

## Screening karcinomu prsu, situace a perspektivy v České republice

Jan Daneš

Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Korespondenční adresa:

Radiodiagnostická klinika, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, tel. 224962232, email: jan.danes@lf1.cuni.cz

Publikováno: 15. 6. 2009 Přijato: 15. 5. 2009 Akceptováno: 15. 6. 2009

Actual Gyn 2009, 3, 13-17

Tento článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)

© 2009, Aprofema s.r.o.

### Abstract

Breast cancer is the leading cause of death from cancer among women in the Czech Republic and other advanced countries. Screening for breast cancer has been shown to detect most cancers in early stage which can lead to more successful treatment a reduced mortality. In 2002, the Breast Screening Programme was introduced in the Czech Republic for women aged 45 to 69 years and with screening intervals 2 years. In 2007, the participation rate was 51,5 % (in 2003 12,6%), screen detected cancers were predominantly small (Ca in situ and T1 cancers more than 73%). Accredited screening centres (in total 66) in the Czech Republic are checked ones in one or two yrs and produce very good results. Further efforts will be focus on elimination of the black screening running at non-screening centers.

### Key words:

Breast cancer, screening, mammography

### Abstrakt

Karcinom prsu je hlavní příčinou úmrtí u žen na rakovinu v České republice a ostatních vyspělých zemích. Bylo zjištěno, že screening karcinomu prsu detekuje většinu karcinomů v časně fázi, což vede k úspěšnějšímu léčení a redukcí mortality. V roce 2002 byl zahájen v České republice Program pro screening nádorů prsu pro ženy od 45 do 69 let věku a screeningovým intervalem 2 roky. V roce 2007 byla účast 51,5 % (v roce 2003 12,6 %) a ve screeningu zjištěné karcinomy byly většinou malé (Ca in situ a T1 karcinomy více než 73 %). Akreditovaná screeningová centra (celkem 66) jsou kontrolována jedenkrát za 1 nebo 2 roky a dosahují velmi dobrých výsledků. Další úsilí bude zaměřeno na eliminaci šedého screeningu probíhajícího na nescreeningových centrech.

### Klíčová slova:

Karcinom prsu, screening, mamografie

## Epidemiologie a základy teorie screeningu

Karcinom prsu (dg. C50 podle MKN-10) je u nás i ve vyspělých zemích nejčastějším zhoubným onemocněním u žen (s výjimkou nádorů kůže – C44, které mají svá specifika a do základního porovnávání jednotlivých ZN se obvykle nezapočítávají), podle statistiky UZIS (1) bylo v roce 2006 v České republice zjištěno 5 884 případů, což představuje téměř 17 % ze všech hlášených onkologických onemocnění u žen. Incidence dlouhodobě roste, i když od roku 2003 byl pozorován mírný pokles absolutních hodnot hlášených případů i pokles hodnot standardizované incidence ZN prsu. V roce 2006 však došlo opět k nárůstu, a to u absolutních hodnot o více než 6 % a u standardizované incidence asi o 5 %.

Potěšitelné je, že se zvyšuje podíl časných stádií invazivních nádorů (stádium I. a II. tvořilo kolem 70 %) i karcinomů in situ (v roce 2006 hlášeno do onkologického registru 301 případů). Karcinom prsu zůstává nejčastější onkologickou příčinou úmrtí u žen, v roce 2006 zemřelo 1909 žen na tuto diagnózu, to je 36,3 na 100 tis. žen. Z dlouhodobého pohledu však úmrtnost na karcinom prsu klesá, z obecných zásad screeningu je možné předpokládat vyšší pokles až za 5 – 10 let, kdy se plně projeví výsledky screeningu. Mírný pokles úmrtnosti v součas-

né době odráží hlavně skrytý screening a zlepšenou diagnostiku před oficiálním zahájením screeningového programu a v jeho začátcích.

Ve srovnání s ostatními zeměmi Evropské unie je incidence u nás převážně nižší, úmrtnost je sice srovnatelná s většinou zemí, ale vyšší než je v zemích s vyspělým a déletrvajícím screeningovým programem, například ve Švédsku (**Tab. 1**).

