

Ocena pridobljenih let življenja v populacijskih presejalnih programih za raka

Estimation of life years gained in population-based cancer screening programs

Zadnik Vesna¹, Pohar Perme Maja², Žagar Tina¹,
Vratanar Bor², Jarm Katja³, Lokar Katarina¹,
Jurtela Maja¹, Tomšič Sonja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Onkološki inštitut Ljubljana, DORA, državni presejalni program za raka dojke, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Vesna Zadnik

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 10.4.2024

Sprejeto / Accepted: 25.4.2024

doi:10.25670/oi2024-005on

IZVLEČEK

Zaradi možnih negativnih zdravstvenih posledic presejalnih programov in velikih sredstev, vloženih vanje, je pomembno spremljati njihovo učinkovitost. Umrljivost v ciljni populaciji je eden od kazalnikov, ki služi za prikaz dolgoročne učinkovitosti organiziranih populacijskih presejalnih programov – po 10 do 20 letih se pričakuje padec umrljivosti v ciljni populaciji za 20 % do 30 %. Ena od glavnih omejitev kazalnika umrljivosti je, predvsem pri rakah z dobrim preživetjem, da pokaže učinkovitost presejanja šele v daljšem časovnem obdobju. Mnogokrat se zato za oceno učinkovitosti populacijskih presejalnih programov za raka uporablja analiza preživetja, pri kateri so rezultati dostopni prej. Tudi analiza preživetja ima svoje omejitve, saj se lahko v rezultate prikradejo številne pristranosti (npr. pristranost časa trajanja, prednosti in prediagnosticiranja).

Nedavno smo slovenski raziskovalci predlagali nov analitični pristop, ki omogoča primerjavo preživetja pri rakah, ki so oz. niso odkriti v presejalnem programu, z upoštevanjem vseh pomembnih pristranosti. Izračunana preživetja so osnova za izračun pridobljenih let življenja, to je mere, ki izraža dodatno število let življenja, ki bi jih osebe preživele zaradi vključitve v presejalni program.

V testnem primeru smo ocenili učinke uvedbe Državnega presejalnega programa za raka dojke DORA, ki smo ga prvim prebivalcam ponudili leta 2008, na celotno populacijo pa je bil razširjen leta 2018. Ženske, ki so bile povabljene v program DORA v obdobju 2008–2018, so do leta 2022 pridobile skupaj 90,6 leta

življenja, če bi bile v program DORA že od leta 2008 vključene vse ženske, pa bi pridobile 552,7 leta življenja. Z vsakim dodatnim letom opazovanja, ko posamezne ženske od vključitve v program DORA preživijo, se seštevek pridobljenih let življenja poveča.

Nova metoda bo v pomoč pri upravljanju obstoječih presejalnih programov za raka, njihovi promociji in vrednotenju učinkov pri spremembah presejalnih politik.

Ključne besede: organiziran presejalni program, ocenjevanje učinkovitosti, register raka, rak dojke, pridobljena leta življenja

ABSTRACT

Due to the potential negative consequences of cancer screening programmes and the substantial resources invested in them, it is important to monitor their effectiveness. Mortality in the target population is one indicator that can be used to demonstrate the long-term effectiveness of organized, population-based screening programmes—after 10 to 20 years, mortality in the target population is expected to decrease by 20–30%. One of the main limitations of the mortality indicator is that, particularly for cancers with good survival rates, it only shows the effectiveness of screening over a long period of time. Therefore, survival analysis, where results are available earlier, is often used to evaluate the effectiveness of population-based cancer screening programmes. It is recognized that a number of biases can creep into the results of survival analysis (e.g. lead, length and overdiagnosis bias).

Recently, Slovenian researchers have proposed a new analytical

approach that allows a comparison of survival rates for cancers detected and undetected in the screening programme, taking into account all relevant biases. The calculated survival rates form the basis for the calculation of life years gained, a measure that expresses the additional number of years of life that people live as a result of participating in the screening programme.

