanowią poważne wyzwanie dla zdrowia publicznego w wielu krajach uprzemysłowionych. Dotychczas większość badań przesiewowych opierała się na stosowaniu testu na krew utajoną w stolcu (FOBT). Skuteczność badań przesiewowych korzystających z tego testu (FOBT) została ustalona na podstawie trzech badań z randomizacją, które spowodowały spadek umieralności z powodu raka jelita grubego (Mandel i in., 1993; Hardcastle i in., 1996; Kronborg i in., 1996). Pierwszy z autorów wykazał 33% spadek umieralności przy teście wykonywanym co roku, ale przy teście wykonywanym co dwa lata zaledwie 6%. Drugi i trzeci z autorów odpowiednio 15% i 18% spadek umieralności osób badanych co dwa lata. Najnowsza metaanaliza tych badań wykazuje jednak tylko 13% spadek śmiertelności.

Badania poświęcone ocenie MST (*ang. mean sojourn time*) i czułości testu na krew utajoną w kale, oparte na próbie ponad 70 000 uczestników przeprowadzone we Francji (Launoy i in. 1998) pozwoliły na ocenę czułości testu i MST dla raka jelita grubego (choć dowody kliniczne, epidemiologiczne i genetyczne sugerują występowanie różnic w naturalnym przebiegu choroby w zależności od umiejscowienia nowotworu w jelicie grubym – Buffil, 1991; Inoue i in., 1995). W badaniu tym czułość badania po jednym roku wynosiła 64%, natomiast po 2 latach 58%, a średni czas wczesnej diagnozy (MST) wynosił przy pierwszym badaniu 4.5 roku, przy drugim 5 lat. W innym badaniu przeprowadzonym w Danii czułość testu oceniono na 56-62%, średni czas wczesnej diagnozy (MST) na 2.21–2.78 lat (Gyrd-Hansen i in., 1997). Różnice między tymi badaniami mogą być do pewnego stopnia wyjaśnione za pomocą różnic w rozkładzie wieku i płci wśród osób we Francji i Danii.

Powyższe badania niosą istotne wnioski dla badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego: po pierwsze – niska czułość testów typu Haemoccult sugeruje rozpoczęcie badań z testem skriningowym innego rodzaju (np. immunologicznej próby FOBT); po drugie – istnieją naukowo potwierdzone wskazania do łączenia testu typu FOBT z badaniem endoskopowym; po trzecie – wiele krajów rozważa wprowadzenie (niektóre już wprowadziły)



badania przesiewowe za pomocą kolonoskopii wykonywanej raz na 10 lat dzięki pojawieniu się pośrednich dowodów na skuteczność takiego podejścia. Kolonoskopia wykonywana co 10 lat, mimo że najdroższa, ma wiele zalet i zdobywa sobie coraz większą popularność zarówno wśród lekarzy, jak i kandydatów do badań. Główną zaletą jest przede wszystkim to, że jest najlepszą metodą diagnostyczną o dużej czułości i specyficzności. Nie mniej ważne jest to, że pozwala także wykrywać stany przedrakowe – gruczolaki, które występują u 25% osób po 50 roku życia. Polipy te można usunąć od razu metodami endoskopowymi w trakcie badania, co stanowi sposób prewencji raka, prowadząc do spadku zapadalności w przyszłości. Istnieją mocne dowody naukowe, że usuwanie polipów zmniejsza zapadalność na raka o 76-90%; żadna z innych metod przesiewowych nie odznacza się tą zaletą. Dziesięcioletni odstęp między badaniami jest niespotykane długi i wygodny zarówno z punktu widzenia osób poddawanych badaniom, jak i organizatorów badań przesiewowych. Wadą kolonoskopii jest wysoki koszt jednorazowego badania (ok. 300 zł), możliwość wywołania powikłań oraz mała lub umiarkowana dostępność do kolonoskopii. Pokonanie tej ostatniej przeszkody wymaga intensyfikacji szkoleń w kolonoskopii.

Ocena programów badań przesiewowych w kierunku określonej choroby powinna uwzględniać cechy procesu chorobowego, w szczególności czułość badania powinna być obliczana z uwzględnieniem długości okresu, w którym choroba znajduje się w przedklinicznej fazie wykrywalnej.

## **Rozdział 8. Organizacja badań przesiewowych w Polsce i rola rejestru nowotworów w ocenie tych badań**

### **8.1. Nowotwory piersi**

*dr hab. med. Tadeusz Pieńkowski*

Program badań przesiewowych w kierunku raka piersi stanowi integralną część wieloletniego Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Program ten został uchwalony przez Sejm, a jego podpisanie przez Prezydenta Rzeczypospolitej miało miejsce 1 lipca 2005 roku. Od tego czasu rozpoczęto realizację programu. Program badań przesiewowych opracowano w oparciu o dane z literatury światowej i doświadczenia zebrane podczas wykonywania pilotowego programu realizowanego w ramach grantu przyznanego przez Bank Światowy.

Jako docelową populację skriningu wybrano kobiety w wieku 50-69 lat. Obecnie w tym wieku znajduje się w Polsce około 5 milionów kobiet. Jako test wybrano mammografię. Program zakłada wykonywanie dwóch zdjęć każdej piersi w pozycji bocznej i kraniokaudalnej. Założony interwał ma wynosić 24 miesiące. Wybrana populacja spełnia kryteria proponowane przez Unię Europejską.

Polski program badań przesiewowych podzielony jest na część administracyjno-logistyczną i część związaną z bezpośrednim wykonywaniem badań. Część administracyjno-logistyczna składa się z Centralnego Ośrodka Koordynującego i z wojewódzkich ośrodków koordynujących. W 2005 roku Ministerstwo Zdrowia ogłosiło konkurs na powołanie tych ośrodków. W efekcie postępowania konkursowego Centralnym Ośrodkiem Koordynacyjnym zostało wybrane Centrum Onkologii w Warszawie. We wszystkich województwach poza lubuskim wyłoniono wojewódzkie ośrodki koordynujące. W dniu 1.12. 2005 roku podpisano umowy pomiędzy wyłoniionymi w konkursie ośrodkami a Ministerstwem Zdrowia.

Do zadań Centralnego Ośrodka Koordynującego należy:

- koordynacja i nadzór nad całością programu,
- stworzenie centralnej bazy danych współpracującej z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów i z rejestrami wojewódzkimi,
- organizowanie szkoleń,
- przygotowanie programu rejestracji mammografii wykrywczych,
- monitorowanie kobiet z nieprawidłowym wynikiem testu,
- opiniowanie zasad konkursu na wykonywanie badań przesiewowych ogłaszanego przez NFZ,

- analiza i ocena zgodności programu z założeniami,
- współpraca z Rejestrem Nowotworów,
- organizowanie raz w roku konferencji sprawozdawczej,
- przygotowanie sprawozdania i wniosków dla Ministra Zdrowia,
- monitorowanie oraz ewaluacja programu,
- przeprowadzanie wizytacji wojewódzkich ośrodków koordynacyjnych,
- współpraca z towarzystwami naukowymi i samorządami terytorialnymi,
- powołanie grupy ekspertów,
- współpraca z Narodowym Funduszem Zdrowia na rzecz realizacji programu.

Do zadań wojewódzkich ośrodków koordynujących należy:

- koordynacja, nadzorowanie i monitorowanie programu w obrębie danego województwa,
- współpraca z Centralnym Ośrodkiem Koordynującym COK i rejestrem nowotworów,
- współpraca z Narodowym Funduszem Zdrowia w zakresie realizacji programu,
- prowadzenie wojewódzkiej bazy danych i współpraca z centralną bazą danych oraz z wojewódzkim i Krajowym Rejestrem Nowotworów,
- prowadzenie działań na rzecz wysokiej zgłaszalności,
- stworzenie systemu zaproszeń do udziału w skriningu,
- monitorowanie kobiet z nieprawidłowym wynikiem testu,
- szkolenia,
- kontrola przebiegu badań przesiewowych i wnioskowanie do Centralnego Ośrodka Koordynującego o dokonanie ewentualnych zmian i modyfikacji,
- kontrola jakości świadczeń wykonywanych przez poszczególnych realizatorów w zakresie kadry, sprzętu i dokumentacji,
- konsultacje merytoryczna dla realizatorów programu,
- współpraca z lokalnymi samorządami,
- przygotowanie rocznego sprawozdania.

W 2006 roku zawarte zostało porozumienie pomiędzy Ministrem Zdrowia i Prezesem Narodowego Funduszu Zdrowia. Na mocy tego porozumienia centrala Narodowego Funduszu przejęła obowiązki w zakresie opracowania bazy danych na potrzeby badań przesiewowych oraz stworzenia systemu zaproszeń. W sierpniu 2006 roku powstał program umożliwiający rejestrację danych dla potrzeb badań przesiewowych.

