

PRESEJANJE KOT DEL NACIONALNEGA PROGRAMA ZA NADZOROVANJE RAKA DOJK, MATERNIČNEGA VRATU IN JAJČNIKOV

Maja Primic Žakelj

Uvod

Podobno kot drugje po svetu se tudi v Sloveniji zbolevnost in umrljivost za rakom še povečujeta. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) si že od l. 1977 v okviru politike "zdravja za vse" prizadeva tudi za to, da bi se zmanjšali zbolevnost in umrljivost za rakom. Evropske države članice so regionalno strategijo politike zdravja začrtale že l. 1980, l. 1984 pa so oblikovale 38 ciljev, ki bi jih morali izpolniti, če bi želeli doseči končni namen. Regionalni urad za Evropo pri SZO je na svoji 41. seji l. 1991 sprejel izpopolnjene cilje te politike, ki jih predlaga tudi slovenski Plan zdravstvenega varstva Republike Slovenije do leta 2000. Deseti cilj tega načrta je zmanjšati umrljivost za rakom do 65. leta starosti za najmanj 15 % in izboljšati kakovost življenja bolnikov z rakom. Ne glede na rok - l. 2000 smo res zamudili - je tak cilj dosegljiv le z uzakonjenim nacionalnim programom za nadzorovanje raka. Tak program naj bi zagotovil, da bi bila sredstva, namenjena boju proti raku, uravnoteženo porazdeljena vsem trem osnovnim področjem nadzorovanja raka: primarni, sekundarni in terciarni preventivi - za njihovo osnovno delo, raziskovanje, izobraževanje strokovnjakov in za osveščanje javnosti. Za sedaj je večina denarja namenjena terciarni preventivi, t.j. zdravljenju. Zastavljen cilj bo torej mogoče doseči le s preišljeno razdelitvijo sredstev, namenjenih boju proti raku, saj rak ni le ena sama bolezen; proti eni vrsti te bolezni je uspešnejša ena, proti drugi pa druga raven preventive, vendar pa bo le delo na vseh treh ravneh omogočilo doseči zastavljeni cilj.

Primarna preventiva obsega odkrivanje nevarnostnih dejavnikov raka in zmanjševanje izpostavljenosti tem dejavnikom na najmanjšo možno mero. Za to si prizadeva po eni strani z vzgojo in izobraževanjem, po drugi pa z zakonodajo.

Terciarna preventiva je specifično in paliativno zdravljenje in izboljševanje kakovosti življenja bolnikov z rakom. Uspešnost ji zagotavljajo enotne doktrine, nadzor nad kakovostjo zdravljenja in za vse skupine prebivalstva enaka dostopnost do kakovostnega zdravljenja.

Sekundarna preventiva, ki ji je namenjen ta prispevek, pomeni čim prejšnje odkrivanje raka. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje večine rakov uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji. Po eni strani naj bi z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na zgodnje simptome in znake raka, po drugi strani pa spodbujali razvoj in uporabo čim preprostejših preiskav, ki bi med ljudmi brez

kliničnih težav odkrile tiste posameznike, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predivazijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Za nekatere rake so take preiskave že na voljo in v rabi. Preiskovanje navidezno zdravih ljudi imenujemo presejanje (detekcija, screening). Presejalne preiskave praviloma niso diagnostične, zato vsak pozitiven izvid zahteva nadaljnjo diagnostično obdelavo. Seveda mora biti za tako odkrite bolezni na voljo tudi uspešen način zdravljenja.

Slaba stran presejanja je, da še vedno premalo vemo o naravnem poteku vseh rakavih bolezni: klinični tok pri presejanju odkritih bolezni je morda drugačen kot pri boleznih, ki so odkrite takrat, ko že povzročajo težave. Hkrati pa ima uporaba preiskav pri velikem številu ljudi, od katerih večina ne bo nikoli zbolela ali umrla za rakom, več slabih strani. Zato je treba, preden take postopke priporočimo širši javnosti ali jih uvedemo organizirano, oceniti njihove prednosti in pomanjkljivosti ter prednosti etično in ekonomsko utemeljiti.

Pri ocenjevanju presejalnega programa ugotavljamo, ali je preiskava primerna in zanesljiva, kako je prebivalstvo program sprejelo, kakšne so njegove značilnosti in ali je učinkovit, to je ali se je zmanjšala umrljivost v pregledovani skupini. Učinkovitost presejalnih programov preverjamo z različnimi epidemiološkimi metodami, s kohortnimi raziskavami, študijami primerov s kontrolami, najpogosteje pa z randomiziranimi kliničnimi poskusi.

