



**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 85/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r.**  
**o projekcie programu „Wczesna prewencja i profilaktyka**  
**nowotworów złośliwych raka sutka i jajnika u osób obciążonych**  
**genetycznie z zastosowaniem diagnostyki molekularnej” miasta**  
**Krakowa**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości negatywnie opiniuję projekt programu zdrowotnego „Wczesna prewencja i profilaktyka nowotworów złośliwych raka sutka i jajnika u osób obciążonych genetycznie z zastosowaniem diagnostyki molekularnej” miasta Krakowa.

**Uzasadnienie**

Program nie wyodrębnia właściwie osób obciążonych genetycznie. Do takich osób adresowany jest program finansowany przez Ministerstwo Zdrowia. Dostępne źródła naukowe rekomendują zastosowanie mammografii, jako badania przesiewowego u kobiet powyżej 50 roku życia, a jedynie w uzasadnionych przypadkach po 45 roku życia. Coraz poważniejsze obawy budzi stosowanie samobadania pacjentki. Propozycja wykorzystania badań USG kłóci się z oceną, że procedura ta ma zastosowanie pomocnicze.

W przypadkach raka jajnika brak jest skutecznej przesiewowej metody wczesnego wykrywania choroby, a badania obarczone są dużym ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie negatywnego. Pomimo zaplanowania wysokiego budżetu, brak jest wyodrębnienia szeroko zakrojonej akcji edukacyjno-informacyjnej dla całej populacji kobiet, nie uwzględniono również, oceny zgłaszalności, monitorowania i realizacji programu.

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem opinii jest projekt programu zdrowotnego z zakresu profilaktyki raka złośliwego piersi i jajnika wśród mieszkanki miasta Krakowa. Badaniami mają zostać objęte kobiety w wieku 30 – 70 lat, które przez ostatnie 2 lata nie uczestniczyły w żadnym programie profilaktyki raka sutka i jajnika lub/i kwalifikują się do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika. Ponadto program zakłada kontynuację badań dla kobiet ze zdiagnozowanymi mutacjami genów BRCA1 i BRCA2, które brały udział w poprzedniej turze realizacji programu. Za cel główny programu wskazano poprawienie wykrywalności wczesnego raka piersi (I i II stadium) oraz raka jajnika, działania profilaktyczne. Program ma być realizowany od stycznia 2013 do grudnia 2015 roku. Autorzy podali koszty jednostkowe oraz planowane koszty całkowite realizacji programu (695 500 zł w ciągu 3 lat).

**Problem zdrowotny**

Rak jajnika 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. Złośliwe guzy mają zdolność przerzutowania.

Obecnie nie ma skutecznej metody wczesnego wykrywania raka jajnika, diagnozuje się go zazwyczaj w stadium zaawansowanym. Z tego powodu jedynie połowa kobiet przeżywa okres dłuższy niż 5 lat po diagnozie. W przypadku 25% kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem we wczesnym stadium choroby, wskaźnik 5-letniego okresu przeżycia jest większy niż 90%.

Nowotwór piersi objawia się klinicznie w postaci stwardnienia lub zgrubienia w piersi, bólu lub ucisku w piersi, objawów zapalnych, zniekształcenia brodawki sutkowej, wydzieliny z brodawki sutkowej lub objawów przerzutów odległych. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce. Stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów diagnozowanych u kobiet. Co roku w Polsce odnotowuje się około 11 tys. nowych zachorowań (30 zachorowań na 100 tys. mieszkańców). Z powodu raka piersi każdego roku umiera 5 tys. kobiet. Uznaje się, że rak piersi jest związany z rozwojem cywilizacyjnym społeczeństwa. Umieralność może być skutecznie zmniejszona dzięki wczesnemu wykrywaniu.