In the test case, we assessed the impact of the introduction of the National Breast Cancer Screening Programme DORA, which was first offered to residents in 2008 and expanded to the entire population in 2018. Women invited to the DORA programme in the period 2008–2022 gained a total of 90.6 life years. If all women had been included in the DORA programme since 2008, they would have gained 552.7 years of life. The total number of life years gained increases with each additional year of observation that individual women survive after enrolment in the DORA programme.

The new method will help in the management of existing cancer screening programmes, their promotion and the evaluation of the impact of changes in screening policy.

Keywords: organized screening programme, performance evaluation, cancer registry, breast cancer, life years gained

UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da bi lahko z ukrepi primarne in sekundarne preventive preprečili 30–50 % vseh rakov (1). Evropski kodeks proti raku vsebuje 12 enostavnih, z dokazi podprtih priporočil, ki jih lahko večina ljudi upošteva brez posebnih spretnosti ali znanja (2). Med najučinkovitejše metode preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka sodijo organizirani populacijski presejalni programi za raka, v okviru katerih z obdobjim pregledovanjem velikega števila navidezno zdravih ljudi s presejalnimi testi iščemo predrakave ali/in zgodnje rakave spremembe, ki jih nato zdravimo.

Prva priporočila Sveta Evropske Zveze o presejanju za raka so iz leta 2003, ko so državam članicam priporočili presejanje za tri lokacije – raka dojke (mamografija za ženske od 50. do 69. leta), materničnega vratu (bris materničnega vratu za ženske po 20. letu) in debelega črevesa ter danke (test na prikrito krvavitev v blatu za ženske in moške od 50. do 74. leta) (3). V Sloveniji imamo na populacijski ravni organizirane vse tri priporočene presejalne programe: kot prvi je bil leta 2003 uveden Program ZORA za zgodnje odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu, program DORA za presejanje za raka dojke se je začel leta 2008 na širšem območju Ljubljane ter se postopno širil in se od leta 2018 izvaja na ravni celotne države, program Sviti pa je bil na državni ravni ustanovljen leta 2009 in je namenjen zgodnjemu odkrivanju in zdravljenju predrakavih in rakavih sprememb debelega črevesa in danke. Prenovljena priporočila za presejanje raka v Evropski Zvezi so bila izdana decembra 2022 in glede na dokaze, predstavljene v novejših raziskavah, priporočajo določene prilagoditve obstoječih treh populacijskih presejalnih programov in uvajanje novih populacijskih presejanj za raka prostate ter pljučnega in želodčnega raka (4).

OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI POPULACIJSKIH PRESEJALNIH PROGRAMOV ZA RAKA

Zaradi možnih neugodnih posledic presejalnih programov in velikih sredstev, vloženih vanje, je pomembno spremljati njihovo učinkovitost, za kar so v uporabi številni kazalniki. Kadar je možno s presejalno metodo odkriti tudi predrakave spremembe, se lahko učinek presejanja na populacijski ravni pokaže v zmanjšanju incidence (po prvotnem povečanju incidence, ki je posledica uvedbe presejanja). Umrljivost v ciljni populaciji pa je

kazalnik, ki služi za prikaz dolgoročne učinkovitosti organiziranih presejalnih programov – po 10 do 20 letih se pričakuje padec umrljivosti v ciljni populaciji za 20 % do 30 %. Ena od glavnih omejitev kazalnika umrljivosti je, predvsem pri rakah z dobrim preživetjem, da pokaže učinkovitost presejanja šele v daljšem časovnem obdobju, nekje 10 do 20 let po uvedbi organiziranega populacijskega presejanja (5). Hkrati ta mera ni osredotočena na paciente v programu in ob mnogih drugih spremembah v tako dolgem časovnem obdobju ne more prikazati učinka programa. V izogib dolgemu čakanju na učinek presejalnega programa na zmanjšanje umrljivosti se lotijo mnogi raziskovalci pri pripravi ocen učinkovitosti populacijskih presejalnih programov, poleg analize kratkoročnih kazalnikov kakovosti, analize preživetja, pri kateri so rezultati prej dostopni, saj se običajno poroča 5-oz. 10-letno preživetje od časa postavitve diagnoze. Hkrati analiza preživetja omogoča tudi neposrednejšo primerjavo med pacienti v programu in ostalimi. Čeprav se preživetje v onkološki epidemiologiji uporablja rutinsko kot ena izmed pomembnih mer bremena raka, je ta mera manj ustrežna za ocenjevanje učinkovitosti presejalnih programov zaradi naslednjih lastnosti (6):