Ker je treba pregledati veliko število navidezno zdravih ljudi, je za presejanje primerna le preiskava, ki je zanesljiva, poceni, preprosta za izvedbo in ki povzroča preiskovancem kar najmanj težav. Zanesljivost presejalne preiskave ocenjujemo z njeno sposobnostjo, da čim pravilneje uvrsti ljudi, ki imajo predklinično bolezen, med pozitivne, tiste pa, ki so zdravi, med negativne. Merimo jo z občutljivostjo in specifičnostjo, ki ju lahko določimo, ko primerjamo rezultate preiskave z rezultati nadaljnjih diagnostičnih postopkov. Občutljivost pomeni verjetnost, da je test pozitiven pri tistih, ki so resnično bolni; s povečevanjem občutljivosti upada delež lažno negativnih. Specifičnost je verjetnost, da je test negativen pri tistih, ki so zdravi; s povečevanjem specifičnosti upada delež lažno pozitivnih. S povečanjem občutljivosti se zmanjša specifičnost in obratno. Pri boleznih, kjer stroški nadaljnje diagnostične obdelave niso zanemarljivi, naj bi povečali specifičnost na račun občutljivosti.

Poleg zanesljivosti je treba oceniti tudi ponovljivost rezultata presejalne preiskave: kolikokrat dobimo enak rezultat, če jo ponavljamo pri istem človeku v enakih okoliščinah in ali so rezultati enaki, če preiskavo vrednotijo različni preiskovalci (npr. dvojno odčitavanje mamogramov).

Ko ugotavljamo, ali je preiskava primerna za presejanje, ocenjujemo tudi napovedno vrednost preiskave. Pozitivna napovedna vrednost je ocena, koliko ljudi, pri katerih je bil rezultat preiskave pozitiven, je dejansko bolnih. Na napovedno vrednost ne vpliva le zanesljivost preiskave same, pač pa tudi razširjenost predklinične bolezni; pri redkih boleznih bo večina pozitivnih rezultatov lažno pozitivnih, ne glede na to, kako specifična je preiskava; zato velja te preiskave uporabljati v tistih skupinah prebivalstva, kjer je razširjenost predstopenj bolezni večja.

Pomembno je skrbno načrtovati organizacijo presejalnega programa. Poleg učinkovite uporabe preiskave mora biti zagotovljen nadzor za vse pozitivne primere, tako da je diagnoza čim prej potrjena in pričeto ustrezno zdravljenje. Tam, kjer so čakalne dobe za diagnostične preiskave in zdravljenje že brez presejanja dolge, je treba najprej povečati te zmogljivosti.

Brez številne udeležbe (vsaj 70 %) presejanje ne more dati pričakovanega rezultata, zmanjšanja umrljivosti. S posebnimi zdravstvenovzgojnimi akcijami, tako osebno kot v javnih občilih, je zato treba ljudi poučiti o bolezni in o preiskavi in jim razložiti, kakšne prednosti, pa tudi pomanjkljivosti ima priporočena preiskava.

Presejati je mogoče na več načinov. Ponekod je presejanje organizirano: izbrane skupine prebivalstva povabijo na preiskave z osebniimi vabili; drugod pobudo prepuščajo zdravnikom ali pa priporočajo ljudem, se sami odločijo priti na tak pregled. Najučinkovitejši so organizirani presejalni programi.

Trenutno prevladuje mnenje, dasta edini preiskavi, ki ju lahko priporočimo za orgnizirano presejanje, mamografija s kliničnim pregledom in pregled celic v brisu materničnega vratu in da naj učinkovitost preiskav za iskanje drugih vrst raka še ostane v domeni raziskovanja.

Rak dojk

Čeprav danes poznamo že precej dejavnikov, ki povečujejo nevarnost, da ženske zbolijo za rakom dojk, pa prevladuje mnenje, da tem dejavnikom pripišemo le dobro tretjino teh bolezni. Le malo je dejavnikov, na katere je mogoče vplivati s primarno preventivo.

Uspešnost zdravljenja raka dojk se počasi povečuje, po Evropi pa so precejšnje razlike v preživetju bolnic. Raziskave kažejo, da se preživetje razlikuje glede na družbenoekonomski položaj, območje stalnega bivališča in glede na vrsto ustanove, kjer so bile bolnice prvič zdravljene. Izsledki torej opozarjajo, kako pomembno je da so na nacionalni ravni postavljene enotne smernice za diagnostiko in zdravljenje in nadzor, kako se te smernice upoštevajo. V Sloveniji se populacijsko preživetje od l. 1963 izboljšuje, primerjalnih raziskav o dostopnosti in kakovosti zdravljenja pa še nimamo, kot tudi ne raziskav vpliva sprememb sistema zdravstvenega varstva na kakovost diagnostike in zdravljenja.