Je známo, že screening může vést ke snížení úmrtnosti na karcinom prsu, ke snížení počtu ablačních operací a výkonů s disekcí axily, další výhodou jsou i menší náklady spojené s léčbou. Ve screeningu jsou zjišťovány nádory převážně v preklinickém stádiu, tedy v době, kdy se neprojevují žádnými příznaky (jsou skryté, němé). Prognóza tohoto onemocnění je pak ve většině případů lepší, než je tomu u nádorů pokročilých. Screeningové vyšetření se opakuje v pravidelných intervalech (1-3 roky podle propozic programu), tento interval se nazývá diagnostickým okénkem screeningu či preklinickou detektabilní fází (angl. pre-clinical detectable phase). Zkrácením intervalu (například na jeden rok) se sníží podíl tzv. intervalových karcinomů, to je karcinomů, které nejsou zachyceny v řádném screeningu, ale jsou diagnostikovány mezi screeningovými koly, většinou na

**Tab. 1** Karcinom prsu – počet nových případů a úmrtí a věkově standardizovaná incidence a mortalita podle evropského standardu (E-ASR) v zemích EU (podle 2). Hodnoty pro ČR získány z předběžných výsledků v roce 2007.

|                 | Incidence     |       | Mortalita   |       |
|-----------------|---------------|-------|-------------|-------|
|                 | případy x 100 | E-ASR | úmrtí x 100 | E-ASR |
| Rakousko        | 47,8          | 91,5  | 15,5        | 24,6  |
| Belgie          | 90,9          | 137,8 | 26,1        | 33,5  |
| Bulharsko       | 36,3          | 74,0  | 11,2        | 20,4  |
| Kypr            | 3,7           | 88,4  | 1,0         | 22,1  |
| Česká republika | 56,6          | 84,8  | 20,3        | 26,7  |
| Dánsko          | 41,2          | 122,0 | 13,5        | 34,5  |
| Estonsko        | 6,4           | 71,1  | 2,6         | 26,0  |
| Finsko          | 40,9          | 119,8 | 8,2         | 20,5  |
| Francie         | 469,1         | 127,4 | 133,0       | 25,9  |
| Německo         | 675,7         | 121,2 | 175,4       | 26,5  |
| Řecko           | 63,7          | 81,8  | 18,6        | 21,7  |
| Maďarsko        | 76,4          | 118,0 | 22,9        | 30,3  |
| Irsko           | 26,7          | 131,4 | 6,5         | 29,3  |
| Itálie          | 434,2         | 105,3 | 112,9       | 24,0  |
| Lotyšsko        | 10,1          | 64,8  | 4,4         | 26,4  |
| Litva           | 15,1          | 68,7  | 5,9         | 25,8  |
| Lucembursko     | 3,1           | 116,9 | 0,8         | 23,4  |
| Malta           | 2,3           | 94,5  | 0,6         | 23,0  |
| Holandsko       | 123,0         | 128,0 | 32,7        | 29,8  |
| Polsko          | 165,7         | 74,1  | 51,3        | 20,9  |
| Portugalsko     | 63,4          | 103,5 | 15,9        | 21,0  |
| Rumunsko        | 79,1          | 61,2  | 32,6        | 23,9  |
| Slovensko       | 21,4          | 69,7  | 6,8         | 21,2  |
| Slovinsko       | 11,2          | 87,5  | 4,1         | 28,6  |
| Španělsko       | 229,9         | 93,6  | 59,9        | 19,2  |
| Švédsko         | 71,8          | 125,8 | 14,3        | 21,1  |
| Velká Británie  | 448,4         | 122,2 | 120,2       | 27,3  |
| Σ               | 3.313,9       |       | 896,7       |       |

základě klinických příznaků. Na druhou stranu se zvyšují u mamografického screeningu radiační zátěž populace se všemi negativními důsledky. V současné době se doporučuje jednorocní interval kontrol u žen do 55. roku věku, kdy obecně rostou nádory rychleji, za kompromisní dobu mezi vyšetřeními jsou pak považovány 2 roky. Podíl intervalových karcinomů patří mezi důležité indikátory kvality screeningového programu.