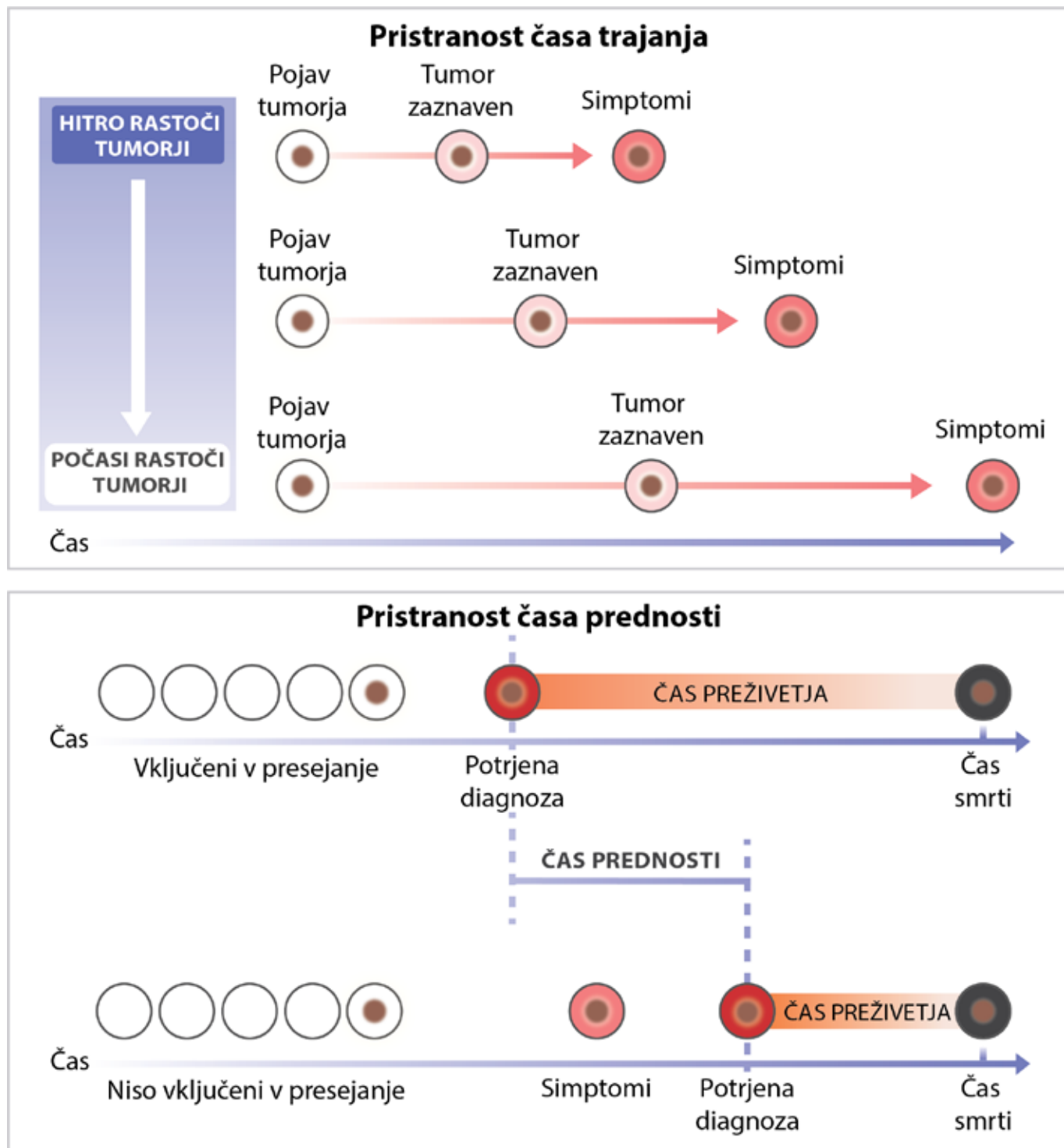
1. Preživetje ne upošteva oseb, ki zaradi presejanja in zgodnjega odkritja ter zdravljenja predrakavih sprememb niso zbolele za rakom, in zato samo preživetje oseb z diagnozo raka ne more v celoti ovrednotiti dobrobiti presejanja. Velikokrat je zaradi tega izračunano preživetje slabše.
2. V skupini presejalnih vključimo v izračun preživetja tudi primere, pri katerih se simptomi bolezni sicer (v odsotnosti presejanja) ne bi pojavili (pristranost prediagnosticiranja). Zaradi te pristranosti je izračunano preživetje boljše, kot če presejalnega programa ne bi bilo, dobrobiti za ciljno populacijo pa so v resnici manjše ali pa jih ni.
3. Preživetje je podvrženo pristranosti časa prednosti in časa trajanja bolezni (slika 1).

