

Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 96/2011 z dnia [REDACTED]
o programie zdrowotnym
„Wykrywanie raka jajnika w populacji kobiet z grup ryzyka
rodzinnego lub genetycznego”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej uważam, że projekt programu zdrowotnego „Wykrywanie raka jajnika w populacji kobiet z grup ryzyka rodzinnego lub genetycznego” realizowany przez miasto [REDACTED] w obecnej formie nie może być zaakceptowany gdyż:

- źle definiuje grupę docelową,
- nie uwzględnia typowania genetycznego BRCA1,
- posługuje się mało swoistymi testami diagnostycznymi,
- nie zapewnia wystarczającej skuteczności na poziomie populacji.

Proponowany program zdrowotny pokrywa się w znacznej części z zadaniami Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN), a zwłaszcza Programem Opieki nad Rodzinami Wysokiego, Dziedzicznie Uwarunkowanego Ryzyka Zachorowania na Nowotwory Złośliwe. Jednak w odróżnieniu od NPZChN program proponowany przez miasto [REDACTED] nie zapewnia profesjonalnych porad genetycznych, w tym badań mutacji w genach BRCA1 i BRCA2.

Rak jajnika zajmuje szóste miejsce pod względem zachorowalności i jest piątą co do częstości przyczyną zgonów wśród nowotworów żeńskich narządów płciowych. Jest to schorzenie, polegające na obecności komórek nowotworowych w jednym lub obu jajnikach. Nieumiarkowane i nieprawidłowe rozmnażanie się tych komórek prowadzi do powstania guza nowotworowego, którego dalszy rozwój może zagrażać innym tkankom i doprowadzać do przerzutów.

Sklasyfikowano ponad 30 różnych rodzajów guzów jajnika, które są skategoryzowane ze względu na rodzaj komórek. Część z nich jest łagodna i nie prowadzi do przerzutów poza tkankę jajników. Natomiast złośliwe guzy mają zdolność przerzutowania.

Wyodrębnia się trzy główne rodzaje raka jajnika:

- Nabłonkowy rak jajnika – stanowi ok. 90% przypadków raka jajnika. Ryzyko wystąpienia raka nabłonkowego wzrasta wraz z wiekiem i występuje zazwyczaj u kobiet powyżej 60 roku życia. Może jednak rozwijać się w każdym wieku,
- Zarodkowy rak jajnika – powstaje w komórkach produkujących jaja. Ten rodzaj nowotworu może występować u kobiet w każdym wieku, jednakże najczęściej dotyczy nastolatki oraz młode kobiety przed 30 rokiem życia. Stanowi jedynie 5% wszystkich nowotworów jajnika,
- Nowotwory wywodzące się z komórek sznurów płciowych lub podścieliska – rozwijają się w tkance łącznej produkującej hormony żeńskie. Są stosunkowo rzadko występującymi nowotworami (5% wszystkich nowotworów jajnika). We wczesnych stadiach choroby mogą powodować odczucie bólu i dyskomfortu w okolicy jamy brzusznej.

Według klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania raka jajnika:

- I – nowotwór ograniczony do jajników: IA (zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego); IB (zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku

otrzewnowego); IC zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych,

- II – nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej: IIA (zajęcie miednicy lub jajowodów); IIB (zajęcie innych narządów miednicy mniejszej, jak: pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa); IIC – IIA lub B + IC,
- III – nowotwór jednego lub obu jajników wychodzący poza miednicę mniejszą lub z przerzutami do węzłów chłonnych zaotrzewnowych: IIIA (mikroskopowe ogniska nowotworu poza miednicę mniejszą); IIIB (ogniska o średnicy < 2 cm); IIIC (ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych),
- IV – nowotwór jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi, w tym do wątroby lub płucnej.

W etiologii raka jajnika znaczenie mają następujące czynniki podwyższonego ryzyka zachorowania:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy jedynie 5-10% wszystkich przypadków raka jajnika i wiąże się z rodzinnym występowaniem tego nowotworu),
- przebyte leczenie z powodu raka piersi,
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka okrężniczo-odbytniczego lub zespołu Lynch (wczesny niepolipowaty rak okrężniczo-odbytniczy, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu),
- zaburzenia czynności hormonalnej jajników oraz leczenie środkami stymulującymi owulację,
- bezdzietność i urodzenie pierwszego dziecka powyżej 35 roku życia.

Objawy raka jajnika są zazwyczaj nieswoiste, często występujące w innych stanach chorobowych oraz nieokreślone, przez co choroba jest trudna do zdiagnozowania. Najczęstszymi objawami raka jajnika są: ogólny dyskomfort i ból w obrębie jamy brzusznej (częstość zgłaszania 77%); wzdęcia i/lub uczucia pełności, nawet po lekkim posiłku; nudności, biegunka, zaparcia lub częste oddawanie moczu (częstość zgłaszania 34%); niewyjaśniona utrata lub przybranie na wadze; utrata apetytu; nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych; nadmierne zmęczenie.