Kot zmanjšanju umrljivosti za rakom dojk prispeva sekundarna preventiva. Več kot četr milijona žensk iz ZDA, Švedske in Škotske je povprečno več kot 12 let sodelovalo v randomiziranih poskusih presejanja z mamografijo. Odbor za ovrednotenje presejanja za ugotavljanje raka dojk pri Evropski zvezi za mastologijo (European Society for Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Comittee) je na svojem sestanku 4. februarja 1993 sprejel ta priporočila:

1. Organizirano presejanje žensk za ugotavljanje raka dojk (z osebniimi vabili) z občasniimi kliničniimi in mamografskiimi pregledi, ki mu sledi diagnostični postopek in zdravljenje, pomembno zmanjša umrljivost za rakom dojk. Skupno zmanjšanje umrljivosti v šestih randomiziranih poskusih med ženskami, starimi 40-74 let, je 22 %.

2. Presejanje žensk, starejših od 50 let, se je izkazalo za učinkovito in smiselno. Randomizirani poskusi so pokazali statistično značilno zmanjšanje umrljivosti za 24 %.

Organizirano presejanje žensk, starejših od 50 let, naj bi bilo, skupaj s kliničnim pregledom in mamografijo, del javnozdravstvenih programov, ob pogoju, da se hkrati zagotovi nadzor nad kakovostjo in potekom nadaljnjih postopkov. Optimalni časovni razmik med posameznimi pregledi sicer še ni določen, v Evropi in Kanadi priporočajo v glavnem pregledovanje na dve leti.

3. Učinkovitost presejanja žensk, mlajših od 50 let, še ni potrjena. Tam, kjer se za to presejanje odločijo, naj poteka le kot raziskovalni projekt.

4. Ženskam, mlajšim od 50 let, naj bi napravili mamografijo le, če jo same želijo, vendar šele potem, ko jih seznanimo z dejstvom, da učinkovitost presejanja v njihovi starosti še ni ovrednotena.

5. Prednosti presejanja, ki so se pokazale v raziskavah, lahko pridejo do izraza v vsakdanji praksi le, če sta hkrati zagotovljena kakovost in nadziranje.

Kako prebivalstvo sprejme program presejanja in kakšne so njegove značilnosti, kažejo kazalci zastavljenega programa (performance indicators). Pri presejanju za ugotavljanje za raka dojk so pomembni tile kazalci:

- delež žensk, ki so zajete v presejanje,
- odzivnost,
- delež napotenih na diagnostične preiskave,
- benigne spremembe, ugotovljene z biopsijo (na tisoč presejanih žensk),
- prevalenca rakov, odkritih pri presejanju (na 100 presejanih žensk),
- razmerje med malignimi in benignimi spremembami,
- delež invazivnih rakov s premerom, manjšim od 10 mm, odkritih s presejanjem
- incidenca vseh rakov dojk pri ženskah, ki pridejo v poštev za presejanje (odkriti pri presejanju, intervalni, pri neodzivnicah),
- incidenca rakov dojk drugega in višjih stadijev (velikost tumorja, ki jo izmeri patolog, histološko potrjena prizadetost bezgavk, metastaze).

6. Presejanje ima tudi stranske učinke: zaskrbljenost pregledovanih žensk, še zlasti tistih s pozitivnim izvidom, neugodje ali bolečine pri preiskavi, ionizirno sevanje, visok delež odkritih benignih sprememb in zlasti odkritje rakov, ki jih morda brez presejanja ne bi nikoli klinično ugotovili.

7. Samopregledovanje dojk se v prizadevanju za zmanjšanje umrljivosti ni izkazalo kot učinkovito, priporočati pa ga velja tam, kjer organiziranih mamografskih programov še ni, pa tudi v času med posameznimi rutinskimi mamografijami in pri mlajših ženskah.