a. Pristranost časa trajanja (*angl. length time bias*) nastane zaradi različne verjetnosti odkrivanja agresivnih (slabo preživetje) in neagresivnih (dobro preživetje) rakov s presejalnim programom. Pacienti s hitrorastočim (agresivnim) tumorjem imajo večjo verjetnost, da rak ni ugotovljen na presejalnem pregledu, čeprav se redno udeležujejo presejalnega programa (ti raki so nato opredeljeni kot intervalni raki). Hitrorastoči tumorji imajo praviloma kratek čas preživetja, ki pa ni vključen v izračun preživetja presejalno odkritih rakov. Pristranost nastane zato, ker je lahko v skrajnem primeru preživetje skupine oseb z presejanju odkritimi raki boljše samo zato, ker smo izključili vse hitrorastoče rake s slabo prognozo (dobrobit za ciljno populacijo pa je nespremenjena).

b. Pristranost časa prednosti (*angl. lead time bias*) je posledica zgodnejše diagnoze, ki nastane zaradi določitve časa diagnoze na datum presejanja in s tem podaljšanja časa preživetja, tudi če je oseba živila enako dolgo, kot če ne bi bila vključena v presejalni program. To pomeni, da imajo presejalno odkriti navidezno daljši čas preživetja, tudi če jim zgodnejša postavitev diagnoze ni nič pomagala (dobrobiti za to ciljno skupino v resnici ni).

Predstavljenih pristranosti ne moremo enostavno odpraviti, saj ne vemo, katera oseba bi imela drugačen čas preživetja, če bi bila razvrščena v drugo skupino. Torej ne vemo, katere čase preživetja bi bilo treba prilagoditi in kako, da bi bila primerjava nepristrana.

Slika 1: Shematičen prikaz pristranosti zaradi časa trajanja bolezni in časa prednosti zgodnejše diagnoze.