W ciągu lat 2005 i 2006 badania przesiewowe realizowane były w ośrodkach wyłonionych w ramach konkursu zorganizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W 2006 roku wprowadzono do kontraktów możliwość rozliczania badań prowadzonych w ramach rozszerzonej diagnostyki. Nie wprowadzono systemu indywidualnych listownych zaproszeń. W 2005 roku profilaktyczna mammografia wykonywana była w 3290 ośrodkach w Polsce. Ośrodki te rozłożone są nierównomiernie i dostęp do mammografii jest utrudniony na znacznych obszarach kraju. W sumie w 2005 roku wykonano 86% zakładanego kontraktu. Warto jednak zaznaczyć, że umowy podpisywane były od lutego do maja.

Wielkim wyzwaniem jest uzyskanie zakładanej zgłaszalności na poziomie 2/3 zapraszanej populacji. Szczególnie trudnym problemem jest upowszechnienie wykonywania badań przesiewowych u osób z wykształceniem podstawowym, mieszkającymi poza dużymi ośrodkami miejskimi.

Uzyskanie spadku współczynników umieralności z powodu raka możliwe jest jedynie dzięki zapewnieniu wszystkim chorym leczenia odpowiadającego zaawansowaniu raka i zgodnego ze stanem współczesnej wiedzy. W okresie wprowadzenia badania przesiewowego w kierunku raka piersi, jak pokazuje przykład Holandii, wzrost bezwzględnej liczby nowych przypadków raka piersi doprowadził do stopniowego wzrostu zapotrzebowania na radioterapię. Sama mammografia przesiewowa nie doprowadzi do zwiększenia szans na wyleczenie chorych na raka piersi. Należy ją traktować jako pierwszy ważny, ale niewystarczający etap w kierunku poprawy wyników leczenia. Ich uzyskanie w Polsce wymaga dokonania zmian organizacyjnych.

Zgodnie z danymi wynikającymi z wieloletnich programów prowadzonych w Wielkiej Brytanii, Szwecji, Finlandii i Holandii najlepsze wyniki leczenia można uzyskać przy prowadzeniu leczenia w wielospecjalistycznych ośrodkach diagnostyki i leczenia raka piersi. Zasady funkcjonowania takich ośrodków zostały opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Mastologiczne. Powinny one zajmować się wszystkimi zagadnieniami związanymi z diagnostyką, leczeniem i rehabilitacją chorych na raka piersi. Wymagane jest zatrudnienie w nich radiologów, patologów, onkologów klinicznych chirurgów-onkologów i chirurgów plastycznych, radioterapeutów, psychoterapeutów oraz wyspecjalizowane pielęgniarki przygotowane do opieki nad chorymi na raka piersi. Wykształcenie pielęgniarek o takiej specjalności jest szczególnie pilną potrzebą.

Do najistotniejszych zadań zmierzających do uzyskania poprawy wyników leczenia powinno należeć:

- opracowanie perspektywicznych planów onkologii w długofalowym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem trendów epidemiologicznych i zapewnieniu dostępu do stosowania nowych metod leczenia;

- ustanowienie współpracy z lekarzami innej specjalności, w tym szczególnie z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej,
- ograniczenie sprawozdawczości na rzecz płatnika do absolutnie niezbędnego minimum,
- umożliwienie lekarzom stosowania metod leczenia wynikających z rzetelnej wiedzy opartej na faktach.

## **8.2. Nowotwory szyjki macicy**

*dr med. Piotr Bobkiewicz (WOK Mazowiecki)*

### **Omówienie problemu**

Rak szyjki macicy jest istotnym problemem zdrowotnym na świecie. Wysoką zachorowalność na raka szyjki macicy obserwuje się w krajach tzw. ubogich lub rozwijających się. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka szyjki macicy. Przy niewielkim spadku zachorowalności liczba zgonów z powodu raka szyjki utrzymuje się na niezmiennym poziomie, a nawet wzrasta w grupie kobiet młodych. W 2005 roku stwierdzono 3263 zachorowań i 1796 zgonów z powodu raka szyjki macicy. Te dane wskazują na całkowitą nieskuteczność dotychczasowego systemu profilaktyki. Pomimo wzrostu w skali rocznej ilości wykonywanych badań cytologicznych, nie uzyskano poprawy w wykrywaniu raka szyjki macicy we wczesnych jego stadiach.

W tym czasie w USA i większości krajów europejskich poczyniono istotny postęp w tym zakresie, uzyskując znaczne zmniejszenie wskaźników umieralności na raka szyjki macicy. Tak dobre wyniki osiągnięto dzięki wdrożeniu systemów profilaktycznych badań przesiewowych, które obejmują bezobjawową populację kobiet.

### **Etiopatogeneza**

Rak szyjki macicy jest uznany za chorobę mającą pewne cechy choroby przenoszonej drogą płciową. Zaobserwowanie niskiej zachorowalności kobiet, które nie współżyły płciowo i wysokiej kobiet z licznymi partnerami seksualnymi czy wczesny wiek inicjacji seksualnej potwierdza tezę o ścisłym związku zachowań seksualnych a częstością zachorowań na raka szyjki macicy. Wysoka aktywność seksualna wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus – HPV*), uznanym za głównych

czynnik w etiopatogenezie nowotworzenia w obrębie szyjki macicy. Ponadto zwiększona podatność na infekcje innymi typami wirusów (HSV, HIV) czy innymi czynnikami wywołującymi przewlekłe stany zapalne (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* i in.) wynika z tego typu zachowań.

Potwierdzonymi czynnikami ryzyka rozwoju raka szyjki macicy są:

- infekcja HPV,
- wiek (szczyt zachorowalności 45-55 r.ż.),
- wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego,
- duża liczba partnerów seksualnych,
- duża liczba porodów,
- niski status społeczny i ekonomiczny,
- palenie tytoniu,
- partner seksualny niemonogamiczny (z infekcją HPV – 20-krotny wzrost ryzyka zachorowalności na raka szyjki),
- stwierdzona wcześniej zmiana patologiczna w obrębie szyjki macicy.

## Profilaktyka

Profilaktyka to zespół działań mających na celu niedopuszczenie do powstania choroby, jej nasilenia, postępu lub nawrotu oraz do dalszego jej rozprzestrzeniania. Wyróżnia się dwa rodzaje profilaktyki: pierwotną i wtórną.

W odniesieniu do raka szyjki macicy profilaktyka pierwotna to przede wszystkim oświata prozdrowotna, kształtująca aktywną postawę wobec zagrożenia chorobą nowotworową. Działania te powinno się rozpocząć już u młodzieży i dotyczyć dziewcząt i chłopców jeszcze przed rozpoczęciem współżycia płciowego. Edukacja społeczeństwa musi odbywać się w obrębie każdej z grup wiekowych i społecznych niezależnie od ich statusu majątkowego, czy miejsca zamieszkania. Należy również pamiętać w tych informacjach o paleniu tytoniu jako istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy.

Być może, w przyszłości, ważnym elementem pierwotnej profilaktyki raka szyjki macicy będą powszechnie dostępne szczepienia przeciwko HPV.

Profilaktyka wtórna raka szyjki macicy dąży do wykrywania zmian przedrakowych oraz raka w jego wczesnych stadiach, w celu zwiększenia skuteczności leczenia. Najskuteczniejsze w profilaktyce wtórnej są odpowiednio często stosowane, powtarzalne, skierowane do właściwie dobranej populacji oraz dotyczące jak największej liczby kobiet badania przesiewowe.

Badanie przesiewowe (skriningowe) jest to działanie mające na celu wyodrębnienie w populacji za pomocą właściwego testu wykrywczego tych osób, które prawdopodobnie są chore na chorobę będącą przedmiotem badania (test dodatni) lub prawdopodobnie nie są chore na tę chorobę (test ujemny).

Niewiele jest chorób, które jak rak szyjki macicy spełniają kryteria modelowego badania skriningowego. Na świecie zgodne z tymi kryteriami skriningi wdrażano już w latach siedemdziesiątych, a w Polsce w latach osiemdziesiątych, niestety jedynie w skali lokalnej.

Cechy badania przesiewowego:

- skrining aktywny – indywidualne zaproszenia na badanie,
- skrining populacyjny – obejmujący całą, określoną kryteriami administracyjnymi, populację kobiet,
- badanie wykonywane co trzy lata,
- skomputeryzowana baza danych.

Populacja, która powinna być objęta badaniami przesiewowymi to kobiety w wieku 25 – 59 lat. Korzystając z doświadczeń państw skandynawskich przyjęto, że badania powinny być wykonywane regularnie, nie rzadziej niż raz na 3 lata, gdyż jest to okres, w czasie którego rak nie może przejść w stadium inwazyjne.

Testem uznanym za tzw. złoty standard w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy jest badanie cytologiczne, polegające na mikroskopowej ocenie złuszczonych za pomocą odpowiedniego narzędzia komórek nabłonkowych ze strefy przejściowej szyjki macicy.