Ta priporočila so povzeta tudi v deseti točki letos prenovljenega Evropskega kodeksa proti raku, ki svetuje ženskam, naj se po 50. letu starosti udeležujejo organiziranih presejalnih programov. Od držav, njihove politične volje in ekonomskih možnosti pa je odvisno, ali jim bodo take programe ponudile. Prav temu dejstvu, da na odločanje, kakšna so primerna priporočila za presejanje,

ne vplivajo le znanstveni dokazi, pač pa tudi etika, ekonomika in politika, lahko pripišemo razlike v priporočilih, ki jih po svetu sestavljajo razne ustanove ali društva. Ameriško društvo za rak (American Cancer Society) npr. priporoča presejanje že ženskam po 40. letu starosti, Nacionalni onkološki inštitut (National Cancer Institute, NCI) v ZDA pa odločitev o presejanju pred 50. letom starosti prepušča mlajšim ženskam samim, ki naj se za preglede odločijo na osnovi podrobnih informacij o velikosti nevarnosti zbolevanja že med 40. in 50. letom starosti in o prednostih in nevarnostih presejalnega postopka. Na sestanku delovne skupine Mednarodne lige proti raku (UICC) jeseni l. 1993, kjer so proučevali prednosti presejanja žensk, starih 40-49, let v razvitih državah, niso bili enotnega mnenja, ali pričeti z rednim pregledovanjem že pred 50. letom starosti ali šele po 50. letu. Svetovna zdravstvena organizacija pa meni, da z organiziranim presejanjem z mamografijo velja pričeti tam, kjer je mogoče zagotoviti kakovostno in zanesljivo pregledovanje, ki se ga udeleži najmanj 70 % žensk, starih od 50-69 let. Organizacija pa upošteva, da ekonomske možnosti vsem državam ne omogočajo teh pregledov, zato poudarja, kako pomemben je tudi kakovosten kliničen pregled.

V državah Evropske skupnosti so v okviru programa Evropa proti raku ustanovili mrežo pilotskih raziskav presejanja. Ugotavljajo, kakšna je zanesljivost preiskave in kakšni so kazalci delovanja programa med prebivalstvom, in si nabirajo in izmenjujejo izkušnje za širjenje programov. Tudi slovenska pilotska študija bo pokazala, kako presejanje uspeva med slovenskimi ženskami.

Rak materničnega vratu

Kot pri raku dojk imata tudi pri zmanjševanju umrljivosti za rakom materničnega vratu večji pomen od primarne preventivne sekundarna in terciarna preventiva. Zdravstvena vzgoja z usmerjanjem k zdravemu spolnemu življenju je sicer pomembna, vendar pa k zmanjševanju incidence invazivnega raka materničnem vratu največ prispeva redno pregledovanje celic v brisu materničnega vratu.

Čeprav učinkovitosti presejanja žensk za odkrivanje raka materničnega vratu niso preverjali z randomiziranimi kliničnimi poskusi, pa izkušnje kažejo, da le organizirani programi pomembno zmanjšujejo incidenco invazivnega raka in umrljivost za njim. Dolgoročno lahko presejanje zmanjša umrljivost za 60-90 %. Stopnja učinka je odvisna od načrtovanja, zmogljivosti zdravstvene službe in deleža žensk določene starosti, ki so zajete v program.

V zahodni Evropi in v ZDA so priporočila, kako pogosto pregledovati bris in v kateri starosti, različna. Ameriško društvo za rak (American Cancer Society) priporoča pregled brisa enkrat letno, ne glede na starost, pri vseh spolno aktivnih ženskah. Odbor za preventivo ameriškega zdravniškega učilišča (Preventive Task Force, American College of Physicians) priporoča pričetek pregledovanja pri 20. letu starosti, v začetku enkrat letno, po treh zaporednih negativnih brisih pa vsako tretje leto do 65. leta starosti. V okviru programa Evropa proti raku priporočajo presejanje vsakih 3 do 5 let, odvisno od razpoložljivih sredstev in relativnega pomena bolezni med prebivalstvom. Menijo, da je letno jemanje brisa le nekoliko bolj učinkovito kot jemanje na 2 ali

3 leta, je pa 2- do 3-krat dražje. Glede starostnega razpona ugotavljajo, da je bris, pregledan med 35. in 60. letom starosti, 30-krat učinkovitejši za odkrivanje sprememb, ki bi se kasneje razvile v invazivni rak, kot bris, pregledan v starosti 20 let. Kot pri raku dojk, priporočajo tudi, katere kazalce je treba spremljati pri ocenjevanju delovanja programa. Tudi Evropski kodeks proti raku v deveti točki vabi ženske, naj hodijo na odvzeme brisa materničnega vratu in naj se udeležujejo organiziranih presejalnih programov za odkrivanje raka materničnega vratu. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča pregled brisa vsaj vsakih pet let ženskam v starosti od 30-60 let.

