

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Laura  
STEPONAVIČIENĖ

Atrankinė mamografinė patikra  
Lietuvoje: programos eiga ir jos įtaka  
krūties vėžio epidemiologinės situacijos  
pokyčiams

**DAKTARO DISERTACIJA**

Medicinos ir sveikatos mokslai,  
visuomenės sveikata M 004

---

VILNIUS 2019

Disertacija rengta 2015–2019 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete, moksliniai tyrimai atlikti Nacionaliniame vėžio institute.

**Mokslinė vadovė:**

**dr. Giedrė Smailytė**, Nacionalinis vėžio institutas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata (M 004)

# TURINYS

SANTRUMPOS .....	6
1. ĮVADAS.....	7
1.1 Darbo aktualumas.....	7
1.2 Darbo tikslas.....	9
1.3 Darbo uždaviniai .....	9
1.4 Ginamieji teiginiai.....	9
1.5 Darbo mokslinis naujumas .....	10
1.6 Autorės indėlis .....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA .....	11
2.1 Literatūros paieška .....	11
2.2 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio pasaulyje ir Lietuvoje.....	11
2.2.1 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio pasaulyje .....	11
2.2.2 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio Europoje.....	14
2.2.3 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio Lietuvoje.....	15
2.3 Krūties vėžio rizikos veiksniai .....	17
2.4 Atrankinės patikros svarba ir būdai.....	22
2.5 Atrankinės mamografinės patikros efektyvumas .....	26
2.5.1 Mamografinės patikros veiksmingumas randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose.....	26
2.5.2 Atrankinės mamografinės patikros efektyvumas populiaciniuose tyrimuose .....	31
2.6 Kiti atrankinės patikros būdai.....	37
2.7 Atrankinės mamografinės patikros trūkumai .....	39
2.8 Atrankinės mamografinės patikros stebėsenos svarba .....	43
2.9 Atrankinės mamografinės patikros programos vertinimas.....	48
2.9.1 Programos vykdymo rodikliai.....	48
2.9.2 Programos poveikio rodikliai .....	49
2.9.3 Sergamumo ankstyvųjų ir vėlyvųjų stadijų krūties vėžiu pokyčiai ir jų vertinimas .....	51

2.10	Intervaliniai navikai.....	54
2.10.1	Intervalinių navikų klasifikacija.....	55
2.10.2	Intervalinių navikų priežastys .....	57
2.10.3	Intervalinių navikų dažnis .....	64
2.10.4	Intervalinių navikų dažnio stebėseną .....	65
2.10.5	Pacienčių, kurioms diagnozuoti intervaliniai navikai, prognozė .....	65
2.11	Atrankinės mamografinės patikros programos jautrumas.....	66
3.	TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI.....	68
3.1	Duomenų šaltiniai .....	68
3.2	Tyrimo fragmentai.....	69
3.2.1	Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimo ir vykdymo vertinimas .....	69
3.2.2	Atrankinės mamografinės patikros programos poveikio vertinimas .....	70
3.2.3	Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimas ir vykdymas specializuotame centre .....	72
3.3	Statistinė duomenų analizė.....	73
4.	DARBO REZULTATAI.....	74
4.1	Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimas Lietuvoje.....	74
4.2	Atrankinės mamografinės patikros programos vykdymo rodikliai ....	75
4.3	Atrankinės mamografinės patikros programos poveikio rodikliai ....	76
4.4	Atrankinės mamografinės patikros organizavimas ir vykdymas specializuotame centre.....	91
5.	REZULTATŲ APTARIMAS .....	99
5.1	Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimo ir vykdymo rodikliai Lietuvoje .....	99
5.2	Atrankinės mamografinės patikros programos poveikio rodikliai ..	100
5.3	Atrankinės mamografinės patikros organizavimas ir vykdymas specializuotame centre.....	110
	IŠVADOS.....	113
	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	114

LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	115
MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS.....	141
PRIEDAI .....	144

## SANTRUMPOS

AMP – atrankinė mamografinė patikra

AMPP – atrankinės mamografinės patikros programa

BIRADS – radiologinių krūties vaizdų vertinimo sistema (angl. *Breast Imaging Reporting and Data System*)

BRCA1 – onkogenas (angl. *Breast Cancer Type 1*, krūties vėžys tipas 1)

BRCA2 – onkogenas (angl. *Breast Cancer Type 2*, krūties vėžys tipas 2)

ES – Europos Sąjunga

KKT – klinikinis krūtų tyrimas

KS – krūtų savityra

MP – mamografinė patikra

MR – magnetinio rezonanso tyrimas

NVI – Nacionalinis vėžio institutas

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

SAM – Sveikatos apsaugos ministerija

VLK – Valstybinė ligonių kasa prie Sveikatos apsaugos ministerijos

VMP – vidutinis metinis pokytis

# 1. ĮVADAS

## 1.1 Darbo aktualumas

Nuolat daugėja šiuolaikinės medicinos laimėjimų kuriant įvairias priemones, skirtas išvengti vėžio, jį gydyti ir išgydyti, tačiau onkologinės ligos išlieka itin aktuali visuomenės sveikatos problema. Pasaulyje onkologinės ligos – viena iš pagrindinių mirčių ir neįgalumo priežasčių.