Badanie cytologiczne szyjki macicy jest badaniem, które może cechować się niższą czułością, co może skutkować pewnym odsetkiem wyników błędnie ujemnych i błędnie dodatnich. Wiele czynników ma na to wpływ:

- wadliwe pobranie materiału cytologicznego (nie obejmujące strefy przejściowej, zbyt skąpokomórkowe, domieszka innych elementów utrudniających ocenę i in.),
- nieprawidłowa obróbka techniczna, począwszy od utrwalania a skończywszy na procesie barwienia i zaklejania preparatów,
- niedostateczne wyszkolenie personelu diagnostycznego,
- jednostopniowy system oceny preparatów cytologicznych, stosowany w małych, czasami jednoosobowych placówkach diagnostycznych,
- brak wdrożonych przez realizatorów programu procedur kontroli jakości zarówno wewnętrznych, jak i zewnętrznych.

### 8.3. Nowotwory jelita grubego

*doc. dr hab. Jarosław Reguła (Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii – Instytut i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP)*

Organizacja badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego w Polsce

Program Badań Przesiewowych dla Wczesnego Wykrywania Raka Jelita Grubego w Polsce jest programem finansowanym przez Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Zdrowotnej. Koordynatorem programu jest Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie. Osobami odpowiedzialnymi za koordynację są: profesor Marek Nowacki – dyrektor Centrum Onkologii, profesor Eugeniusz Butruk – kierownik Kliniki Gastroenterologii, oraz profesor Jarosław Reguła – kierownik Pracowni Endoskopowej Kliniki Gastroenterologii. Program Badań Przesiewowych funkcjonuje od 2000 roku. Jest on częścią składową Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych od 2005 roku.

W ramach programu wykonywana jest przesiewowa kolonoskopia u osób w wieku 50-65 lat, które nie mają objawów raka jelita grubego, oraz u osób po 40 roku życia z genetycznym obciążeniem rakiem jelita grubego. Do programu włączana jest też grupa osób z rodzin szczególnego ryzyka (tzw. rodziny HNPCC) w celu wykonania pierwszej kolonoskopii przesiewowej.

Liczba ośrodków kolonoskopowych biorących udział w programie zwiększała się od 7 w 2000 roku, aż do 85 w 2006 roku. W latach 2000–2006 wykonano około 105 tysięcy kolonoskopii przesiewowych. Wyniki tych badań opublikowano w prestiżowym czasopiśmie medycznym *New England Journal of Medicine* (Reguła 2006).

#### Podstawowe ogniwa Programu

- Lekarze rodzinni i lekarze opieki podstawowej kierujący pacjentów spełniających kryteria programu na badania przesiewowe za pomocą specjalnie przygotowanych ankiet, będących formalnymi skierowaniami na badania przesiewowe.
- Sekretariaty programu w ośrodkach wykonujących badania kolonoskopowe, stanowiące punkt kontaktowy dla lekarzy rodzinnych i opieki podstawowej oraz dla osób gotowych poddać się badaniu kolonoskopowemu. Sekretariat przyjmuje ankiety-skierowania, ustala terminy badań, wydaje instrukcje dotyczące przygotowania jelita grubego do badania, prowadzi dokumentację.
- Ośrodki kolonoskopowe, które wykonują badania endoskopowe. Badania te wykonywane są w godzinach popołudniowych, tak, aby nie zmniejszać normalnej



działalności diagnostycznej i terapeutycznej ośrodka. Po zabiegach osoby poddane badaniom od razu otrzymują wynik badania. Jeśli stwierdzi się polipy do 10 mm średnicy, są one od razu usuwane. Wszystkie wycinki i usunięte polipy poddawane są badaniu histopatologicznemu we współpracujących pracowniach histopatologicznych. Opisy histopatologiczne trafiają do bazy danych programu i wydawane są pacjentom wraz z zaleceniami dotyczącymi dalszego leczenia lub nadzoru w przyszłości.

- Ośrodek koordynujący (Centrum Onkologii w Warszawie) organizuje spotkania informacyjne, przygotowuje bazy danych, analizuje je, koordynuje działania, odpowiedzialny jest za monitorowanie ośrodków.

Od 2005 roku duża część osób poddawanych badaniom przesiewowym jest zapraszana listownie na podstawie list mieszkańców. Listy zapraszające do udziału zawierają informacje o ośrodkach wykonujących kolonoskopię w danym województwie.

## Odległe cele Programu

- Zwiększenie odsetka raków wykrywanych we wczesnych stadiach zaawansowania (A i B wg Dukesa).
- Zwiększenie odsetka wyleczeń (5-letnich przeżyć).
- Zahamowanie wzrostu liczby nowych przypadków raka dzięki usuwaniu polipów – gruczolaków, które są stanem przedrakowym i występują u około 15-20% badanych osób.
- Obniżenie umieralności na raka jelita grubego (poprzez porównanie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów co rok od 2000 aż do 2015 roku).
- Obniżenie kosztów leczenia raka w skali kraju (dzięki leczeniu raków wczesnych, a nie zaawansowanych, i dzięki usuwaniu stanów przedrakowych – polipów).

## Populacja badana

- Osoby bez objawów klinicznych sugerujących istnienie raka jelita grubego oraz:
- Osoby w wieku 50–65 lat, niezależnie od wywiadu rodzinnego.
- Osoby w wieku 40–65 lat, nie mające krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano raka jelita grubego.
- Osoby w wieku 25–65 lat z rodziny HNPCC (rodzinnego raka jelita grubego nie związanego z polipowatością). W tej grupie osób konieczne jest potwierdzenie

rozpoznania przynależności do rodziny HNPCC z poradni genetycznej na podstawie spełnienia tzw. kryteriów amsterdamskich i ewentualnie badania genetycznego. Ponadto należy pamiętać, że członkowie takiej rodziny powinni mieć powtarzane kolonoskopie co 2-3 lata, chyba że badanie genetyczne wskaże, że u danej osoby nie ma mutacji genetycznych i może być zwolniona z wykonywania kontrolnych (nadzorczych) kolonoskopii. Tę grupę osób poddawanych badaniom przesiewowym wprowadzono w roku 2001.

## Postępowanie w szczególnych sytuacjach

- A. Jeśli dana osoba skierowana do badań przesiewowych nie kwalifikuje się do tych badań to w zależności od przyczyn wykonywane są różne działania:
  - gdy występują objawy sugerujące raka dana osoba kierowana jest na badanie kolonoskopowe diagnostyczne w ramach normalnej opieki – czyli na kolonoskopię finansowaną z NFZ,
  - gdy podejrzewa się inne problemy gastroenterologiczne podejmowane są odpowiednie działania diagnostyczne i ew. lecznicze znowu w ramach działań finansowanych z NFZ (inne badania- USG, gastroscopia itp.)
- B. Jeśli stwierdzi się polipy do 10 mm średnicy to są one od razu usuwane. Jeśli natomiast polipy są większe lub ich liczba jest duża to zgodnie z założeniami Programu osoby z badań przesiewowych stają się pacjentami i leczone są w ramach systemu opłacanego z NFZ.
- C. Osoby, u których wykryto raka poddaje się standardowej operacji albo w ośrodku wykonującym badania lub w innym zgodnie z preferencjami pacjenta.

## Jakość programu

Kontrolowanie jakości Programu jest traktowane priorytetowo:

- A. Jakość prowadzenia Programu w poszczególnych Ośrodkach jest kontrolowana przez niezależną firmę monitorującą, a także przez przedstawicieli koordynatora Programu

Najważniejsze elementy podlegające ocenie to:

- właściwe finansowanie badań w ramach Programu (chodzi o uniknięcie podwójnego finansowania badań)
- przestrzeganie kryteriów kwalifikacji osób do badań
- posiadany sprzęt endoskopowy, zasady dezynfekcji,
- osiągalność kątnicy ( musi być w > 80% kolonoskopii)
- usuwanie polipów o średnicy do 10 mm w czasie pierwszego badania kolonoskopowego
- właściwe prowadzenie dokumentacji przez Biuro Programu
- kompletność dokumentacji i bazy danych.

B. Jakość badań kolonoskopowych i badań histopatologicznych jest kontrolowana w bazie danych. Wszystkie opisy i rekordy wszystkich osób poddanych badaniom są sprawdzane w poszukiwaniu niezgodności i braków. Te działania doprowadzają do generowania zapytań wysyłanych do ośrodków wykonujących badania, co doprowadza do wyjaśnienia i uzupełnienia wszystkich braków. Trzeba podkreślić, że ośrodki nie współpracujące w tym względzie z koordynatorem badania są eliminowane z dalszego udziału w Programie.

C. Kontrolowana jest jakość wykonywanej kolonoskopii poprzez pomiar takich parametrów jak osiągalność kątnicy i wykrywalność gruczolaków. Kolonoskopiści z niezadowalającymi parametrami jakości zapraszani są na dodatkowe szkolenia w zakresie kolonoskopii. Prowadzona jest także tzw. Szkoła Kolonoskopii ucząca nowych kandydatów do wykonywania tego zabiegu.

Źródła uzyskania dodatkowych informacji praktycznych:

- strona internetowa [www.coi.waw.pl/jelito.htm](http://www.coi.waw.pl/jelito.htm),
- automatyczna linia telefoniczna: 022 546 30 80,
- informacja telefoniczna w godzinach 9–13: 022 546 30 10.

