

Ocena realnych korzyści ze skringu raka piersi

Donald R. Lannin, MD, Charles J. Lockwood, MD

Wkrótce po publikacji najnowszych zaleceń US Preventive Services Task Force (USPSTF) w listopadzie 2009 roku dotyczących skringu raka piersi pojawiły się głosy sprzeciwu ze strony licznych grup medycznych i konsumenckich. Nowe wytyczne uchylają zalecenia rutynowych badań mammograficznych u kobiet 40-letnich z grupy średniego ryzyka, rekomendują natomiast wykonywanie mammografii w odstępach 2-letnich u kobiet w wieku 50-74 lat.¹ Trwające dyskusje trafiają na nagłówki gazet i nie pierwszy raz debatuje się nad użytecznością przesiewowej mammografii.

Dlaczego uzgodnienie najlepszej metody skringu raka piersi jest tak trudne?

W Stanach Zjednoczonych blisko 70% przypadków raka piersi wykrywanych jest w rutynowej mammografii, natomiast większość pozostałych przypadków podczas samobadania piersi przez pacjentkę lub lekarskiego badania palpacyjnego. Dane pochodzące z rejestrów wskazują, że zmiany stwierdzone w mammografii są mniejsze niż guzy wykryte w badaniu przedmiotowym, co jest lepszym czynnikiem rokowniczym dla przeżywalności. Skoro w tej kwestii panuje ogólna zgoda, to czy nie jest ona wystarczającym dowodem korzyści wynikających z mammografii? Niestety nie jest.

Dr Lannin, professor of surgery w Yale University School of Medicine, executive director w Yale-New Haven Breast Center, New Haven, Connecticut. Dr Lockwood, editor in chief Contemporary OB/GYN, Anita O'Keefe Young Professor, chair, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

Wiele błędnych opinii przecenia pozorne korzyści z diagnostyki mammograficznej. Jedną z nich dotyczy faktu, że życie pacjentki wydłuży się o 5 lat, jeśli za pomocą mammografii wykryje się guz na około 5 lat wcześniej niż jest to możliwe w badaniu przedmiotowym, mimo że wcześniejsze wykrycie nie powoduje poprawy naturalnego przebiegu choroby nowotworowej.

Druga z nich dotyczy stanowiska, że badanie mammograficzne daje większe prawdopodobieństwo wykrycia nowotworów rosnących wolno niż rozwijających się szybko, które mogą się ujawniać w okresach między badaniami. Oba poglądy sztucznie zawyżają wskaźnik wyleczeń i przeżycia w przypadku nowotworów wykrytych za pomocą mammografii. Istnieje olbrzymia różnorodność raków piersi, z których przeważającą większość charakteryzuje powolny wzrost i niewielkie zmiany w ciągu 5 lat. W rezultacie te błędne opinie tworzą wrażenie znaczącej rzekomej skuteczności mammografii w wykrywaniu raka.

Zmiana wspomnianych tendencji jest możliwa jedynie po przeprowadzeniu szeroko zakrojonych badań populacyjnych, w których wyznacznikiem nie będzie liczba chorych na raka, ale raczej liczba zdrowych kobiet. Tego rodzaju badania są niezwykle trudne i dotychczas przeprowadzono ich tylko 8: jedno w latach 60. XX wieku w Stanach Zjednoczonych oraz siedem w latach 70. w Szwecji. Mimo ograniczeń wyniki tych badań są dość spójne. Skringing mammograficzny w istocie skutkuje znaczącym zmniejszeniem śmiertelności z powodu raka piersi, jednak korzyści są ograniczone. Przesiewowa mammografia wiąże się z blisko 30% obniżeniem śmiertelności

ści kobiet w wieku 50-74 lat oraz 15% kobiet w wieku 39-49 lat.^{2,3}

Dlaczego korzyści płynące ze skringu mammograficznego są tak ograniczone?