Krūties vėžys yra tarp aktualiausių moterų sveikatos problemų pasaulyje ir Lietuvoje. Tai antra pagal dažnį piktybinė liga po plaučių vėžio ir dažniausia moterų piktybinė liga visame pasaulyje. Kasmet pasaulyje diagnozuojama daugiau kaip 1,5 mln. naujų krūties vėžio atvejų. 2012 metais naujų atvejų buvo apie 1,7 mln. (25 proc. visų vėžio atvejų) [1]. Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, krūties vėžys yra dažniausia piktybinė moterų liga. Paskutiniaisiais Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2012 metais Lietuvoje nustatyti 1 526 krūties vėžio atvejai (18 proc. visų moterų piktybinių navikų) [2]. Palyginti su kitomis Europos Sąjungos (ES) šalimis, Lietuvos moterų standartizuotas sergamumo krūties vėžiu rodiklis yra maždaug perpus mažesnis (65,2 atv./100 000 gyv.) nei Prancūzijoje (118,6 atv./100 000 gyv.), Olandijoje (131,3 atv./100 000 gyv.), Suomijoje (121,0 atv./100 000 gyv.), bet mirtingumas nuo krūties vėžio Lietuvoje ir šiose šalyse yra beveik vienodas (23,4; 23,7; 26,0; 19,7 atv./100 000 gyv. atitinkamai) [3].

Sergamumą krūties vėžiu galima sumažinti taikant pirminės vėžio profilaktikos priemones. Pirminės profilaktikos tikslas – sumažinti sergamumą veikiant jį lemiančius veiksnius. Siekiant sumažinti mirtingumo nuo krūties vėžio ekonominę ir socialinę naštą, sistemingai ieškoma būdų mirtingumui mažinti. Mirtingumą nuo krūties vėžio galima sumažinti taikant antrinės profilaktikos priemones. Didelių gyventojų grupių, kurias sudarantys žmonės nejaučia jokių ligos simptomų ir mano esą sveiki, tyrimai siekiant aptikti vėžį ar ikivėžinius pokyčius vadinami atrankinės patikros tyrimais. Atrankinės patikros tyrimas dėl krūties vėžio neapsaugo nuo krūties vėžio išsivystymo, bet leidžia nustatyti krūties vėžį anksčiau, kai yra galimas efektyvus gydymas ir galima naudoti mažiau agresyvias gydymo priemones. Taip pailginama susirgusiųjų išgyvenimo trukmė ir užtikrinama geresnė jų gyvenimo kokybė. Šiuo metu atliekant moterų atrankinę patikrą dėl krūties vėžio rekomenduojama naudoti rentgeninį krūtų tyrimą – mamografiją, tyrimą, pasižymintį didžiausiu jautrumu ir specifiskumu [4].

Mamografinės patikros veiksmingumas buvo įvertintas randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose. Pirmasis tyrimas pradėtas

JAV 1963 metais [5]. Vėliau panašūs tyrimai atlikti kitose šalyse. Gauti rezultatai leido nustatyti, kiek mamografinė patikra efektyvi mažinant mirtingumą nuo krūties vėžio. Skirtingų autorių duomenimis, mirtingumas vykdant mamografinę patikrą gali sumažėti 20–35 proc. [6; 7]. Randomizuotų kontroliuojamų tyrimų rezultatai parodė, kad vykdoma mamografinė patikra gali reikšmingai sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio, todėl daugelyje Europos šalių nacionaliniu arba regioniniu lygmeniu buvo pradėtos atrankinės mamografinės patikros (angl. *screening mammography*) (AMP). Njor su bendraautoriais, atlikę 20 tyrimų apžvalgą 2012 metais nustatė, kad AMP turi įtakos mirtingumui Europos šalyse ir kad moterų, pakviestų dalyvauti AMP, mirtingumas sumažėjo 26 proc. [8]. Broeders su bendraautoriais atliko išsamią visų stebėjimo tyrimų, kuriuose vertinta AMP įtaka mirtingumui nuo krūties vėžio mažėti, apžvalgą ir nustatė, kad Europoje vykdoma AMP sumažina moterų, pakviestų dalyvauti atrankinėje patikroje, mirtingumą 25–31 proc. ir 38–48 proc. moterų, dalyvavusių patikroje [9].