## **Rozdział 9. Organizacja populacyjnego programu profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy.**

Ocenia się, że liczba kobiet w Polsce, które powinny być objęte programem skriningowym raka szyjki macicy, przekracza 9 milionów przy założonym przedziale wiekowym 25–59 lat. Podstawowym warunkiem powodzenia programów profilaktycznych jest wysoka zgłaszalność kobiet i szerokie w nich uczestnictwo. Korzystając z doświadczeń innych państw w zakresie wdrażania programów przesiewowych oceniono, że najskuteczniejszą formą dotarcia do kobiet są indywidualne wezwania do wykonania badania cytologicznego.

Do badań przesiewowych kobiety będą zapraszane imiennie ze wskazaniem placówek świadczeniodawców, które wykonują badania w ramach programu profilaktyki. Organizację tej akcji powierzono centrali Narodowego Funduszu Zdrowia, która realizować ją będzie poprzez swoje oddziały terenowe. Innymi sposobami dotarcia do kobiet z informacją o programach profilaktycznych są szeroko rozumiane działania marketingowe, obejmujące dystrybucję materiałów informacyjnych (ulotki, plakaty, ogłoszenia w prasie lokalnej i o zasięgu ogólnopolskim), informacyjne spoty radiowe i telewizyjne, informacje w internecie, informacje przekazywane przez organizacje pozarządowe i religijne. Istotną rolę w szerzeniu wiedzy o programach profilaktycznych mają lekarze tzw. pierwszego kontaktu, czyli lekarze podstawowej opieki zdrowotnej i ginekolodzy.

System badań przesiewowych zawiera trzy etapy:

1. etap podstawowy, obejmujący placówki, w których pobiera się wymazy cytologiczne,
2. etap diagnostyczny, obejmujący placówki, w których odbywa się diagnostyka mikroskopowa,
3. etap pogłębiony, będący zamknięciem systemu, w którym kobiety z dodatnim wynikiem cytologicznym kierowane są do placówek, w których odbywa się właściwa weryfikacja rozpoznania.

Zbieranie i przetwarzanie danych ze wszystkich poziomów systemu badań przesiewowych odbywać się ma w komputerowym Systemie Informacyjnym Monitorowania Profilaktyki (SIMP). SIMP powstał na zlecenie Narodowego Funduszu Zdrowia i jest zainstalowany w centrali NFZ, a świadczeniodawcy mogą z niego korzystać w trybie on-line. Po prawidłowym wdrożeniu i regularnym wprowadzaniu danych przez świadczeniodawców wszystkich trzech etapów ten system informatyczny będzie skutecznym narzędziem monitorującym przebieg skriningu.

Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej powołało tzw. ośrodki koordynacyjne – jeden (centralny) na szczeblu ogólnopolskim z siedzibą w Poznaniu i ośrodki wojewódzkie – jako czynniki koordynujące programy przesiewowe. Do nich należy:

- koordynacja, monitorowanie i sprawowanie nadzoru nad realizacją programów przesiewowych,
- ścisła współpraca z wojewódzkimi i krajowym rejestrami nowotworów,
- współpraca z Narodowym Funduszem Zdrowia w zakresie realizacji programu,
- działania na rzecz uczestnictwa w programach profilaktycznych jak największej liczby kobiet,
- monitorowanie kobiet z dodatnim wynikiem badania cytologicznego,
- organizowanie i prowadzenie szkoleń dla realizatorów programów profilaktycznych,
- kontrola przebiegu programu oraz jakości wykonywanych badań diagnostycznych,
- konsultacje merytoryczne dla realizatorów programu,
- współpraca z samorządami lokalnymi mająca na celu upowszechnianie wiedzy o potrzebie wykonywania badań w ramach programów profilaktycznych.

## Współpraca z rejestrami nowotworów

Jednym z głównych elementów programów profilaktyki nowotworów jest ścisła współpraca realizatorów z rejestrami nowotworów, zarówno krajowym, jak i regionalnymi.

Przekazywanie do rejestru nowotworów kompletnych danych kobiet ze stwierdzonym rakiem szyjki macicy umożliwi wiarygodną ocenę sytuacji epidemiologicznej – zarówno zachorowalności, jak i umieralności na raka szyjki macicy – w każdym z regionów Polski. Ponadto pozwoli na porównanie wykrywania choroby w populacji kobiet objętych badaniami przesiewowymi i kobiet badających się nieregularnie lub nie badających się wcale. Dzięki analizie danych możliwa będzie modyfikacja organizacji programów przesiewowych na wszystkich szczeblach, zaczynając od podziału budżetu, a na ocenie jakości pracy realizatorów kończąc.

Przekazywanie danych kobiet z rakiem szyjki macicy do rejestru nowotworów powinno spoczywać na realizatorach etapu pogłębionego, dokąd kierowane są kobiety z dodatnim wynikiem badania cytologicznego. Dane powinny być przekazywane zwrotnie zarówno do realizatorów etapu podstawowego, jak i do właściwych dla danego regionu wojewódzkich ośrodków koordynacyjnych. Przekazywanie danych kobiet z etapu diagnostycznego jest niecelowe ze względu na znaczny odsetek błędnych wyników.

Ważnym czynnikiem wpływającym na ocenę jakości badań profilaktycznych jest zwrotna informacja o chorych z rakiem szyjki macicy, trafiająca do realizatorów programu poprzez właściwe dla ich siedziby koordynacyjne ośrodki wojewódzkie. Pozwoli to na ocenę jakości pracy świadczeniodawców, procedur kontroli jakości oraz stopnia wyszkolenia personelu. Ponadto ośrodki koordynacyjne uzyskują informacje o konieczności modyfikacji dotychczasowych lub wdrażania nowych działań, mających na celu zwiększanie uczestnictwa kobiet w programie na terenie danego województwa.

Dla ewaluacji programów profilaktycznych istotne są również dane uzyskiwane od świadczeniodawców, którzy nie uczestniczą w programach profilaktycznych. Niestety, ze względu na znaczne różnice w finansowej wycenie przez NFZ procedur diagnostycznych pozwalających na potwierdzenie lub wykluczenie raka szyjki macicy nie udało się pozyskać do etapu pogłębionego znaczącej liczby świadczeniodawców. Ponadto świadczeniodawcy wykonują znikomą ilość tego typu badań, co powoduje, że nie są oni źródłem pozyskiwania kompletnych danych o chorych, w związku z czym zdecydowanie większa liczba wykrytych raków szyjki macicy odbywa się poza programem skriningowym, często w placówkach prywatnych.

Dobrym pomysłem było wprowadzenie w ramach SIMP drukowania karty zgłoszenia choroby nowotworowej, która byłaby przekazywana bezpośrednio do rejestru nowotworów, jednak ze względu na wyżej wymienione przyczyny liczba zgłaszanych tą drogą danych jest znikoma.

Rejestr nowotworów poprzez wojewódzkie ośrodki koordynacyjne może wskazywać na istnienie na danym terenie wyników błędnie ujemnych. Ta współpraca pozwoli na eliminację z programu badań profilaktycznych świadczeniodawców nierzetelnych, unikających działań poprawiających jakość wykonywanych badań diagnostycznych.

Podstawowym koordynatorem wielokierunkowej wymiany informacji o chorych z rakiem szyjki macicy pomiędzy realizatorami a rejestrem nowotworów są wojewódzkie ośrodki koordynacyjne.

## **Rozdział 10. Ocena i monitorowanie badań przesiewowych: rozważania praktyczne na przykładzie skriningu piersi**

Po wprowadzeniu każdego programu badań przesiewowych szczególnie istotne jest rygorystyczne monitorowanie oraz ocena sposobu prowadzenia programu, co ma na celu zapewnienie optymalnego funkcjonowania programu oraz osiągnięcie założonego celu programu, jakim jest zmniejszenie obciążenia chorobą w docelowej populacji. Wyraźne obniżenie umieralności jest podstawowym celem wszystkich badań przesiewowych w kierunku chorób nowotworowych. Należy pamiętać, że między wprowadzeniem programu a pierwszymi efektami (obniżenie umieralności) może minąć wiele lat - w szwedzkim badaniu przeprowadzonym w dwóch hrabstwach obserwowano siedmioletnie opóźnienie pomiędzy randomizacją (pierwszym zaproszeniem do udziału w grupie badanej), a istotnym statystycznie obniżeniem umieralności z powodu raka gruczołu piersiowego (Day i in., 1989). Jeżeli program badań przesiewowych jest wprowadzany w sposób nieuporządkowany bądź towarzyszy mu skrining oportunistyczny, to opóźnienie obserwowanej redukcji umieralności może być jeszcze dłuższe. Potrzebne są doraźne pomiary skuteczności programu mające na celu sprawdzenie, czy realizacja programu przebiega w sposób, który w przyszłości pozwoli na osiągnięcie oczekiwanych korzyści. Takie informacje mogą być użyte do wprowadzenia niezbędnych środków zaradczych, jeżeli okaże się, że program jest prowadzony w sposób odbiegający od pierwotnych założeń.