Při hodnocení screeningových programů je třeba si uvědomit některá specifika a zkreslení (angl. bias) a počítat s nimi. Prodloužení přežívání u žen se zjištěným nádorem ve screeningu může být jen zdánlivé, způsobené časnější diagnostikou onemocnění a kalkulací přežití od okamžiku určení diagnózy (tzv. lead-time bias). Zapojením většiny žen do programu tak dojde k automatickému prodloužení doby přežití, i bez vlivu zlepšené prognózy řádně léčeného malého nádoru. Další zkreslení vychází z charakteru ve screeningu detekovaných karcinomů. Méně agresivní pomalu rostoucí karcinomy mají větší šanci být zachyceny ve screeningu, výsledkem je obecně lepší prognóza v programu zjištěných nádorů (tzv. length bias). U tzv. selection bias se zase předpokládá, že ženy zúčastnící se screeningu jsou uvědomělejší a mají obecně lepší prognózu, než ženy screening odmítající. Podstatnou část těchto zkreslení je možné eliminovat například v randomizovaných klinických studiích, ve kterých se srovnávají kohorty žen, kterým se nabízí či nenabízí screeningové vyšetření.

I přes vývoj dalších zobrazovacích metod zůstává jedinou vhodnou screeningovou metodou schopnou snížit mortalitu na karcinom prsu mamografie. Má vysokou senzitivitu i specifitu i u malých nádorů především u žen nad 50 let věku, u mladších žen je senzitivita a specifita poněkud nižší z důvodu častého výskytu denzních mamograficky méně přehledných prsů. Mamografie je navíc:

- relativně levná, rychlá, vhodná pro vyšetřování velkého počtu žen,
- všeobecně dostupná, přijatelná pro většinu žen,
- reprodukovatelná, srovnání obrazů provedených v jednotlivých kolech je možné,
- spojena jen s malou újmou, přínos zásadně převažuje nad teoretickým rizikem z ozáření.

Jedna projekce není dostatečná, v současnosti jsou standardní projekce dvě (kraniokaudální a šikmá), což vede nejenom k vyšší senzitivě a specifitě, ale také k nižšímu podílu dovyšetřovaných žen (nižší tzv. recall rate). Obavy z nadměrné radiační zátěže dnes při neustále se snižující dávce nejsou na místě.

Screeningovou metodou volby u žen s vysokým celoživotním rizikem nad 15 % (například nosiček genů BRCA 1, 2) je vyšetření prsů magnetickou rezonancí (MR mamografie). Podle mnoha studií má MR mamografie vyšší senzitivitu než mamografie klasická (3).

K významu klinického vyšetření. Klinické vyšetření samotné mortalitu nesnižuje a prováděné rutinně před mamografií zdražuje celý proces – proto má většina zemí založen screeningový program na mamografii a klinické vyšetření provádí výběrově jen u dovyšetřovaných žen. V roce 2003 byla završena velká americká studie porovnávací analogovou (filmovou) a digitální mamografií (Digital Mammographic Imaging Screening Trial - DMIST). Ve studii bylo vyšetřeno 49.528 žen bez přízna-

ků karcinomu prsu oběma metodami ve 33 centrech. Bylo zjištěno, že z digitální technologie profitují ženy s denzními či velmi denzními prsy, ženy mladší 50 let a pre- či perimenopauzální ženy (s mamografií do 12 měsíců od poslední menstruace). Celkově je však spolehlivost obou metod blízka (4). Je zřejmé, že digitální mamografie postupně nahradí analogovou, stále nové technologie umožňují postupně snižování dávky při stále vyšší kvalitě zobrazení.