AMP, vykdomos bendroje populiacijoje, efektyvumas gali skirtis nuo veiksmingumo, nustatyto klinikinių tyrimų metu [10]. Skirtumų gali atsirasti dėl skirtingo personalo, dalyvaujančio vykdant AMP, profesionalumo, dėl AMP dalyvaujančių moterų skirtingų charakteristikų, dėl skirtingos mamografinės technikos ir kt. [10; 11]. Pažymėtina, kad mamografija yra tik vienas visos įvykių sekos, kuri leidžia diagnozuoti vėžį arba užtikrina, kad vėžio nėra, elementas. Pradėjus vykdyti AMP bendrosiose populiacijose, supratęs, kad tai sudėtingas kompleksinis procesas, turintis ir nepageidaujamų poveikių (hiperdiagnostika, rentgeno spinduliuotės, skausmo, patiriamo tyrimo metu, papildomų diagnostinių procedūrų ir psichologinio streso poveikis), ir suvokus, kaip svarbu užtikrinti tinkamą atrankinių tyrimų kokybę, buvo dedama pastangų sukurti kokybės užtikrinimo standartus. Dar 1989 metais Day su bendraautoriais paskelbė svarbiausius tinkamai organizuotos AMP efektyvumo matavimo rodiklius, kurie yra būtini norint užtikrinti mažesnę mirtingumą nuo krūties vėžio [12]. Taigi jau praėjusio šimtmečio devintame dešimtmetyje buvo suprasta, kad reikalingos atrankinės mamografinės patikros programos (AMPP), kurios leis vykdyti atrankinę mamografinę patikrą organizuotai, laikantis tam tikrų kokybės standartų. Apibendrinus daugelio klinikinių tyrimų duomenis ir įvairių šalių patirtį vykdant AMP, 2006 metais Europos Sąjungoje anksčiau skelbtų ir peržiūrėtų gairių pagrindu buvo išleistos ketvirtosios išsamios multidisciplininės rekomendacijos, kuriose nurodomos priemonės, užtikrinančios vykdomos AMPP kokybę [13]. Šiame dokumente labai išsamiai aptariama AMPP eiga, būtinos sąlygos, kad AMPP būtų vykdoma efektyviai. Kiekvienoje



rekomendacijų dalyje labai aiškiai nurodomi rodikliai (jų minimalios ir pageidautinos reikšmės), kurių stebėseną garantuoja sklandžią programos eigą ir gerą kokybę bei leidžia tikėtis, kad tokia programa bus efektyvi, t. y. bus pasiektas mažesnis mirtingumas nuo krūties vėžio. AMPP vykdymas vertinamas pagal daugelį kriterijų, juos būtų galima suskirstyti į 2 pagrindines grupes: programos vykdymo rodikliai, kurie būtini siekiant įvertinti ir užtikrinti, kad programa vykdoma tinkamai, pagal esamas rekomendacijas, ir programos įtakos rodikliai, kurie rodo AMPP vykdymo įtaką krūties vėžio epidemiologinių rodiklių pokyčiams. Lietuvoje AMPP pradėta vykdyti dar 2005 metais, tačiau nei programos eiga, nei jos efektyvumas iki šiol nebuvo tirti.

## 1.2 Darbo tikslas

Įvertinti Lietuvoje vykdomos atrankinės mamografinės patikros programos eigą ir jos įtaką krūties vėžio epidemiologinės situacijos pokyčiams Lietuvoje.

## 1.3 Darbo uždaviniai

1. Įvertinti atrankinės mamografinės patikros programos Lietuvoje vykdymo rodiklius.
2. Įvertinti sergamumo ir mirtingumo bei sergamumo ankstyvųjų ir pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu pokyčius iki atrankinės mamografinės patikros programos vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu.
3. Nustatyti krūties navikų pataloginių charakteristikų skirtumus atrankinėje mamografinės patikros programoje dalyvavusių ir nedalyvavusių moterų grupėse.
4. Įvertinti intervalinių navikų santykinį dažnį.
5. Nustatyti atrankinės mamografinės patikros programos jautrumą.

## 1.4 Ginamieji teiginiai

1. Organizuotai vykdoma atrankinė mamografinės patikros programa gali sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio. Tam, kad šis tikslas būtų pasiektas, būtina nuolatinė atrankinės mamografinės patikros programos vykdymo stebėseną.
2. Atrankinės mamografinės patikros programos stebėsenai svarbiausi yra jos vykdymo (dalyvavimo dažnis, mamogramų kartojimo dėl techninių

priežasčių dažnis, papildomų kvietimų dažnis ir kt.) ir poveikio (mirtingumo mažėjimas, intervalinių navikų dažnis, navikų stadijos ir kt.) rodikliai.