Obniżenie umieralności poprzez populacyjne badanie przesiewowe jest osiągnięte poprzez logiczną sekwencję wydarzeń, która rozpoczyna się wraz z przyjęciem zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych:

1. zgoda na współpracę w badaniu w czasie pierwszej wizyty;
  2. wykrycie wielu niewielkich zmian w czasie pierwszej wizyty przesiewowej;
  3. niski współczynnik zachorowania na raka w okresie pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi u kobiet, u których wyniki badań przesiewowych są negatywne;
  4. skuteczne wykrycie wielu niewielkich zmian w czasie drugiej wizyty przesiewowej;
  5. zmniejszenie częstości występowania raka w zaawansowanym stadium choroby w populacji objętej badaniami;
- oraz w konsekwencji
6. obniżenie umieralności.

Powyższa sekwencja zdarzeń zapewnia możliwość oceny programu przez pewne krótkoterminowe zastępcze punkty końcowe, które muszą być osiągnięte, jeżeli program ma spełniać pokładane w nim nadzieje. Zalicza się do nich dobrą współpracę pacjenta, wysoki

współczynnik wykrywalności niewielkich, inwazyjnych zmian nowotworowych w trakcie badań przesiewowych, niski współczynnik zachorowania na raka w okresie po pierwszej wizycie przesiewowej, wysoki współczynnik wykrywania niewielkich zmian nowotworowych w czasie drugiej wizyty przesiewowej oraz obniżenie częstości występowania raka w zaawansowanym stadium choroby (np. stadium II lub wyższe). Dzięki ostatniemu z wymienionych punktów końcowych udało się przewidzieć późniejszą redukcję umieralności (Tabar i in., 1985; Day i in., 1989). Należy zauważyć, że częstość występowania guzów w zaawansowanym stadium choroby będąca silną zmienną prognostyczną dotyczy populacji, w której przeprowadzono badania przesiewowe, a nie odsetka zaawansowanych guzów wśród rozpoznanych nowotworów. To drugie określenie jest podmiotem *length bias*, zgodnie z którym wykrycie w czasie badań przesiewowych nowotworów w niższym stadium zaawansowania jest bardziej prawdopodobne, co powoduje sztuczne zawyżenie odsetka mniej zaawansowanych guzów, a z tego powodu również sztucznie obniżony jest odsetek bardziej zaawansowanych nowotworów w populacji, w której przeprowadzono badania.

### 10.1. Wymagania informacyjne

Do oceny programu badań przesiewowych niezbędny jest dostęp do systemów informacyjnych, które pozwalają na monitorowanie doraźnych czynników określonych w powyższej sekwencji zdarzeń. Do informacji tych zaliczamy:

- mechanizmy pozwalające na identyfikację wszystkich przypadków raka gruczołu piersiowego w populacji docelowej;
- szczegółowe informacje dotyczące patologii tych nowotworów;
- środki określające, w jaki sposób wykryto wszystkie przypadki raka w populacji docelowej (np. badania przesiewowe, nowotwory wykryte pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi, itp.)

Ponadto, jeżeli ocena ma mieć istotne znaczenie, to niezbędne są również dane dotyczące:

- odpowiednio dobranej grupy porównywanej nie objętej badaniami przesiewowymi.

### 10.2. Wybór grupy porównywanej

Grupę porównywaną, w stosunku do której prowadzony będzie pomiar efektywności badań przesiewowych można wybrać stosując jeden z poniższych modeli

- wybór kohorty historycznej z okresu przed wprowadzeniem programu badań przesiewowych – wymagany jest dostęp do wiarygodnych danych na temat częstości



występowania chorób oraz danych na temat wskaźników prognostycznych. Problemy, jakie towarzyszą temu modelowi obejmują możliwość zmian częstości występowania choroby oraz zmiany czynników prognostycznych, które miały miejsce w czasie, niezależnie od badań przesiewowych (McCann i in., 1998).

- wybór grupy z sąsiadującego obszaru geograficznego, w której nie są prowadzone badania przesiewowe - należy stworzyć grupę porównywaną z kobiet, które nie zostały zaproszone do udziału w badaniach przesiewowych, które powinny być podobne do grupy zaproszonej do udziału w badaniach przesiewowych we wszystkich elementach za wyjątkiem tego, że nie zostały zaproszone do udziału w badaniach przesiewowych. Jest to możliwe tylko w sytuacji, kiedy program badań przesiewowych jest wprowadzany w sposób nieuporządkowany i wystarczająca liczba przypadków choroby zostanie wykryta w każdej z docelowych grup wiekowych przed wprowadzeniem programu badań przesiewowych. Ten model ma tę przewagę, że pozwala na obserwację grup, w których zagwarantowane jest wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia tych samych czynników mających potencjalny wpływ na rozwój raka gruczołu piersiowego (np. wiek, w którym rozpoczęła się menopauza, stosowanie HTZ/doustnych leków antykoncepcyjnych, itp.) oraz tego samego poziomu dokładności badań klinicznych oraz opieki (np. badanie pachowych węzłów chłonnych oraz rodzaj zabiegu operacyjnego) w obu grupach. Zastosowanie tego modelu pozwala na otrzymanie nieobciążonych błędami danych, które mogą być następnie porównywane.
- porównanie kobiet, które przeszły badania przesiewowe oraz tych, które nie przeszły badań przesiewowych – porównywanie kobiet, które przeszły badania przesiewowe oraz tych, które nie przeszły badań przesiewowych należy unikać, z uwagi na surową ocenę programu badań przesiewowych. Rygorystyczna ocena programu mogłaby polegać na porównaniu całej zaproszonej do badań przesiewowych populacji (grupa ta będzie obejmowała również te osoby, które nie skorzystały z zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych) z podobną, ale nie zaproszoną populacją, aby uniknąć obciążenia selekcji. Obciążenie selekcji jest wysoce prawdopodobne, ponieważ prawdopodobieństwo *a priori*, że ludzie mający większą świadomość zdrowotną, i w związku z tym potencjalnie bardziej zdrowi, będą uczestniczyli w programach badań przesiewowych jest większe.

### 10.3 Źródła danych

Po ustaleniu wymogów informacyjnych wymaganych do oceny programu badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu piersiowego należy rozważyć, jakie źródła informacji i metody są niezbędne do zebrania wymaganych danych. W Polsce informacje na temat występowania nowotworów w danej populacji gromadzone są w regionalnych rejestrach nowotworów, a następnie łączone w jeden ogólnopolski zbiór. Jednakże dostępność oraz jakość danych zgromadzonych w poszczególnych rejestrach różni się w istotny sposób (Wojciechowska i wsp. 2006). W rejestrze nowotworów rejestrowany jest każdy przypadek nowotworu, ponadto rejestr zbiera informacje dotyczące danego przypadku nowotworu aż do śmierci pacjenta.

Rejestr Nowotworów dostarcza też informacji na temat wszystkich przypadków raka gruczołu piersiowego w populacji docelowej dla programu badań przesiewowych. Warto odnotowania jest fakt, że z uwagi na to, że w programie badań przesiewowych określono zarówno górną, jak i dolną granicę wieku grupy docelowej, istotne jest dokładne kontrolowanie przedziału wiekowego. Częstość występowania nowotworów w okresie pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi ma kluczowe znaczenie dla oceny programu badań przesiewowych (Day i in., 1995). Ponadto niezbędna jest obserwacja najstarszej, zaproszonej do udziału w badaniach przesiewowych grupy kobiet przez określony wcześniej okres czasu po ostatniej wizycie przesiewowej, aby upewnić się czy osoby z tej grupy nie zachorują. Należy zauważyć, że badania przesiewowe zapobiegają umieralności w przyszłości, a nie w okresie teraźniejszym, toteż niektóre z korzyści wynikające z badań przesiewowych mogą pojawić się u kobiet, które przekroczyły górną granicę wieku dla badań przesiewowych. Tak więc, z uwagi na dostępność populacyjnych statystycznych danych dotyczących 5-letniego przedziału wiekowego oraz fakt, że analizy epidemiologiczne zazwyczaj dotyczą tych 5-letnich przedziałów wiekowych, dogodnie jest wybranie czterech grup wiekowych 50-54 lat, 55-59 lat, 60-64 lat oraz 65-69 lat, jako grup docelowych objętych monitorowaniem.

Zbieranie danych w rejestrze nowotworów dotyczących wszystkich przypadków w danej populacji w docelowych grupach wiekowych powinno być prowadzone w sposób regularny i obejmować takie informacje jak data rozpoznania, stopień zaawansowania guza, wynik badania patomorfologicznego, stopień klinicznego zaawansowania choroby, stopień złośliwości raka, wielkość zmiany, ocenę węzłów chłonnych, numer tury skriningu, w której rozpoznano nowotwór, datę ostatniej obserwacji, datę zgonu.