Delovna skupina, ki jo je letos imenoval razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo, je proučila sedanji način presejanja za ugotavljanje raka materničnega vratu v Sloveniji. Ugotovila je, da se po podatkih Registra raka za Slovenijo incidenca invazivne oblike raka materničnega vratu od l. 1980 ne zmanjšuje več. Vzrok naj bi bil v tem, da ogrožene ženske same ne prihajajo na ginekološki pregled. Skupina priporoča, naj v Sloveniji dosedanjo prakso pasivnega presejanja zamenja organiziran, optimalen program. Na pregled naj bi vsako 3. leto povabili ženske v starosti od 25-64 let, potem ko bi bila 2 brisa v razmiku enega leta negativna.

Rak jajčnikov

Prevladuje mnenje, da nobena od preiskav, ki so danes na voljo, ne določanje serumskih markerjev (CA-125), ne transvaginalni ultrazvočni ali klinični pregled, še ni primerna za organizirano presejanje. Težišče nadzora raka jajčnikov ostaja predvsem na kakovostnem in pravočasnem zdravljenju simptomatskih, včasih tudi naključno odkritih bolezni.

Zaključek

Raziskave so pokazale, da organizirano presejanje žensk za ugotavljanje raka materničnega vratu in raka dojk zmanjša umrljivost za tema rakoma, zato moramo tudi v Sloveniji proučiti, ali ju bomo uvrstili v nacionalni program nadzora raka. Določiti je treba način pregledovanja (organizirano, aktivno ali pasivno), starostni razpon, pogostost in metodo pregledovanja. Seveda pa mora nacionalni program obravnavati nadzorovanje teh rakov celovito, to se pravi, upoštevati mora ob sekundarni tudi primarno in terciarno preventivo. Le s skupnimi napori na vseh treh področjih bo mogoče doseči zastavljeni cilj.

Uporabljena literatura

1. Andreasen AH, Mouridsen HT, Andersen KW, Lyng E, Madsen M, Olesen KP. Equity in improvement in outcome of breast cancer in Denmark. In: France FHR, van Goor JN, Johansen KS eds. Case-based telematic systems towards equity in health care. Amsterdam: IOS Press, 1994.
2. Boyle P, Primic-Žakelj M. Evropski kodeks proti raku. Zdrav Vestn 1995; 64: 447-52.

3. Coleman D, Day N, Douglas D et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. (Europe Against Cancer Programme).
4. Daly MB, Bookman MA, Lerman CE. Female reproductive tract: cervix, endometrium, ovary. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL eds. *Cancer prevention and control*. New York: Marcel Dekker Inc, 1995.
5. Eckhardt S, Badellino F, Murphy GP. UICC meeting on breast-cancer screening in pre-menopausal women in developed countries. *Int J Cancer* 1994; 56: 1-5.
6. Eyre H, Sondik E, Smith RA, Kessler L. Joint meeting on the feasibility of a study of screening premenopausal women (40-49 years) for breast cancer: april 20-21, 1994. *Cancer* 1995; 75: 1391-1403.
7. Fletcher WS, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report on the international workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1644-56.
8. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and company, 1987: 327-47.
9. Košir T, Mencej M eds. *Plan zdravstvenega varstva Republike Slovenije do leta 2000*. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo, 1993.
10. Mettlin C. The relationship of breast cancer epidemiology to screening recommendations. *Cancer* 1994; 74: 228-30.
11. Miller AB, Chamberlain J, Day N, Hakama M, Prorok PC. *Cancer screening*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991. (UICC Project on Evaluation of Screening for Cancer).
12. Miller AB. *Cervical cancer screening programmes. Managerial guidelines*. Geneva: World Health Organisation, 1992.
13. Miller AB. *Mammography screening controversies. Cancer Detection and Prevention* 1994; 18: 305-11.
14. Pompe Kirn V, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiological evaluation of cervical cancer screening up to 1986. *Eur J Gynaec Oncol* 1992; 22: 75-82.
15. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
16. Rimer BK. Putting the "informed" in informed consent about mammography. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 703-4.
17. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. *Cancer* 1994; 74: 231-8.
18. Tubiana M. Organisation of screening. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 587-8.
19. de Waard F, Kirkpatrick A, Perry NM, Tornberg S, Tubiana M, de Wolf C. Breast cancer screening in the framework of the Europe against Cancer programme. *European Journal of Cancer Prevention* 1994; 3: 3-5. (Suppl. 1).
20. Wald NJ, Chamberlain J, Hackshaw A. Report of the European Society for Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee. *The Breast* 1993; 2: 209-16.
21. World Health Organisation. *Targets for all, the health policy for Europe*. Copenhagen: WHO, Regional office for Europe, 1991.
22. World Health Organisation. *National cancer control programmes. Policies and managerial guidelines*. Geneva: World Health Organisation, 1995.