Obecnie nie ma skutecznej metody wczesnego wykrywania raka jajnika, diagnozuje się go zazwyczaj w stadium zaawansowanym. Wykrycie raka ograniczonego jedynie do jajników zdarza się u 25% chorych. U 50-75% w chwili rozpoznania nowotworu są stwierdzane przerzuty. Badania przesiewowe obciążone są dużym prawdopodobieństwem uzyskania wyniku fałszywie negatywnego. W przypadku raka jajnika widoczna jest silna korelacja między stopniem klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania a rokowaniem (względny 5-letni przeżyciem). Proces chorobowy postępuje bardzo szybko, jednak bezobjawowo, powodując, iż ponad połowa nowotworów jajnika jest rozpoznawana w III stopniu klinicznego zaawansowania.

W celu wykrywania raka jajnika zaleca się wykonywanie badań przesiewowych wyłącznie u kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym (grupa wysokiego ryzyka rodzinnego lub genetycznego).

Wykonanie badań przesiewowych obejmuje następujące metody:

- Pełne badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych wraz z wywiadem i oceną czynników ryzyka,
- Badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem we wziernikach pochwowych (do szczególnie istotnych zmian należą powiększenie jajnika, mała ruchomość i nikła bolesność wykrytego guza, twarde guzki w zatoce Douglasa); USG jamy brzusznej i USG przezpochwowa; ocena stężenia antygeny CA125 w surowicy krwi; podstawowe badania krwi i moczu; gastroscopia lub kolonoskopia oraz badanie piersi i mammografia w różnicowaniu guzów pierwotnych i przerzutowych.

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach, w tym: PTG (2004), PUO (2009), NICE (2011), USPSTF (2004), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} NSW (2009), ACS (2011), ACOG (2009, 2011), ESMO (2009, 2010), SIGN (2003), ACCC (2009), ACR (2009), NCCN (2009).

Na podstawie ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. ustanowiono wieloletni „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” na lata 2006-2015. Celem Programu jest: zahamowanie wzrostu zachorowań na nowotwory; osiągnięcie średnich europejskich wskaźników w zakresie wczesnego

wykrywania nowotworów; osiągnięcie średnich europejskich wskaźników skuteczności leczenia; stworzenie warunków do wykorzystania w praktyce onkologicznej postępu wiedzy o przyczynach i mechanizmach rozwoju nowotworów złośliwych; utworzenie systemu ciągłego monitorowania skuteczności zwalczania nowotworów w skali kraju i poszczególnych regionach kraju. Program jest finansowany z budżetu państwa z części, której dysponentem jest Minister Zdrowia. W harmonogramie zadań wykonywanych w ramach programu w 2011 roku oraz kierunków realizacji programu na lata 2012-2013 zawarto program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym: moduł 1 – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika. Celem programu jest prewencja oraz znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i wynikiem tego wyleczeń raka piersi i jajnika w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na te nowotwory, poprzez: zidentyfikowanie – na podstawie ankiet wśród osób zdrowych lub dokładnych wywiadów rodzinnych wśród osób chorych – kobiet, u których występuje wysokie ryzyko zachorowania, prowadzenie badań nosicielstwa mutacji genu BRCA1, objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi, wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktycznego.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworowego w Polsce w 2008 roku zarejestrowano 3280 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika (standaryzowany współczynnik zachorowalności – 10,6/100 tys.). W tym samym roku z powodu nowotworów złośliwych jajnika zmarło w Polsce 2 507 chorych (standaryzowany współczynnik umieralności – 7,1/100 tys.).

W strukturze zachorowań na nowotwory złośliwe w Małopolsce rak jajnika zajmuje 5 miejsce. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w 2008 roku wyniósł 11,6/100 tys. Najwięcej zachorowań odnotowano w grupie wiekowej 40-75 lat. W powiecie [REDAKTOWANE] w 2008 roku na raka jajnika zachorowało 13, a w mieście [REDAKTOWANE] 8 kobiet. W tym samym roku z powodu raka jajnika zmarło odpowiednio dla powiatu i samego miasta: 14 i 10 kobiet.

Opinie ekspertów przedstawiały różne stanowiska: program przesiewowy w kierunku wczesnego wykrywania raka jajnika był zarówno oceniany pozytywnie, jak i negatywnie.