Istotne jest, aby przed rozpoczęciem oceniania został sporządzony jasny zestaw definicji, które będą rygorystycznie przestrzegane przez cały okres badania. Zapewni to spójność danych przez cały okres badania. Wśród tych zasad istotne jest ustalenie, który

system klasyfikacji złośliwości raka należy zastosować oraz w jaki sposób interpretować i kodować informacje uzyskane z różnych systemów klasyfikacyjnych; w jaki sposób zostanie ustalony stopień klinicznego zaawansowania raka, jeżeli nie pobrano wycinka węzłów chłonnych; oraz z ilu węzłów należy pobrać wycinki i ile węzłów musi być uznanych za wolne od komórek nowotworowych, aby móc stwierdzić, że w danym przypadku nie doszło do zajęcia węzłów chłonnych. Kompletna baza danych powinna być prowadzona od początku badania, a jeżeli stosuje się badanie kohorty historycznej, należy ustalić ilość lat przed rozpoczęciem badań przesiewowych niezbędnych do uzyskania wiarygodnych informacji podstawowych, dotyczących zagrożenia chorobą w okresie przed wprowadzeniem badań przesiewowych.

#### **10.4. Klasyfikacja przypadków pod względem sposobu wykrycia zmian**

„Błąd wynikający z czasu diagnozy” (ang. *length bias*) jest tendencją, którą obserwuje się w badaniach przesiewowych do wykrywania dodatkowej liczby przypadków nowotworów, które przez dłuższy okres czasu były w przedklinicznej fazie wykrywalnej (okres wczesnej diagnozy – rys. 3), którą określa się jako okres czasu, kiedy zmiany nowotworowe można wykryć przy pomocy badań przesiewowych, a jednocześnie zmiany te nie manifestują się klinicznie. Długi czas trwania tej fazy może świadczyć o tym, że wzrost takiego nowotworu trwa relatywnie długo, dlatego też rokowane jest dobre. Wpływ *length bias* jest najbardziej widoczny w powszechnych badaniach przesiewowych, ponieważ wydaje się, że dla zmian nowotworowych, których okres przedklinicznej fazy wykrywalnej (okres wczesnej diagnozy) jest bardzo długi, wystarczy tylko jedno badanie przesiewowe, aby wykryć taką zmianę. Aby zniwelować wpływ *length bias*, wszystkie przypadki nowotworów wykrywane w okresie bezpośrednio po pierwszej wizycie przesiewowej i w okresie bezpośrednio po drugiej wizycie przesiewowej są grupowane razem i porównywane do grupy, która nie otrzymała zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych. Ta grupa nowotworów jest określana jako grupa nieobciążona błędami (Duffy i in., 1991). A zatem grupa nieobciążona błędami obejmuje nowotwory, które zostały wykryte jako nowotwory pojawiające się w okresach pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi po pierwszej wizycie przesiewowej, a także nowotwory, które wykryto u kobiet zaproszonych do udziału w badaniach przesiewowych, które nie skorzystały z tego zaproszenia oraz te nowotwory, które zostały wykryte w czasie drugiej wizycie przesiewowej. Należy zwrócić uwagę, że osoby, które nie skorzystały z zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych zostały włączone do jednej grupy wraz z kobietami, które wzięły udział w badaniach przesiewowych, ponieważ porównujemy nowotwory wykryte w całej populacji kobiet zaproszonych do udziału w badaniach przesiewowych w

porównaniu do nowotworów wykrytych w populacji kobiet, które nie otrzymały takiego zaproszenia.

Można wyróżnić następujące typy nowotworów wykrywanych u kobiet w docelowej grupie wiekowej:

- Nowotwory wykryte przy pomocy badań przesiewowych (ang. *screen detected*). Są to nowotwory wykryte w rezultacie pozytywnego wyniku badań przesiewowych.
- Nowotwory wykryte w okresie pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi (ang. *interval cancer*). Nowotwory wykryte u kobiet z negatywnym wynikiem poprzedniego badania przesiewowego, zanim nadszedł termin kolejnego badania przesiewowego.
- Nowotwory wykryte u osób, które nie skorzystały z zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych (ang. *non-attender*). Ten typ nowotworu jest wykrywany u kobiet, które zostały zaproszone, ale nigdy nie skorzystały z zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych. W tej grupie osób znajdują się zarówno kobiety, do których nie dotarło zaproszenie, np. z powodu zmiany miejsca zamieszkania, a także te osoby, które nie chciały brać udziału w programie. Niektórzy autorzy uważają, że ta grupa osób powinna stanowić odrębną kategorię.
- Nowotwory wykryte u osób, które nie postępowały zgodnie z zasadami badań przesiewowych (ang. *lapsed attender*). Ten rodzaj nowotworu jest wykrywany u kobiet, które rozpoczęły udział w programie badań przesiewowych, ale nie skorzystały z kolejnych zaproszeń. Do tej grupy można również zaliczyć kobiety, które uczestniczyły w programie, ale obecnie przekroczyły górną granicę wieku uczestnictwa w programie. Być może należałoby oddzielić tę grupę kobiet od tych, które otrzymały kolejne zaproszenie, ale zdecydowały się nie uczestniczyć w programie. Należy zauważyć, że grupa ta została oddzielona od opisaną wyżej grupy kobiet, które nigdy nie przyjęły zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych.
- Nowotwory wykryte przed wysłaniem zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych (ang. *pre-invitation*). Nowotwory wykryte u kobiet, zanim otrzymały one zaproszenie do udziału w badaniach przesiewowych.
- Nowotwory wykryte u kobiet będących poza przedziałem wiekowym dla przeprowadzania badań przesiewowych (ang. *outside age range*). Nowotwory wykryte u kobiet, które przekroczyły górną granicę wieku wysyłania zaproszeń, ale w dalszym ciągu znajdują się w obrębie zakresu wieku danego badania, w czasie, kiedy program badań przesiewowych był wprowadzany w miejscu ich.
- Nowotwory wykryte u osób, które nie zostały zaproszone do udziału w badaniach przesiewowych (ang. *never invited*). Nowotwory, które rozpoznano u kobiet, które nigdy nie otrzymały zaproszenia do udziału w badaniach przesiewowych.

Klasyfikowanie pacjentów do powyższych kategorii wymaga wiedzy na temat historii zaproszenia do badań. W przypadku programu badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu piersiowego, informację tę można uzyskać z centrum badań przesiewowych (centralnego lub wojewódzkich ośrodków koordynujących). Przy pomocy analizy komputerowej danych zarejestrowanych przypadków raka oraz danych wszystkich kobiet zaproszonych do udziału w badaniach przesiewowych możliwe jest przypisanie poszczególnych przypadków do jednej w siedmiu opisanych wyżej kategorii. Jeżeli proces dopasowywania przypadków określimy jako nużący, to przypisanie danego przypadku do jednej z opisanych wyżej kategorii jest jeszcze bardziej mozolny. Dla każdego przypadku klasyfikacja powinna być określana przez analizę danych dotyczących zaproszeń na badania przesiewowe oraz punktów końcowych w przypadku otrzymania zaproszenia lub braku zaproszenia, w przypadku uczestniczenia lub nieuczestniczenia w badaniach przesiewowych oraz w przypadku rozpoznania lub braku rozpoznania raka w badaniach przesiewowych. Dzięki porównaniu tych danych z danymi zawartymi w rejestrze nowotworów wszystkie przypadki nowotworów można przypisać do jednej z opisanych wyżej kategorii. Pozytywne wyniki dopasowania powinny być przechowywane jako baza danych, najlepiej korzystając z rejestru nowotworów jako bazy danych podstawowych, dodając dodatkowe pola w zależności od struktury bazy rejestru nowotworów oraz plików zawierających dane na temat badań przesiewowych.

Dane dotyczące badań przesiewowych powinny obejmować kod identyfikacyjny centrum badań przesiewowych, które wysłało zaproszenie, datę wystosowanego zaproszenia lub wizyty przesiewowej, numer stosownej wizyty przesiewowej (pierwsza wizyta, druga, trzecia, itp.), a także numer zaproszenia (w przypadku, kiedy kobieta nie skorzystała z pierwszego zaproszenia, ale skorzystała z drugiego zaproszenia), kod referencyjny stosownej wizyty przesiewowej (pierwsza wizyta przesiewowa, rutynowa ponowna wizyta przesiewowa, pacjent sam zgłaszający się na wizytę przesiewową, wczesna ponowna wizyta przesiewowa) oraz rezultat wizyty przesiewowej (brak zgłoszenia osoby na wizytę przesiewową, wykrycie zmian nowotworowych, prawidłowy wynik badań przesiewowych, normalna kolejna ocena, wcześniejsze wezwanie na wizytę, itp.).

## **10.5 Zagadnienia, które należy wziąć pod uwagę w czasie klasyfikowania przypadków nowotworów**

Zazwyczaj dopasowanie przypadku w rejestrze nowotworów do wykrytego w badaniach przesiewowych nowotworu jest proste, ponieważ centra badań przesiewowych (wojewódzkie ośrodki koordynujące) w większości przypadków posiadają wystarczającą ilość

danych. W przypadku osób, które nie skorzystały z zaproszenia dopasowanie danych nie jest już jednak tak proste. Znaczna grupa osób nie skorzystała z zaproszenia, ponieważ już przechodziła badania z powodu zmian w obrębie gruczołu piersiowego lub osoby te znajdowały się w okresie obserwacji po wcześniejszym wykryciu raka gruczołu piersiowego.