OCENA PRIDOBLJENIH LET ŽIVLJENJA

Nedavno smo slovenski raziskovalci predlagali nov analitični pristop, ki omogoča primerjavo preživetja pri rakah, ki so oz. niso odkriti v presejalnem programu, z upoštevanjem vseh zgoraj opisanih pomembnih pristranosti (7). Ideja metode je, da lahko bolnike, ki niso bili povabljeni v program, razdelimo na tiste, ki bi bili v primeru vabila odkriti v presejanju, in tiste, ki bi bili odkriti ob simptomih bolezni. Informacija o tem, kaj bi se zgodilo z vsakim posameznim bolnikom, sicer ni na voljo,

lahko pa ocenimo delež vsake podskupine na podlagi podatkov skupine, ki je bila povabljena v presejalni program. S presejanjem namreč ne odkrijemo vseh rakov – vedno se v skupini presejanih oseb pojavijo tudi t. i. intervalni raki, to so raki pri osebah, ki so imele predhodno normalen presejalni test, še pred ponovnim presejanjem pa jim je bil diagnosticiran rak. Intervalni raki tako predstavljajo podskupino presejanih oseb, kjer je bila diagnoza postavljena zaradi simptomov.

Preživetje bolnikov, ki niso bili povabljeni v program, tako lahko

zapišemo kot uteženo povprečje obeh podskupin. Preživetje združenih podskupin lahko neposredno opazujemo, hkrati pa predpostavimo tudi, da bi bilo preživetje simptomatsko odkritih bolni enako, kot je pri tistih, ki so bili vabljeni v program (intervalni raki), saj jim s presejalnim programom ne moremo pomagati. Ker lahko ocenimo vse preostale dele utežene vsote, lahko torej izračunamo tisti del, ki nas zanima: preživetje bolnikov, ki bi lahko bili odkriti v presejanju, v situaciji, ko jih pričnemo zdraviti šele ob simptomih.

Izračunana preživetja so osnova za izračun pridobljenih let življenja (*angl. life years gained; LYG*), to je mera, ki izraža dodatno število let življenja, ki jih osebe živijo zaradi vključitve v presejalni program. Število pridobljenih let življenja izračunamo tako, da od vsote let, ki jih živijo osebe po vključitvi v presejalni program, odštejemo vsoto let med potencialnim povabilom v program in smrtjo za skupino oseb, ki v presejalni program niso bile povabljene.

Predlagana metoda, ki smo jo poimenovali S-LYG (pridobljena leta življenja zaradi presejanja; *angl. screening life years gained*), zahteva podatke o zbolelih za rakom za dve skupini oseb: za tiste, ki so vključene v presejalni program, in za tiste, ki niso. V Sloveniji beležimo podatke o obeh skupinah oseb v populacijskem Registru raka Republike Slovenije ter v registrih organiziranih presejalnih programov za raka. Obstoječa zakonodaja omogoča tudi povezovanje teh zbirk podatkov v raziskovalne namene in za rutinsko spremljanje učinkovitosti programov. Z zgoraj predstavljeno novo analitično metodo je bilo tako mogoče prvič preveriti število pridobljenih let življenja kar na slovenskih podatkih – v naslednjem poglavju je predstavljena ocena pridobljenih let življenja zaradi vzpostavitve presejanja za raka dojk.

OCENA PRIDOBLENIH LET ŽIVLJENJA Z VZPOSTAVITVIJO PRESEJANJA ZA RAKA DOJK

Državni presejalni program za raka dojk DORA (Program DORA) smo v Sloveniji uvedli leta 2008. Uvajanje organiziranega presejanja je potekalo postopoma. Sprva je zajemalo le območje Ljubljane, do leta 2011 so bila vključena območja osrednje Slovenije. Do leta 2016 je bilo v program vključenih okoli 70 % vseh ustreznih žensk, aktivno povabljenih pa jih je bilo nekaj več kot polovica. Zadnja vključena območja, kjer živi manj kot 5 % ustreznih žensk, so bila priključena v začetku leta 2018 (8). V desetletnem obdobju postopnega uvajanja Programa DORA je imelo možnost za dostop do presejalne mamografije v organiziranem presejalnem programu različno število žensk z območij, kjer je program že deloval, ostale so imele možnost oportunističnega presejanja v Centrih za bolezni dojk (9).