Do czynników ryzyka zaliczyć można: późny wiek pierwszego porodu, wczesny wiek pierwszej miesiączki, późny wiek menopauzy, brak dzieci bądź pierwsza ciąża po 30 roku życia, poronienia samoistne i sztuczne, długookresowe stosowanie doustnych preparatów antykoncepcyjnych (dane nie są rozstrzygające), długookresowe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej po menopauzie, brak aktywności fizycznej, obciążenie rodzinne: zdiagnozowanie raka piersi u matki przed 40 rokiem życia lub zdiagnozowanie nowotworu u siostry zwiększa szacowane ryzyko dwukrotnie, zdiagnozowanie raka piersi u matki przed 70 rokiem życia zwiększa to ryzyko półtora raza, obustronny rak piersi w rodzinie trzykrotnie zwiększa ryzyko zachorowania kobiety miesiączkującej na raka piersi, obecność innych nowotworów, takich jak rak trzonu macicy, rak jajników, rak jelita grubego, chłoniaki, przyjęcie znaczącej dawki promieniowania jonizującego w rejonie klatki piersiowej, zmiany piersi z atypią oraz proliferacją podwyższają ryzyko do 4 razy, rozwoju nowotworu można spodziewać się po 10 latach od pojawienia się zmian łagodnych, regularne, codzienne spożywanie alkoholu nieznacznie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi.

Kluczową rolę we wczesnym rozpoznaniu raka piersi ma badanie mammograficzne, które umożliwia rozpoznanie zmiany nowotworowej, nim ta osiągnie postać objawiającą się klinicznie. Wykazano, że badania mammograficzne pozwalają zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu raka piersi.

### **Alternatywne świadczenia**

Program opieki nad rodzinami wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe realizowany w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2006 – 2015, jako jeden z jego kierunków na lata 2012 – 2013. Celem programu jest prewencja oraz znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń raka piersi i raka jajnika poprzez identyfikowanie – na podstawie ankiet wśród osób zdrowych lub dokładnych wywiadów rodzinnych wśród osób chorych – kobiet, u których występuje wysokie ryzyko zachorowania. Ponadto, program obejmuje badanie nosicielstwa mutacji genu BRCA1, objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne

rozpoznanie raka piersi i wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktycznego.

Standardowe postępowanie stosowane obecnie w zakresie objętym programem stanowi Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi, finansowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia dla populacji kobiet w wieku 50 – 69 lat, objętych ubezpieczeniem zdrowotnym, które nie miały wykonywanej mammografii w ciągu ostatnich 24 miesięcy (12 miesięcy w przypadku kobiet, u których wystąpił rak piersi wśród członków rodziny (u matki, siostry lub córki) lub mutacje w obrębie genów BRCA 1 lub BRCA). Kryterium wykluczającym z udziału w PPWWRP jest wcześniejsza diagnoza zmiany nowotworowej o charakterze złośliwym w piersi.

Program opieki nad rodzinami wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe realizowany w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2006 – 2015, jako jeden z jego kierunków na lata 2012 – 2013. Celem programu jest prewencja oraz znaczne zwiększenie odsetka wczesnych rozpoznań i dzięki temu wyleczeń raka piersi i raka jajnika poprzez identyfikowanie – na podstawie ankiet wśród osób zdrowych lub dokładnych wywiadów rodzinnych wśród osób chorych – kobiet, u których występuje wysokie ryzyko zachorowania. Ponadto, program obejmuje badanie nosicielstwa mutacji genu BRCA1, objęcie kobiet z grupy wysokiego ryzyka programem corocznych badań ukierunkowanych na wczesne rozpoznanie raka piersi i wyodrębnienie grupy kobiet najwyższego ryzyka, u których należy rozważyć opcje postępowania profilaktycznego.

#### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

Rak jajnika stanowi 6 miejsce wśród nowotworów u kobiet pod względem zachorowalności. Zbliżonemu do średniego dla krajów UE poziomowi zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce towarzyszy wyższy od przeciętnego poziom umieralności z powodu tych chorób.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet wynosiła 3 280, a łączna liczba zgonów 2 507.

Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych jest 2. celem strategicznym Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015. W 2005 roku ustawą z dnia 1 lipca ustanowiono wieloletni „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” na lata 2006-2015.