Inne problemy w populacyjnych programach badań przesiewowych mogą czasem być związane z protokołem przechowywania danych dotyczących badań przesiewowych w systemach komputerowych. System komputerowy badań przesiewowych, w którym gromadzone są dane, jest zazwyczaj oparty na informacji o dacie wizyty przesiewowej niż na danych osobowych pacjenta. Swoiste problemy dotyczą także wykrycia nowotworu w okresie pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi. Na początku należy określić dokładną definicję nowotworu wykrytego w okresie pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi. Nowotwór wykryty w okresie pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi, to nowotwór, który został wykryty u kobiety z negatywnym wynikiem badania przesiewowego zanim nadszedł czas kolejnej wizyty przesiewowej. Kiedy należy przeprowadzić kolejną wizytę przesiewową? Oczywiście wydaje się odpowiedź, że po okresie równym przerwie pomiędzy kolejnymi wizytami. Jednak pomimo że ustalona jest taktyka prowadzenia programu badań przesiewowych, która określa jak często należy przeprowadzać kolejne badania przesiewowe kobiet, to centra badań przesiewowych nie muszą ściśle przestrzegać tej taktyki, a w związku z tym można obserwować wcześniejsze przeprowadzanie wizyt przesiewowych lub pewne opóźnienia (Faux i in., 1997).

Częstość występowania nowotworu wykrytego w okresie pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi wzrasta wraz z czasem, który upłynął od negatywnego wyniku badania przesiewowego, a jeżeli kolejne badanie przesiewowe zostanie przeprowadzone wcześniej, to ryzyko dla określonego przedziału czasowego dla nowotworu wykrytego w okresie pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi będzie niższe, niż gdyby zastosowano ustalone wcześniej przerwy pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi, dlatego też uzyskane wyniki skuteczności ustalonego wcześniej schematu badań przesiewowych nie będą prawdziwe.

Z drugiej strony poślizg w badaniach pojawia się, kiedy w wyniku problemów związanych z zasobami lub problemów organizacyjnych zaproszenie na kolejne badanie przesiewowe zostało wysłane później niż wynika to ze schematu badań. Może to znaczyć, że w niektórych przypadkach objawy choroby mogą pojawić się u kobiet po terminie badania, które powinno odbyć się wg ustalonego wcześniej schematu wizyt przesiewowych, oraz po wcześniejszym negatywnym wyniku badania przesiewowego, ale przed obecnie obowiązującą datą wizyty przesiewowej. W tej sytuacji, jeżeli stosowany jest docelowy schemat przerw pomiędzy kolejnymi wizytami przesiewowymi, to taki przypadek nie będzie brany pod uwagę w obliczeniach statystycznych (nie mieści się w żadnej z opisanych wyżej kategorii). Częstość

występowania raka w okresie pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi nie będzie w takim przypadku prawdziwym odbiciem działalności centrum badań przesiewowych, a słabość centrum badań przesiewowych ujdzie uwadze obserwatorów. Z tego powodu niektórzy rozważają stosowanie średnich przedziałów przerw pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi dla każdego centrum badań przesiewowych jako odpowiedniego okresu czasu obserwacji. Niemniej jednak oznacza to, że średni czas pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi może być istotnie różny dla różnych ośrodków i może to być źródłem problemów w zależności od tego, jakie pytania dotyczące badań zostaną postawione. Przechowywanie danych dotyczących zaproszeń na badania przesiewowe oraz dotyczących rozpoznania pozwala na obliczenie przedziałów czasowych pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi. Do wyboru tylko bieżących przypadków można zastosować połączenie wymaganych przedziałów czasowych pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi oraz trybu wykrywania nowotworu w okresie pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi, a reszta przypadków może zostać w odpowiedni sposób zakwalifikowana do odpowiedniej grupy. Zaleca się także zachowywanie informacji o każdym przypadku nowotworu oraz upewnienie się w najlepszy z możliwych sposobów, kiedy w każdym z przypadków uzyskano negatywny wynik badania przesiewowego. Dodatkowo do identyfikacji przypadków raka wykrywanego w okresie pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi można użyć dopasowywania komputerowego przy pomocy danych z rejestru nowotworów, a kolejne przypadki mogą być zidentyfikowane przez ośrodki badań przesiewowych. Ten rodzaj postępowania może uchronić przed pojawieniem się błędów i zapewnić najlepszy z możliwych sposobów postępowania w każdym z przypadków.

Należy podkreślić, jak istotne jest dokładne określenie nowotworów wykrywanych w okresie pomiędzy kolejnymi turami badania przesiewowego. Niskiej jakości rejestracja lub identyfikacja przypadków nowotworu będzie prowadziła do niedoszacowania częstości występowania raka wykrywanego w okresie pomiędzy kolejnymi turami badania przesiewowego, a co za tym idzie do przeceniania jakości i sposobu prowadzenia badań przesiewowych. Doskonała rejestracja przypadków raka oraz dokładne łączenie poszczególnych zapisów są w związku z tym niezbędnymi składowymi procesy oceny.

Jednym z problemów klasyfikacji nowotworów jest fakt, że różne organizacje (np. rejestr nowotworów i centra badań przesiewowych) mogą stosować różne definicje nowotworów. Rejestr nowotworów rejestruje tylko nowotwory pierwotne. Stosowane są wyraźne zasady przy podejmowaniu decyzji, czy dana zmiana jest pierwotna, czy też jest nawrotem choroby (UICC 1978, 1987, 1997; Ainsworth i in., 1993). Nowotwory umiejscowione po obu stronach ciała oraz zmiany nowotworowe po jednej stronie ciała w wielu narządach stanowią dalsze problemy w tym zakresie. Kolejne problemy dotyczą postępowania w

przypadku raka mikroinwazyjnego, który jest zaliczany przez program badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu piersiowego do zmian nieinwazyjnych, ale rejestr nowotworów zalicza takie zmiany do zmian inwazyjnych. Zagadnienie to być może brzmi trywialnie, ale wymaga rygorystycznego i konsekwentnego postępowania. Zastosowanie ścisłych wskazówek rejestru nowotworów jest zazwyczaj najlepszym wyjściem, ponieważ tylko dane z rejestru nowotworów mogą być źródłem informacji o zachorowaniu, gdy danego przypadku nie można zaliczyć do grupy nowotworów wykrytych dzięki badaniom przesiewowym, ani też do grupy nowotworów wykrytych w okresie pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi. Ponadto grupa porównawcza (początek badania) została określona na podstawie danych z rejestru nowotworów, dlatego też reguły rejestru nowotworów powinny być zastosowane do określenia grupy badanej, a porównywanie grupy badanej z grupą zdefiniowaną w inny sposób nie dałoby wiarygodnych wyników. Problemy mogą się pojawić, kiedy dane dotyczące nowotworu wykrytego w okresie pomiędzy kolejnymi turami badania przesiewowego lub dotyczące raka wykrytego dzięki badaniom przesiewowym są porównywane z innymi regionami/programami, w których zastosowano inne kryteria klasyfikacyjne.

## **10.6 Wnioski**

Ocena programu badań przesiewowych nie powinna być przeprowadzona przez osoby niepotrafiące podejmować trudnych decyzji. Powinna być wykonywana rygorystycznie, ze szczególnym naciskiem na wszelkie szczegóły, a protokół opisujący poszczególne etapy postępowania musi być bardzo precyzyjny. Analiza obejmuje zebranie dużej ilości informacji dotyczących zarówno populacji badanej, oraz odpowiednio dobranej grupy porównywanej. Należy sprawdzić, czy wszystkie źródła danych są dokładne i kompletne, ponieważ błędy, np. wynikające z błędnego zakodowania danych, są wykrywane w najmniej prawdopodobnych miejscach. Źródła błędów systematycznych oraz niedokładności mogą dotyczyć każdego miejsca. Solidnie przeprowadzona ocena badań daje pewność, że dzięki programowi badań przesiewowych osiągnięte zostaną wszystkie założone korzyści dotyczące zachorowalności i umieralności lub zidentyfikowane zostaną obszary, które wymagają zmian, także te czynności wykonywane przez personel wykonujący badania przesiewowe wymagające poprawy w ich wykonywaniu.