Zarówno lekarze, jak i pacjentki są skłonni przeceniać korzyści płynące ze skringu mammograficznego. Od 1990 roku śmiertelność z powodu raka piersi w Stanach Zjednoczonych zmniejszyła się o około 30%, a opracowania statystyczne wskazują, że blisko połowa zależała od badań przesiewowych, zaś druga połowa od postępowania w terapii adiuwantowej.⁴ Co więcej, niedawno przeprowadzone badanie wykazało, że po 25 latach skringowej mammografii znacząco wzrosła liczba wykrytych wczesnych postaci raka, ale częstość miejscowej i uogólnionej postaci choroby nowotworowej nie zmalała proporcjonalnie.⁵ Dlatego też wydaje się, że krzywa korzyści ze skringu mammograficznego utrzymuje się na stałym 25-30% poziomie, jeśli chodzi o zmniejszanie śmiertelności. Dlaczego tak się dzieje?

Mammografia przesiewowa wykrywa 4 kategorie raka:

1. Niebolesne, wolno rosnące guzy, przebiegające bezobjawowo w czasie życia pacjentki.
2. Guzy wolno rosnące, które mogą się ostatecznie klinicznie ujawnić w późniejszym czasie, jednak wciąż są wyleczalne.
3. Guzy wyleczalne w chwili wykrycia w mammografii, które jednak staną się nieuleczalne w chwili osiągnięcia rozmiarów pozwalających na wykrycie w badaniu przedmiotowym.
4. Guzy szybko rosnące, nieuleczalne nawet w chwili wykrycia w mammografii przesiewowej.

Skrining mammograficzny jest pomocny jedynie w przypadku raków zaliczanych do trzeciej kategorii. Zatem wskaźnik korzyści zależy od liczby wszystkich raków należących do tej grupy, co z kolei zależy od charakterystyki biologicznej nowotworu. Szacunki wskazują, że około 5-10% wszystkich wykrywanych obecnie raków należy właśnie do trzeciej grupy. Oznacza to, że efektywność mammografii skringowej zależy od biologii guza, a nie od jej czułości. Można zatem założyć, że rozwój technologiczny mammografii lub dołączenie ultrasonografii czy rezonansu magnetycznego (MR) do skringu wpłyną korzystnie, jeśli w ogóle, jedynie w niewielkim stopniu na zmniejszenie śmiertelności dzięki prowadzeniu skringu.

Skrining ultrasonograficzny i MR jeszcze bardziej zniekształcają obraz. Chociaż skring mammograficzny w niewielkim stopniu zmniejsza śmiertelność, to korzyści z jego stosowania zostały udokumentowane w grupie kobiet w wieku 39-74 lat. Nie przedstawiono jednak dotychczas żadnych dowodów o dalszej redukcji śmiertelności z powodu raka piersi w wyniku stosowania skringu łączącego ultrasonografię i MR. Zmieniając rekomendacje w sprawie mammografii, US Preventive Services Task Force powołało się na liczne fałszywie dodatnie wyniki badań diagnostycznych skutkujące dodatkowym obrazowaniem i biopsjami. Fałszywie dodatni skring ultrasonograficzny lub MR oraz zbędne biopsje są wielokrotnie częstsze niż w przypadku mammografii. Co więcej, jedyny dowód wskazujący na korzyści płynące z wykorzystania tych technik to większa wykrywalność niektórych typów raka.⁶ Najważniejszym celem skringu jest jednak zmniejszenie śmiertelności, a nie zwiększenie liczby wykrytych raków.