Relativno dolgo obdobje širitve Programa DORA na območje cele Slovenije (2008–2018) (10) predstavlja neke vrste naravni eksperiment, kjer smo lahko v istem časovnem obdobju v isti populaciji primerjali breme raka dojk in prognostičnih dejavnikov pri ženskah, ki so bile vključene v presejalni program (skupina vabljenih), in pri tistih, ki niso bile (ker niso imele te možnosti; skupina ne-vabljenih), kar je izboljšalo primerljivost obeh skupin glede ostalih dejavnikov, ki lahko vplivajo na izide (moteči dejavniki). V izračun števila pridobljenih let življenja smo vključili 7.439 žensk, ki so zbolele za invazivnim rakom dojk med letoma 2008 in 2018 ter so bile ob diagnozi stare med 50 in 71 let. Med njimi so do konca leta 2022 zabeležili 1.482 smrti. Razdelitev bolnic glede na status vabljenosti v presejalni program in stadij bolezni je prikazan v tabeli 1.

Naivna primerjava preživetja med skupino odzivnic (vključuje rake dojk, odkrite v presejanju, in intervalne rake dojk) in neodzivnic je pokazala značilno boljše preživetje pri vabljenih (slika 2) in ni bila odvisna od stadija ob diagnozi (11).

Slika 2: Petletno čisto preživetje žensk z rakom dojk glede na status v programu DORA, Slovenija, 2008–2018 (11).

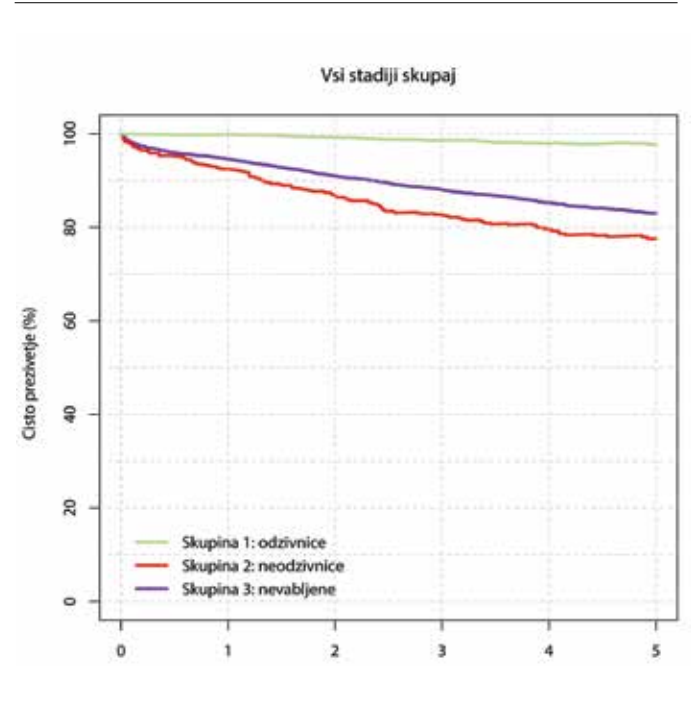


Tabela 1. Bolnice z rakom dojk glede na status vabljenosti v presejalni program in stadij bolezni, Slovenija, 2008–2018. n: število.

	Vabljene			Nevabljene
	Odzivnice: intervalni rak dojk	Odzivnice: rak dojk odkrit v presejanju	Neodzivnice v program	Rak dojk
Rak dojk: n	416	1768	487	4678
Smrti zaradi raka: n	72	107	135	1168
Stadij I: n (%)	134 (32)	1114 (63)	128 (26)	1720 (37)
Stadij II: n (%)	175 (42)	512 (29)	169 (35)	1761 (38)
Stadij III: n (%)	78 (19)	129 (7)	100 (21)	788 (17)
Stadij IV: n (%)	25 (6)	10 (1)	78 (16)	316 (7)
Neznan stadij: n (%)	4 (1)	3 (0)	12 (2)	93 (2)

Rezultati naivne primerjave (slika 2) vsebujejo številne pristranosti, kot je predstavljeno v drugem poglavju. Uporaba metode S-LYG nam poleg nepristrane primerjave preživetij med skupinama (nepristrana preživetja niso prikazana) omogoča tudi ovrednotenje deleža posameznih pristranosti (slika 3), ki nastanejo pri naivnem izračunu preživetij v presejanje vključenih oseb. Največja pristranost nastane zaradi pristranosti časa trajanja bolezni.