Metodami stosowanymi w badaniach przesiewowych raka jajnika są:

- Badanie dwuręczne narządów miednicy.
- USG, szczególnie przezpochwowa.
- Oznaczanie stężenia markera CA-125 we krwi.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych:

- Podstawą do wyłonienia pacjentek z grupy wysokiego ryzyka dziedzicznie uwarunkowanego na raka jajnika i raka gruczołu sutkowego jest dokładny wywiad rodzinny. Należy ustalić występowanie i wiek nachorowania na te nowotwory u wszystkich krewnych I i II stopnia pacjentki (krewnymi I stopnia są rodzice, rodzeństwo i dzieci pacjentki; krewnymi II stopnia są: dziadkowie, rodzeństwo ojca i rodzeństwo matki oraz wnuki pacjentki).
- Pacjentki z rodzin odpowiadających kryteriom zwiększonego ryzyka powinny być celem diagnostyki kierowane do Genetycznej Poradni Onkologicznej oraz włączone do badań

nosicielstwa genu mutacji BRCA1 i ewentualnych mutacji innych genów mogących mieć udział w rozwoju raka piersi i jajnika.

- Badanie nosicielstwa wymaga świadomej, pisemnej zgody pacjentki, a jego wynik jest poufny.
- W ramach programów opieki zaleca się:
  - Wykonywanie corocznie od 20-25 r.ż. badania palpacyjnego i obrazowego piersi (u młodych kobiet – USG), od około 35 r.ż. mammografia i USG i od 50 r.ż. – mammografia. Za opcję najkorzystniejszą uznaje się jednakże coroczne badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI).
  - Od 30 r.ż. corocznie: badanie ginekologiczne z USG.
  - Oznaczanie CA 125 w surowicy krwi.
- Należy przeprowadzać testy w kierunku raka jajnika w ramach opieki podstawowej jeżeli kobieta (szczególnie powyżej 50. roku życia) zgłasza występowanie jednego z niżej wymienionych objawów, zazwyczaj powyżej 12 razy w ciągu miesiąca:
  - Ciągłe wzdęcia jamy brzusznej.
  - Uczucie „pełności” lub/oraz utrata apetytu.
  - Ból w okolicy miednicy lub jamy brzusznej.
  - Zwiększona chęć lub/ oraz częstość oddawania moczu.
- Nie rekomenduje się rutynowego badania przesiewowego w kierunku raka jajnika u osób bezobjawowych oraz w populacji ogólnej.
- Jeżeli poziom CA-125 w surowicy krwi jest wyższy lub równy niż 35 IU/ml należy zlecić wykonanie USG jamy brzusznej oraz miednicy.
- W przypadku kobiety poniżej 40 r.ż. z podejrzeniem raka jajnika należy przeprowadzić badanie poziomu AFP, beta-hCG oraz CA-125 w celu wykluczenia nabłonkowego raka jajnika.
- U kobiet u których stwierdzono normalny lub podwyższony poziom CA125 w surowicy krwi, a wynik USG jest poprawny należy ocenić stan zdrowia w celu zdiagnozowania przyczyn występujących objawów oraz zalecić wizytę u lekarza w razie zwiększenia częstości ich występowania.
- Wszystkie kobiety z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika należy zapoznać z informacjami dotyczącymi ich choroby, włączając zagadnienia psychosocjalne oraz psychoseksualne.
- Operacja redukująca ryzyko zachorowania na raka jajnika polegająca na usunięciu jajnika i jajowodów powinna być oferowana od wieku 40 r.ż. lub po decyzji rezygnacji z przyszłego macierzyństwa. Operacja ta zmniejsza ryzyko raka jajnika, raka jajowodów oraz otrzewnej o około 85 - 90% u kobiet z mutacją genów BRCA1 lub BRCA2. Dodatkowo, operacja ta prowadzi do zmniejszenia ogólnej umieralności w grupie kobiet z mutacją genów BRCA1 lub BRCA2.

Wnioski z odnalezionych dowodów:

- Nie odnaleziono danych potwierdzających skuteczność testów skryningowych w kierunku wykrywania raka jajnika polegających na wykonaniu testu na CA-125, USG lub badania obszaru miednicy w redukcji umieralności z powodu raka jajnika.

- Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie raka jajnika wśród kobiet z objawami wynoszące 0,23%:
  - pozytywna wartość predykcyjna testu CA-125 wynosi 0,81%, a USG 1,14%. To oznacza, że ok. 1 kobieta na 100 zgłaszające się do specjalisty z pozytywnym wynikiem badania cierpi na raka jajnika.
  - Negatywna wartość predykcyjna wynosi 0,06% dla badania CA-125 oraz 0,04% dla USG (oznacza to, że ok. 1 kobieta na każde 2000 kobiet z negatywnym wynikiem testu cierpi na raka jajnika).