Przykładem może być autentyczny przypadek pacjentki poddanej wielokrotnie powtarzanej diagnostyce. W badaniu mammograficznym wykonanym przed 2 laty uwidoczniono obraz gęstego utkania piersi. W następstwie mammografii wykonano skringową ultrasonografię i MR, które uwidoczniły 5 podejrzanych obszarów w obu pier-

siach. Pobrano 5 biopciatów ze zmian, ale wszystkie próbki okazały się zmianami łagodnymi. W obawie o pozostałą tkankę piersi pacjentkę poddawano dodatkowym badaniom ultrasonograficznym i MR co 6 miesięcy przez następne 2 lata, co skutkowało kilkoma kolejnymi biopsjami z wynikiem zmian łagodnych. Po ostatnim badaniu rezonansem magnetycznym zdecydowano o kolejnej biopsji, w której rozpoznano raka przewodowego *in situ* w I stopniu złośliwości histologicznej. Z powodu obaw powstałych w przebiegu powtarzanych badań diagnostycznych pacjentka podjęła ostatecznie decyzję o obustronnej amputacji piersi. Radiolog diagnozujący pacjentkę uznał tak wczesne wykrycie raka za duży sukces i mimo znikomych wskazań do tak rozbudowanego nadzoru był przekonany o jego zasadności. Zdania są jednak podzielone.

Czy rekomendacje dla pacjentek powinny się zmienić?

Przed publikacją najnowszych wytycznych US Preventive Services Task Force przeanalizowało uaktualnione dane dotyczące skringu raka piersi,⁵ rozszerzając raport o wyniki pochodzące z poprzedniego badania w 2002 roku.⁶ Tylko jedna nowa publikacja⁷ i jedna uaktualniona⁸ dotyczyły wieku kobiet, w którym należy rozpocząć skring mammograficzny. Wyniki obu badań wskazały na nieznacznie większy, niż wykazany we wcześniejszych badaniach, korzystny wpływ skringu w grupie kobiet 40-letnich, identyfikując ryzyko wystąpienia raka piersi na poziomie odpowiednio 0,83 i 0,69. Połączone ryzyko względne przedstawione we wszystkich 8 badaniach utrzymuje się na poziomie 0,85 w przypadku kobiet po 40 roku życia. Zauważmy, że te dane nie odbiegają od wyników poprzednich badań i zdecydowanie nie wskazują na mniej korzystny wpływ skringu niż wcześniej uważano.

Obecnie szacuje się, że aby uchronić przed rakiem jedną kobietę, należy podać 10-letniemu skringowemu 1904 kobiety po 40, 1339 kobiet po 50 oraz 377 kobiet po 60 roku życia. Dlatego też decyzyja, w jakim wieku należy rozpocząć

skring, jest znaczącą kwestią, a nie jedynie problemem naukowym. Rozpoczęcie corocznej mammografii skringowej w wieku 40 lat jest powszechnie akceptowane przez pacjentki i lekarzy, a liczba wyników fałszywie dodatnich i diagnostycznych procedur uzupełniających wynikających z tej opcji postępowania wydaje się akceptowalna. Być może powinniśmy wzorować się na powtórkach niczym z transmisji meczu piłkarskiego i nie zmieniać pierwotnie podjętej decyzji dopóty, dopóki nie ma niezaprzeczalnych dowodów na nieprawidłowość danego orzeczenia.

Być może nadszedł odpowiedni moment na zrozumienie przez lekarzy i pacjentki ograniczeń skringu raka piersi. Wiadomo, że nawet bardzo częste badania kontrolne nie zapobiegą większości zgonów z powodu raka, a częściej nie zawsze oznacza lepiej. Chociaż ryzyko związane z mammografią jest powszechnie akceptowane, to użyteczność ultrasonografii i rezonansu magnetycznego w skringu jest znacznie mniejsza, a wyniki fałszywie dodatnie częstsze. Obecnie rezonans magnetyczny i ultrasonografia mogą być zalecane jedynie pacjentkom z grupy wyjątkowo dużego ryzyka.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 2, February 2010, p. 8. Toward a realistic appraisal of the benefit of breast cancer screening

PIŚMIENICTWO

1. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):716-726.
2. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; US Preventive Service Task Force. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):727-737.
3. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 part 1):347-360.
4. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784-1792.
5. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA.* 2009;302(15):1685-1692.
6. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008;299(18):2151-2163.
7. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years" follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9552):2053-2060.
8. Bjurstram N, Björnelid L, Warwick J, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer.* 2003;97(10):2387-2396.