V nadaljevanju smo izračunali pridobljena leta življenja pri ženskah, ki so bile vključene v program DORA, ter koliko let življenja bi pridobili, če bi bile v program DORA že od leta 2008 vključene vse ženske. Ženske, ki so bile povabljene v program DORA, so v obdobju 2008–2018 pridobile skupaj 90,6 leta življenja, če bi bile v program DORA že od leta 2008 vključene vse ženske, pa bi pridobile 552,7 leta življenja. Z vsakim dodatnim letom opazovanja, ko bodo posamezne ženske od vključitve v program DORA še preživele, se bo seštevek pridobljenih let življenja povečeval. Preračunano drugače: na 1000 žensk bomo v 5 letih prihranili 53,7 leta (95 % IZ 10,7–96,7), v 10 letih pa 184,9 leta življenja (95 % IZ 36,6–332,9). Ta primerjava podpira prizadevanja za vpeljevanje tovrstnih na dokazih temelječih javnozdravstvenih ukrepov v populacijo v čim krajšem časovnem razmiku, saj s tem največ doprinesemo h kakovostni in bolj enaki obravnavi raka.

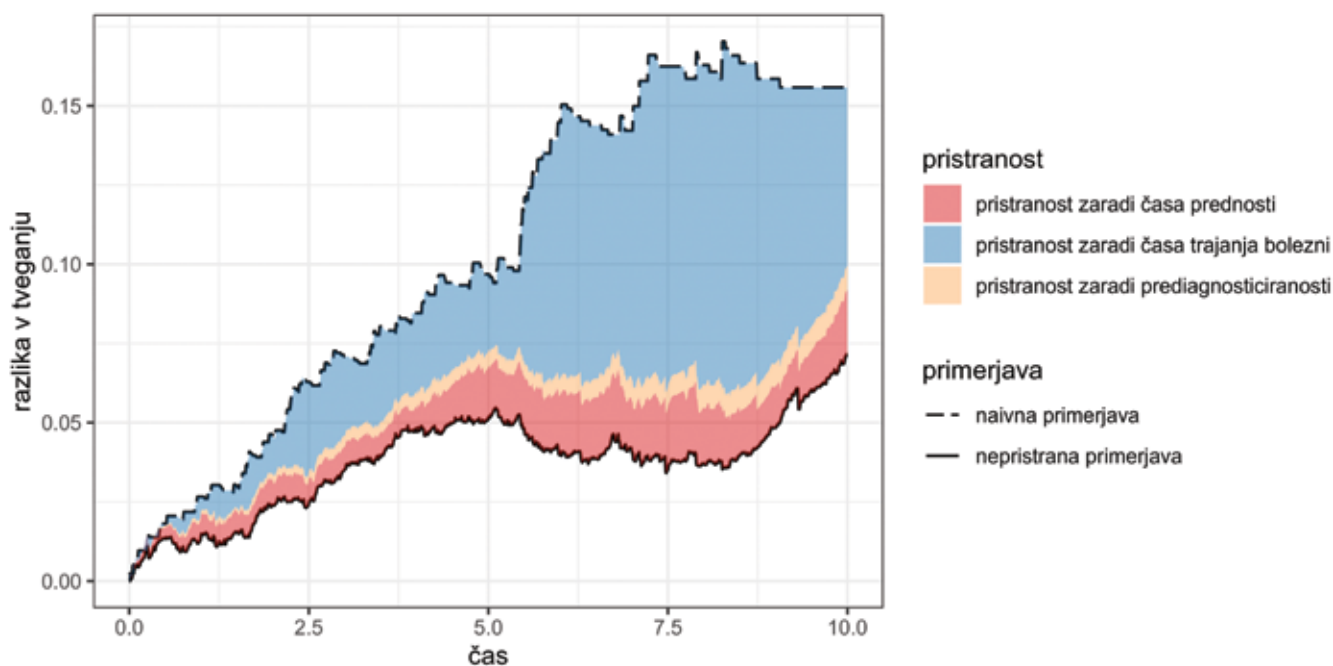
NADALJNI KORAKI

Nova metoda S-LYG omogoča bolj nepristran in sproten izračun pridobljenega števila let pri osebah, ki so se odzvale na povabilo na presejalni test. Metoda S-LYG bo v pomoč pri upravljanju obstoječih presejalnih programov za raka, njihovi promociji in vrednotenju učinkov pri spremembah presejalnih politik, možno pa jo bo uporabiti tudi pri odločanju o uvedbi novih presejalnih programov za raka.

Z namenom povečanja uporabnosti metode v državah, ki nimajo tako kakovostnih registrov podatkov, kot so na voljo v Sloveniji, imamo v načrtu zmanjšati kompleksnost izračuna novega kazalnika in določiti minimalno velikost opazovanega vzorca

ob danem času opazovanja ter minimalni nabor podatkov za določeno vrsto presejalnega programa. Novo metodo S-LYG bomo prilagodili tako, da bodo vhodni podatki uveljavljene definicije iz podatkovnih baz, ki so mednarodno poenotene. Prilagojena metoda S-LYG bo torej temeljila na rutinsko zbranih podatkih populacijskih registrov, tablicah umrljivosti, ki jih izračunava in redno objavlja državna statistika, ter že uveljavljenih obdobjih kazalnikov presejalnih programov, kot so število povabljenih in delež udeležbe po spolu, starosti ter koledarskem letu.

Slika 3: Deleži posameznih pristranosti pri naivnem izračunu preživetij v presejanje vključenih oseb (izračunano z metodo S-LYG).