Podsumowując opinie ekspertów:

- Wprowadzenie programu pozwoli na stworzenie możliwości wczesnego wdrożenia postępowania zapobiegawczego i leczniczego,
- Nie udowodniono skuteczności badań profilaktycznych w raku jajnika. Wydaje się, że jedynie dobrze zaprojektowane programy o charakterze badawczym mają zasadność realizacji w omawianym problemie zdrowotnym. Również kobiety z grupy wysokiego ryzyka raka jajnika nie wydają się odnosić korzyści z badań proponowanych w projekcie,
- Złe wyniki leczenia raka jajnika w Polsce wymagają mobilizacji szerokiego grona specjalistów,
- Niebezpiecznie zwiększa się liczba zachorowań przy braku postępowania w leczeniu,
- Badania profilaktyczne pozwolą na rozpoznanie choroby we wczesnym stadium zaawansowania, co może przełożyć się na wyleczenia,
- Wprowadzenie programu pozwoli na stworzenie możliwości wczesnego wdrożenia postępowania zapobiegawczego i leczniczego,
- Zasadne byłoby przeprowadzenie programu edukacyjnego skierowanego do populacji ogólnej, polegającego na zwiększeniu świadomości choroby i jej wczesnych objawów,
- Ocena efektywności programu powinna obejmować: wykrywalność, przeżycie, wyleczalność, poprawę jakości życia oraz ocenę odsetka 5-letnich przeżyć w dalszej obserwacji wykrytych przypadków raka jajnika,
- Proponowane badania i ich interpretacja wymagają wiedzy i doświadczenia wyspecjalizowanego personelu onkologicznego.

Celem głównym omawianego projektu jest zwiększenie wykrywalności nowotworów jajnika w grupie kobiet obciążonych dziedziczeniem ryzyka choroby. Cele szczegółowe obejmują: zwrócenie uwagi na istniejące zagrożenie zdrowotne i zmobilizowanie kobiet z grup ryzyka do wykonywania corocznych systematycznych badań kontrolnych; przekazanie wiedzy o współistniejących czynnikach ryzyka

choroby nowotworowej; przekazanie wiedzy o korzyściach oraz ograniczeniach badania przesiewowego oraz zwiększenie odsetka nowotworów wykrywanych we wczesnych stadiach zaawansowania. Program będzie realizowany w latach 2011-2014 i zostaną nim objęte kobiety w wieku 40-70 lat zamieszkałe i zameldowane w [REDAKTED]. Populacja docelowa liczy łącznie ponad 24 000 kobiet, z czego rocznie w ramach realizacji programu badaniami zostanie objętych około 180-200 kobiet. Planowane działania przeprowadzone zostaną w dwóch etapach. Pierwszy etap będzie polegał na wykonaniu badania ginekologicznego wraz z wywiadem i oceną czynników ryzyka. W drugim etapie zostanie wykonane badanie biochemiczne CA-125 wraz z poradą ginekologiczną oraz badanie USG *per vagina*.

Komentarz:

W projekcie zamieszczono liczne informacje dotyczące problemu zdrowotnego, epidemiologii, celów programu, adresatów, akcji informacyjnej, terminu realizacji, planowanych działań i zasad ich realizacji, sposobu naboru realizatora, ewaluacji programu oraz kosztów.

Proponowane działania stosowane w populacji ogólnej nie wykazują udowodnionej skuteczności w redukcji umieralności z powodu raka jajnika; nie odnaleziono danych potwierdzających skuteczność testów przesiewowych w kierunku wykrywania raka jajnika polegających na wykonaniu testu na CA-125, USG lub badania obszaru miednicy w redukcji umieralności z powodu raka jajnika. Nie poprawiają też wczesnego wykrycia: w USA, gdzie badanie fizykalne w celu wczesnego wykrywania raka jajnika jest wykonywane rutynowo, i w Wielkiej Brytanii, gdzie takie rutynowe badania fizykalne nie są wykonywane rutynowo, odsetki kobiet z wykrytym rakiem jajnika w I stadium są podobne. Niska zachorowalność na raka jajnika w powiecie i mieście [REDAKTED] stawia celowość badań przesiewowych pod znakiem zapytania.

Realizator przewiduje przebadać 180-200 kobiet rocznie. Z jednej strony w populacji ok. 24 tys. kobiet z porad i proponowanych badań chciałoby zapewne skorzystać więcej osób. Z drugiej strony większość porad, jeśli nie wszystkie, będą zapewne wykonane u kobiet niekwalifikujących się do proponowanych testów skriningowych z uwagi na brak czynników ryzyka. Taka sytuacja budzi zastrzeżenia co do równości traktowania obywateli w ramach programu. Przy minimalnej zachorowalności (8 kobiet w mieście [REDAKTED] w 2008 r.) ryzyko rozpoznania fałszywie dodatnich jest wysokie.