## Piśmiennictwo:

- Ainsworth, A., Gravestock, S., Linklater, L. and Page, M. (1993). *Information and Training Manual for Cancer Registration in England and Wales*. UKACR, London.
- Atkin, W.S., Hart, A., Edwards, R., McIntyre, P., Aubrey, R., Wardle, J., Sutton, S., Cuzick, J. and Northover, J.M.A. (1998). Uptake, yield of neoplasia, and adverse effects on flexible sigmoidoscopy screening. *Gut*, 42, 560-5.
- Berry, D.R., Clarke, R., Hardcastle, J.D. and Vellacott, K.D. (1997). Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *British Journal of Surgery*, 84, 1274-6.
- Bjorge T, Gunbjorud AB, Langmark F, Skare GB, Thoresen SO. Cervical mass screening in Norway, 510,000 smears a year.: *Cancer Detect Prev*. 1994;18(6):463-70
- Blanks, R.G., Moss, S.M. & Wallis, M.G. (2001) Monitoring and evaluating the UK National Health Service Breast Screening Programme: Evaluating the variation in radiological performance between individual programmes using PPV-referral diagrams. *J. Med. Screen.*, 8, 24-28
- Bosch, F.X., Manos, M.M., Munoz, N., Sherman, M., Jansen, A.M., Peto, J. *etal.* (1995). Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group [see comments]. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 796-802.
- Boyes, D.A., Morrison, B., Knox, E.G. *et al.* (1982). A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clin. Invest. Med.*, 5, 1-29.
- Buffil, J.A. (1991). Colorectal cancer, evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann. Intern. Med.*, 114, 431-2.
- Burk, R.D., Ho, G.Y., Beardsley, L., Lempa, M., Peters, M. and Bierman, R. (1996). Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J. Infect. Dis.*, 174, 679-89.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5
- Day, N.E., McCann, J., Camilleri-Ferrante, C.C., Britton, P., Hurst, G., Cush, S. and Duffy, S. (1995). Monitoring interval cancers in breast screening programmes: the East Anglian experience. *J. Med. Screening*, 2, 180-5.
- Day, N.E. (1985). Estimating the sensitivity of a screening test. *J. Epidemiol. Commun. Health*, 39, 364-6.
- Day, N.E., Williams, D.D.R. and Khaw, K. (1989). Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system. *British Journal of Cancer*, 59, 954-8.
- de Koning, H.J., van Ineveld, B.M., van Oortmarssen, G.J., de Haes, J.C., Collette, H.J., Hendriks, J.H. and van der Maas, P.J. (1991). Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int. J. Cancer*, 49, 531-7.

- Duffy, S.W., Tabar, L., Fagerberg, G. *et al.* (1991). Breast screening, prognostic factors and survival: results from the Swedish two-county study. *Br. J. Cancer*, 64, 1133-8.
- Faux, A.M., Richardson, D.C., Lawrence, G.M., Wheaton, M.E. and Wallis, M.G. (1997). Interval breast cancers in the NHS Breast Screening Programme: does the current definition exclude too many? *J. Med. Screening*, 4, 169-73.
- Gibson, L., Spiegelhalter, D.J., Camilleri-Ferrante, C. and Day, N.E. (1997). Trends in cervical cancer incidence in East Anglia from 1971 to 1993. *J. Med. Screening*, 4, 44-8.
- Gyrd-Hansen, D., Sogaard, J. and Kronborg, O. (1997). Analysis of screening data: colorectal cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 26, 1172-81.
- Hakama, M. (1982). Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Magnus, K. (ed.) *Trends in Cancer Incidence. Causes and Practical Implications*. Hemisphere, Washington. pp. 279-92.
- Hakama, M. and Louhivuori, K. (1988). A screening programme for cervical cancer that worked. *Cancer Surveys*, 7, 403-16.
- Hardcastle, J.D., Chamberlain, J.O., Robison, M.H. *et al.* (1996). Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 348, 1472-7.
- Jonsson, H., Nystrom, L, Tornberg, S. & Lenner, P. (2001) Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: Effects on mortality from breast cancer. *J. Med. Screen.*, 8, 152-160
- Koopmanschap, M.A., van Oortmarssen, G.J., van Agt, H.M., van Ballegooijen, M., Habbema, J.D. and Lubbe, K.T. (1990). Cervical-cancer screening: attendance and cost-effectiveness. *Int. J. Cancer*, 45, 410-15.
- Koscielny, S., Tubiana, M., Lê, M.G., Valleron, A.-J., Mouriesse, H., Contesso, G. *et al.* (1984). Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br. J. Cancer*, 49, 709-15.
- Kronborg, O., Fenger, C, Olsen, J., Jørgensen, O.D. and Søndergaard, O. (1996). Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*, 348, 1467-71.
- Lacour, J., Juret, P. and Sarrazin, D. (1968). Protocole schématique de traitement des cancers du sein à l'Institut Gustave Roussy. *Rev. Prat. (Paris)*, 18, 3595.
- Launoy, G., Duffy, S.W., Prévost, T.C. and Bouvier, V. (1998). Dépistage des cancers. Sensibilité du test et sensibilité du programme de dépistage. *Rev. Epidemiol. Santé Publi*, 46, 420-6.
- Lynge, E. and Poll, P. (1986). Incidence of cervical cancer following negative smear: a cohort study from Maribo County, Denmark. *Am. J. Epidemiol.*, 124, 345-52.
- Mandel, J.S., Bond, J.H., Church, T.R., Snover, D.C, Bradley, M., Schuman, L.M. and Ederer, F. (1993). Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *New England Journal of Medicine*, 328, 1365-71.
- McCann, J., Stockton, D. and Day, N.E. (1998). Breast cancer in East Anglia: the impact of the breast screening programme on stage at diagnosis. *J. Med. Screening*, 5, 42-8.
- Morrison, A.S. (1992) *Screening in Chronic Disease*, 2nd Ed., New York: Oxford University Press, pp. 24, 33-35

- Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85
- Organizing Committee and Collaborators, Falun Meeting (1996). Breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. *International Journal of Cancer*, 68, 693-9.
- Ostor, A.G. (1993). Natural history of cervical intrepithelial neoplasia - a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 12, 186-92.
- Otten, J.D., van Dijck, J.A., Peer, P.G., Straatman, H., Verbeek, A.L., Mravunac, M., Hendriks, J.H. and Holland, R. (1996). Long term breast cancer screening in Nijmegen, the Netherlands: the nine rounds from 1975-92. *J. Epidemiol. Community Health*, 50, 353-8.
- Parkin, D.M., Kramarova, E., Draper, G.J., Masuyer, E., Michaelis, J., Neglia, J., Qureshi, S. and Stiller, C.A. (eds) (1998). *International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II*. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Quinn, M. and Allen, E. (1995). Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. *Brit. Med. J.*, 311, 1391-5.
- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006;355:1863-72.
- Rosenberg, R.D., Yankaskas, B.C., Hunt, W.C., Ballard-Barbash, R., Urban, N., Ernster, V.L., Kerlikowske, K., Geller, B., Carney, P.A. & Taplin, S. (2000) Effect of variations in operational definitions on performance estimates for screening mammography. *Acad. Radiol.*, 7, 1058-1068
- Sasieni, P.D., Cuzick, J. and Lynch-Farmery, E. (1996). Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br. J. Cancer*, 73, 1001-5.
- Stenkvist, B., Bergstrom, R., Eklund, G. et al. (1984). Papanicolaou smear screening and cervic cancer. What can you expect? *JAMA*, 252, 1423-6.
- Tabar, L, Chen, H.H., Fagerberg, G., Duffy, S.W. & Smith, T.C. (1997) Recent results from the Swedish two-county trial: The effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 22, 43-47
- Tabar, L., Fagerberg, G., Duffy, S.W., Day, N.E., Gad, A. and Grontoft, O. (1992). Update of the Swedish Two-County program of mammographic screening for breast cancer. *Radiologic Clinic: of North America*, 30, 187-210.
- Tabar, L., Gad, A., Holmberg, L.H. et al. (1985). Reduction in breast cancer mortality by mass screening with mammography: first results of a randomised trial in two Swedish counties. *Lancet*, I, 829-32.
- UICC (1978, 1987, 1997). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 3rd, 4th. 5th Edn. Springer-Verlag, New York.
- UICC (1987). *TNM Classification of Malignant Tumours*. International Union Against Cancer, Geneva.
- van Ballegooijen, M., Akker, M.E. van den, Warmerdam, P.G., Meijer, C.J.L.M., Walboomers, J.M.M. and Habbema, J.D.F. (1997). Present evidence on the value of HPV testing for

- cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *Br. J. Cancer*, 76, 651-7.
- van Oortmarsen, G.J. and Habbema, J.D. (1995). Duration of preclinical cervical cancer a reduction in incidence of invasive cancer following negative Pap smears. *Int. J. Epidemiol.*, 1 300-7.
- Verne, J.E., Aubrey, R., Love, S.B., Talbot, I.C and Northover, J.M. (1998). Population based randomised study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ*, 317, 182-5.
- Wilson, J.M.G. and Junger, G. (1968). Principles and Practice of Screening for Disease. World Health Organisation, Geneva.
- Wojciechowska U. (2005) Współzależność między wykształceniem a umieralnością na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1994-1996. Rozprawa doktorska, Centrum Onkologii - Instytut
- Zelen, M. and Feinleib, M. (1969). On the theory of screening for chronic diseases. *Biometrika*, 56, 601-14.

ISBN 83-88681-45-1 EAN 9788388681455