## Screening ve světě

Řada randomizovaných studií ukázala vliv mamografického screeningu na pokles mortality a otevřela možnost uvedení metody do praxe. Z osmi nejdůležitějších zmíním dvě. První studií byla tzv. HIP studie (The Health Insurance Plan Study of Greater New York, 1963-1966). Populace zahrnovala přibližně 62.000 žen ve věku 40-64 let, v každém z HIP center byly do jedné skupiny náhodně vybrány ženy, kterým bylo nabídnuto screeningové vyšetření prsu zahrnující klinické vyšetření a mamografii ve dvou projekcích (vstupní vyšetření a pak ročně další tři roky), ženám ze skupiny druhého screening nabídnut nebyl. Po deseti letech od zahájení studie byl zaznamenán pokles úmrtnosti u první skupiny o 30 %, po 18 letech 23 % (5). Druhou velmi uznávanou studií byla švédská tzv. Two-county study, probíhající ve dvou krajích – Östergötland a Kopparberg (1977-1981). Studie zahrnovala 77.080 žen a 55.985 žen v kontrolní skupině. Ženy 44-49 byly zvány na screening (mamografie v jedné projekci) každých 24 měsíců a ženy 50-74 po 33 měsících. Studie zjistila dlouhodobý pokles mortality u studijní skupiny - kolem 30 % (6).

Efektivita screeningu a možná redukce mortality závisí na věku žen. Redukce mortality u žen nad 50 let věku může být více než 30 %. Naproti tomu u věkové skupiny 40-49 let věku je obecně efektivita nižší a pokles úmrtnosti lehce nad 20 %, jak bylo zjištěno v metaanalýze randomizovaných studií (8). Nižší efektivita je dána nižší incidencí, vyšším podílem intervalových karcinomů daných rychlejším růstem zjištěných nádorů, vyšší denzitou prsu, vyšším podílem záření indukovaných karcinomů a dalšími méně podstatnými faktory. I tak je provádění screeningu již od 40. roku věku medicínsky zdůvodnitelné.

Mamografický screening prováděný v intervalu 1-3 roky se postupně stal ve většině vyspělých zemí standardem. V USA se doporučuje pravidelné vyšetření v intervalu 1-2 roky pro všechny ženy od 40 let. V zemích EU jsou do programu zahrnuty ženy různého věku s rozptylem 40-75 let. 8 zemí má dolní věkovou hranici pod 50 let, stejný počet nad 69 let. V roce 2007 bylo do screeningu v zemích EU na základě různě určené věkové hranice zařazeno přes 64 mil. žen a zúčastnilo se přibližně 12 mil. žen (2).

## Screening v České republice

Po přibližně deseti letech příprav byl v polovině roku 2002 postupně zahájen Program pro screening nádorů prsu. Překvapivě zdařile se podařilo transformovat nekvalitní či průměrná pracoviště na akreditovaná screeningová mamodiagnostická centra, splňující přísné podmínky a kritéria daná standardy publikovanými ve Věstníku MZ ČR (9,10) a dalšími doporučeními Asociace



**Obr. 1** Mapa rozložení akreditovaných screeningových center v ČR k 1. 4. 2009 MU v Brně

mamodiagnostiků ČR (AMA) a Komise odborníků pro mamární diagnostiku (KOMD). Díky registraci údajů o fungování a výsledcích screeningů ve všech centrech a centrálnímu vedení auditu (provádí IBA MU v Brně) máme přesné údaje o činnosti nejenom jednotlivých center, ale také celého programu. Po 5 letech fungování programu (k dispozici jsou validovaná data za rok 2007) se dosahuje poměrně dobré účasti žen v programu - kolem 50 % žen ve věku 45 – 69 let věku (Graf. 1) a jsou diagnostikovány převážně nádory v počátečním stádiu a většinou s dobrou prognózou – podíl neinvazivních karcinomů a zhoubných nádorů do 2 cm tvoří 73 – 75 % (11). V současné době je již počet center dostatečný (místo i nadbytečný). V ČR je 66 screeningových center s Osvědčením o splnění podmínek k provádění screeningů vydaným ministerstvem zdravotnictvím a smlouvou se zdravotními pojišťovnami na příslušný kód výkonu screeningové mamografie (Obr. 1). Objednací doby na vyšetření jsou až na výjimky krátké a péče je ve všech regionech dostupná. Všechna centra absolvují do 2 let pravidelné reakreditace, součástí kterých jsou i inspekční kontroly na místě (za účasti zástupce MZ ČR, odborníka, odborníka – koordinátora a zástupce zdravotních pojišťoven). Paralelně probíhají i kontroly Státním úřadem pro jadernou bezpečnost. Reakreditace ukazují na to, že kvalita center je velmi vysoká, závady nejsou časté a jen výjimečně hrozí vyloučení z programu (při posledních kontrolách výhradně pro nesplnění kritéria minimálního počtu provedených vyšetření v roce 2008). Na rozdíl od většiny vyspělých zemí neexistuje v ČR systém pravidelného písemného zvaní žen, vyšetření je indikováno gynekology a praktickými lékaři na základě příslušné „preventivní“ vyhlášky (vyhláška MZ ČR č. 56/1997 Sb. v posledním znění, kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek). Systém má své výhody i nevýhody. Mezi výhody patří možnost provádět při jedné návštěvě i další preventivní prohlídky,