W odnalezionych wytycznych USPSTF stwierdzono, że z powodu małego rozpowszechnienia raka jajnika w populacji oraz inwazyjności testów diagnostycznych przeprowadzanych w wyniku uzyskania pozytywnego wyniku badania przesiewowego istnieją dowody na potencjalne poważne zagrożenia wynikające z badań przesiewowych. Potencjalnymi zagrożeniami wynikającymi z przeprowadzania badań przesiewowych są zbędne operacje lub zwiększony niepokój.

Wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie ekspertów, nie są zgodne co do relacji korzyści do ryzyka z uczestnictwa w badaniu przesiewowym w kierunku raka piersi, w odniesieniu do różnych technik diagnostycznych i grup wiekowych kobiet. Wyniki przeglądu polskich i światowych rekomendacji dotyczących badań wczesnego wykrywania raka piersi można podsumować w następujących punktach:

- Wytyczne wskazują na mammografię jako standardową i skuteczną metodę diagnostyczną, stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka piersi.
- Żadne aktualne wytyczne nie zalecają wykonywania mammografii u kobiet w wieku poniżej 40 roku życia. W większości wytycznych zaleca się wykonywanie mammografii od 50. roku życia. Niektóre wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania mammograficznego w wieku poniżej 50 roku życia.
- Wytyczne nie są zgodne w odniesieniu do odstępu czasu, jaki powinien być zachowany pomiędzy kolejnymi mammografiami. Większość wskazuje na odstęp 2 lat bądź roku. Żadne wytyczne nie zalecają wykonywania mammografii częściej niż raz do roku.
- Niektóre wytyczne przypominają nie tylko o korzyściach, ale i o ryzyku związanym z udziałem w badaniu przesiewowym w kierunku raka sutka.
- Wskazuje się na wagę kontroli i zapewnienia jakości wykonywanych badań mammograficznych. Polskie programy przesiewowe powinny być kontrolowane w odniesieniu do europejskich kryteriów jakości, określających m.in. akceptowalny i oczekiwany odsetek zgłoszeń do programu, błędów technicznych, badań dodatkowych, raków wykrytych w poszczególnych stadiach itp. (patrz: Wytyczne Europejskie 2008, s. 621-622).
- U pacjentek o przeciętnym ryzyku zachorowania na raka piersi nie zaleca się innych metod przesiewowych niż mammografia.
- Warunkiem efektywności skринingu mammograficznego stanowi objęcie nim co najmniej 70% populacji docelowej.
- Niektóre wytyczne jako podstawowe badanie przesiewowe wskazują również na badanie lekarskie gruczołu piersiowego oraz samobadanie przez pacjentkę.

- Wytyczne nie zalecają ani nie odradzają stosowania badania USG i MRI jako standardowego testu diagnostycznego w przesiewowym wykrywaniu raka piersi.
- Inne metody obrazowania medycznego zaleca się stosować w przypadku pacjentek o podwyższonym ryzyku zachorowania lub w przypadku pogłębionej diagnostyki zmian w gruczole piersiowym.
- Wytyczne nie są zgodne na temat górnej granicy wieku, w którym powinno się zaprzestać udziału w mammograficznych badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi.
- Wytyczne zalecają działania edukacyjne w zakresie wczesnego wykrywania raka piersi i zagrożeń związanych z tym nowotworem, a także korzyści związanych z wczesnym wdrożeniem leczenia.
- Wytyczne nie są zgodne na temat roli samobadania piersi we wczesnym wykrywaniu raka piersi.
- Niektóre wytyczne kładą silny nacisk na istotność przedstawiania pacjentce rzetelnych informacji w zakresie korzyści oraz ryzyka związanego z udziałem w badaniu mammograficznym. Na podstawie tych informacji oraz rozmowy z lekarzem pacjentka powinna podejmować własną, osobistą decyzję na temat udziału w badaniu.
- Zaleca się objęcie pacjentek o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi szczególną opieką lekarską i stosowanie odrębnej diagnostyki w kierunku wczesnego wykrywania raka sutka.
- U pacjentek o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi zaleca się wykonywanie badania MRI.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych przez American Public Health Association) można stwierdzić, że:

I. Program odnosi się do istotnego w skali całego kraju problemu zdrowotnego.

II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów - program jest skierowany do kobiet w wieku 30 - 70 lat, które przez ostatnie 2 lata nie uczestniczyły w żadnym programie profilaktyki raka sutka i jajnika lub/i kwalifikują się do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika. Ponadto program zakłada kontynuację badań dla kobiet ze zdiagnozowanymi mutacjami genów BRCA1 i BRCA2, które brały udział w poprzedniej turze realizacji programu.

III. Skuteczność działań - W odniesieniu do metod diagnostycznych zaproponowanych w projekcie należy podkreślić, że z przeglądu wytycznych praktyki klinicznej wynika, że jedynym badaniem przesiewowym zalecanym do wczesnego wykrywania raka piersi jest badanie mammograficzne. Proponowane badanie ultrasonograficzne nie jest badaniem zalecanym, jako test przesiewowy w populacji kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, podstawą do wyłonienia pacjentek z grupy wysokiego ryzyka dziedzicznie uwarunkowanego na raka jajnika i raka gruczołu sutkowego jest dokładny wywiad rodzinny. Należy ustalić występowanie i wiek zachorowania na te nowotwory u wszystkich krewnych I i II stopnia pacjentki (krewnymi I stopnia są rodzice, rodzeństwo i dzieci pacjentki, krewnymi II stopnia są dziadkowie, rodzeństwo ojca, rodzeństwo matki oraz wnuki pacjentki). Pacjentki z rodzin odpowiadających kryteriom zwiększonego ryzyka powinny być celem diagnostyki kierowane do Genetycznej Poradni Onkologicznej oraz włączone do badań nosicielstwa genu mutacji

BRCA1 i ewentualnych mutacji innych genów mogących mieć udział w rozwoju raka piersi i jajnika. Badanie nosicielstwa wymaga świadomej, pisemnej zgody pacjentki, a jego wynik jest poufny. W ramach programów opieki zaleca się:

- Wykonywanie corocznie od 20 – 25 roku życia badania palpacyjnego i obrazowego piersi (u młodych kobiet – USG), od około 35 roku życia mammografia i USG i od 50 roku życia – mammografia. Za opcję najkorzystniejszą uznaje się jednakże coroczne badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI).
- Od 30 roku życia corocznie badanie ginekologiczne z USG.
- Oznaczenie CA125 w surowicy krwi. Jeżeli poziom CA125 jest wyższy lub równy 35 IU/ml należy zlecić wykonanie USG jamy brzusznej oraz miednicy.

Ze wskazanego w projekcie programu podziału kobiet na grupy wynika, że badaniom zostaną poddane również kobiety, u których nie wykryto obciążeń predysponujących do zachorowania na raka piersi lub jajnika (Grupa 3). Jest to sprzeczne z tytułem programu, który zakłada wczesną prewencję i profilaktykę nowotworów u osób obciążonych genetycznie. Narzędziem kwalifikującym kobiety do odpowiedniej grupy miała być ankieta pozwalająca ocenić, czy kobieta pochodzi z rodziny obciążonej zachorowaniem na raka piersi lub jajnika.

IV. Autorzy podali koszty jednostkowe oraz planowane koszty całkowite realizacji programu (695 500 zł w ciągu 3 lat).

V. Projekt nie zakłada monitorowania i ewaluacji realizacji programu. Powinien uwzględniać ocenę efektywności programu, ocenę zgłaszalności oraz jakości świadczeń w programie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wydaję opinię jak na wstępie.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem „Wczesna prewencja i profilaktyka nowotworów złośliwych raka sutka i jajnika u osób obciążonych genetycznie z zastosowaniem diagnostyki molekularnej” realizowany przez miasto Kraków, AOTM-OT-441-194/2012, Warszawa, kwiecień 2013 i aneksów: „Programy wczesnego wykrywania raka piersi – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, lipiec 2012, „Programy z zakresu profilaktyki nowotworów narządów rodnych – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, kwiecień 2013.