LITERATURA

1. World Health Organization. Cancer prevention [spletna stran na internetu]. Geneva: World Health Organization; 2024 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>.
2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Evropski kodeks proti raku: 12 nasvetov proti raku [spletna stran na internetu]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/sl/o-kodeksu>.
3. Commission of the European Communities. Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening 2003/0093(CNS) [spletna stran na internetu]. Brussels: Commission of the European Communities; 2003 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf.
4. Council of the European Union. Interinstitutional File: 2022/0290(NLE). Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC [spletna stran na internetu]. Brussels: Council of the European Union; 2022 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/en/pdf>.
5. International Agency for Research on Cancer. Cancer Screening in the European Union: Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening [spletna stran na internetu]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017 [pridobljeno 28.3.2024]. Dostopno na: https://health.ec.europa.eu/document/download/911ecf9b-0ae2-4879-93e6-b750420e9dc0_en.
6. Dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
7. Vratinar B, Pohar Perme M. Evaluating cancer screening programs using survival analysis. *Biom J.* 2023 Oct;65(7):e2200344.
8. Jarm K, Kadivec M, Šval C, Hertl K, Primic Žakelj M, Dean PB, et al. Quality assured implementation of the Slovenian breast cancer screening programme. *PLoS One.* 2021 Oct 8;16(10):e0258343.
9. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ljubljana: Uradni list 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09, 17/15, 47/18, 57/18 in 57/18.
10. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir-Borovčič M, et al. Ten years of the National breast cancer screening programme DORA. *Onkologija.* 2020;24(2):12–22. doi:10.25670/oi2020-008on.
11. Tomšič S, Žagar T, Mihor A, Mlakar M, Lokar K, Jarm K, et al. Prognostic factors and outcomes in women with breast cancer in Slovenia in relation to step-wise implementation of organized screening. *PLoS One.* 2022 Nov 30;17(11):e0278384.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>