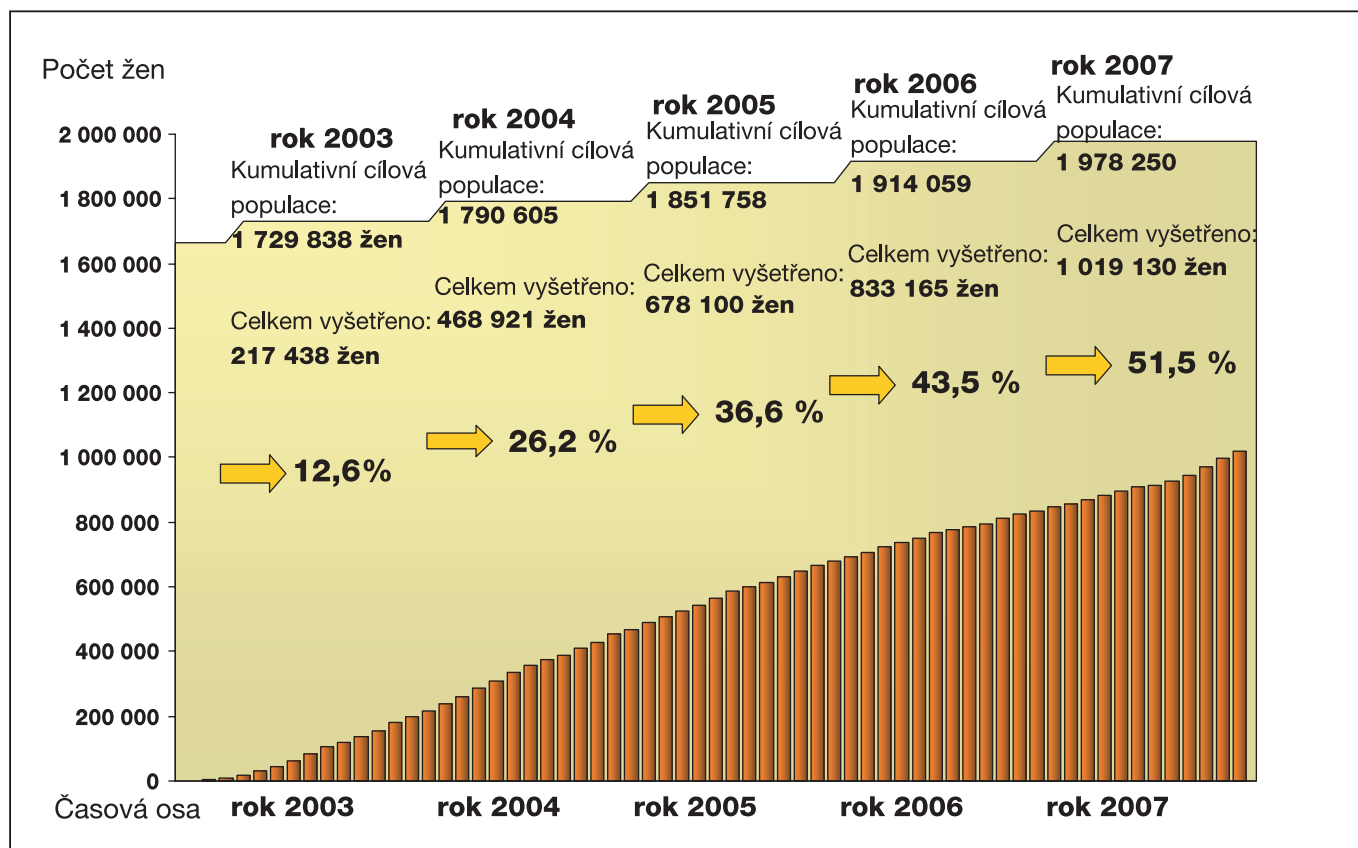
nevýhodou je nižší účast a nedodržování časových intervalů u jednotlivých kontrol.

### Připravovaná opatření ke zlepšení screeningů v ČR

V současné době je nejdůležitějším úkolem zvýšení účasti v řádném screeningovém programu. Při předpokládané účasti v „šedém“ screeningu prováděném na neakreditovaných pracovištích kolem 7 – 10 % se doporučuje přesun co největšího podílu těchto žen do screeningových center. Je třeba důsledně kontrolovat dodržování indikací uvedených nově od 1.1.2009 v Seznamu zdravotních výkonů (vyhláška MZ ČR č. 439/2008 Sb.), kde diagnostická mamografie (89179) by měla být prováděna „u pacientů s příznaky zhoubného nádoru nebo u pacientů s již diagnostikovaným zhoubným nádorem nebo jako nezbytné doplňující vyšetření ke screeningové mamografii“. Připravovaná novela „preventivní“ vyhlášky nově specifikuje nutnost indikace screeningové mamografie (v současné době se hovoří jen o mamografii), navíc ruší i horní hranici 69 let pro provádění a hrazení screeningů ze zdravotního pojištění. Velká část zdravotních pojišťoven deklaruje připravenost sankcionovat ty gynekologické ordinace, které posílají ženy na screening málo či místo screeningové indikují diagnostickou mamografii.

Zlepšení screeningového programu přinese pravděpodobně i nový doporučený standard o provádění screeningů, který mimo jiné upravuje dosti mírná vstupní kritéria pro screeningová centra a zároveň zpřísňuje podmínky pro diagnostickou mamografii, včetně technického vybavení.

Po úspěchu pilotní studie VZP ČR zvaní žen ke screeningovému vyšetření prováděné v roce 2007 se zdá, že doplňkové zvaní žen, které neměly v posledních 3 letech screeningovou mamografii, a zvaní žen centry k absolvování dalšího kola screeningů, může zvýšit podíl



**Graf 1** Zásah cílové populace mamografickým screeningem v ČR (45–69 let) podle IBA MU v Brně

žen opakovaně navštěvujících screeningová centra v řádném intervalu.

#### Literatura:

1. Aktuální informace č. 6/2009, Zhoubné nádory v roce 2006, Praha: UZIS ČR; 2009
2. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First Report, Luxembourg: European Communities; 2008.
3. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *NEJM* 2004 July;351:427-437
4. Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast Cancer Screening - The Results of the American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST). *NEJM* 2005 Sept;
5. Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Selection, follow up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomised trial with breast cancer screening. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1985 May;67:65-74.
6. Tabár L, Fagerberg G, Duffy SW, et al. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol. Clin. North. Am.* 1992 Jan;30:187-210.
7. What Else Can I . Get a Mammogram: Do It for Yourself, Do It for Your Family <http://www.cancer.gov/cancer-topics/breasthealth/page3> Oct. 18, 2002
8. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, et al. Benefit of mammography screening in women aged 40-49: current evidence from randomised controlled trials. *Cancer* 1995;75:1619-1626.
9. Doporučený standard pro sběr dat a vedení auditu mamografického screeningu v České republice. *Věstník MZ ČR* 2004; částka 12:20-22.
10. Doporučený standard při poskytování a vykazování výkonů screeningu nádorů prsu v České republice. *Věstník MZ ČR* 2007; částka 2:4-23.
11. Daneš J, et al. Datový audit mamografického screeningu 2008. Oficiální výsledky Národního programu mamografického screeningu v roce 2007. <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare--prednasky-konferencni-prispevky#datovy-audit-2008> Dec. 28, 2008.