3. Intervalinių navikų stebėjimas yra būtinas procesas, siekiant vertinti atrankinės mamografinės patikros programos efektyvumą ir jautrumą.

### 1.5 Darbo mokslinis naujumas

Lietuvoje AMPP vykdoma nuo 2005 metų, tačiau iki šiol nebuvo atlikta išsamaus ir nuoseklaus programos vykdymo ir jos įtakos krūties vėžio epidemiologinei situacijai vertinimo.

Lietuvoje atliktuose darbuose analizuota tik Kauno regione vykdomos AMPP radiologų darbo kokybė ir pacienčių, kurioms nustatytas krūties vėžys, išgyvenamumas, etiniai AMPP aspektai arba kaštai dėl krūties vėžio. Iki šiol apimančio visoje Lietuvoje vykdomos AMPP tiek proceso, tiek poveikio rodiklių vertinimo tyrimo, kuriame naudojami šiuolaikiniai vėžio epidemiologijos metodai, atlikta nebuvo.

Pirmą kartą nuo pat AMPP vykdymo Lietuvoje pradžios apskaičiuotas intervalinių krūties navikų santykinis dažnis ir Lietuvoje vykdomos AMPP jautrumas. Pirmąkart įvertinta AMPP įtaka sergamumo krūties vėžiu, nustatomos ligos stadijų pasiskirstymo ir mirtingumo pokyčiams Lietuvoje. Pirmą kartą nustatyti AMPP dalyvavusių ir nedalyvavusių moterų krūties navikų patologinių charakteristikų skirtumai.

### 1.6 Autorės indėlis

Šio darbo autorė dalyvavo sudarant tyrimo planą, perprato ir įgudo naudoti sergamumo ir mirtingumo rodiklių skaičiavimo metodus bei pokyčių vertinimo naudojant lūžio taškų (angl. *joinpoint*) metodiką, taip pat AMPP eigos, jautrumo vertinimo metodikas. Parengė tyrimo protokolą ir dokumentus, reikalingus gauti Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą atlikti tyrimą. Valstybinei duomenų apsaugos inspekcijai parengė dokumentus, reikalingus gauti leidimą atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus, kurie būtini tyrimui atlikti. Dalyvavo kuriant duomenų bazę iš Lietuvos vėžio registro ir Valstybinės ligonių kasos duomenų. Taip pat surinko duomenis iš NVI duomenų bazės apie suteiktas paslaugas vykdant AMPP. Autorė kartu su bendraautoriais atliko skaičiavimus, analizavo ir interpretavo gautus tyrimo rezultatus, su bendraautoriais parengė 8 mokslinius straipsnius disertacinio darbo tema, atliekamą mokslo darbą viešino mokslinėse konferencijose.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1 Literatūros paieška

Literatūros šaltinių paieška atlikta naudojant PUBMED, COCHRANE DATABASE elektroninės bibliografijos duomenų šaltinius. Duomenų ieškota literatūros šaltiniuose anglų, lietuvių kalbomis. Pagrindiniai paieškos žodžiai: krūties vėžys, krūties vėžio profilaktika, sergamumas, mirtingumas, atrankinė patikra, mamografija, atrankinės mamografinės patikros programa, intervaliniai navikai, atrankinės mamografinės patikros programos jautrumas.

Taip pat naudotasi Lietuvos mokslinių medicinos žurnalų, disertacinių darbų ir tarptautinių konferencijų spausdinta medžiaga.

### 2.2 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio pasaulyje ir Lietuvoje

#### 2.2.1 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio pasaulyje

Ilgėjant gyventojų gyvenimo trukmei, keičiantis gyvenimo būdui išsivysčiusiose šalyse susirgimų onkologinėmis ligomis vis daugėja, o išgyvenamumas, susirgus šiomis ligomis, gerėja. Krūties vėžys – viena aktualiausių moterų sveikatos problemų pasaulyje ir Lietuvoje. Tai antra pagal dažnį piktybinė liga po plaučių vėžio visame pasaulyje ir dažniausia moterų piktybinė liga. Kasmet pasaulyje diagnozuojama daugiau kaip 1,5 mln. naujų krūties vėžio atvejų. 2012 metais, GLOBOCAN duomenimis, naujų atvejų pasaulyje buvo apie 1,7 mln. (25 proc. visų vėžio atvejų) [1]. Krūties vėžys dažniausia moterų onkologinė liga tiek ekonomiškai stipriose, tiek ekonomiškai silpnose šalyse. Šiek tiek daugiau atvejų fiksuojama ekonomiškai silpnesnėse šalyse (883 tūkst. atvejų per metus) nei ekonomiškai stipriuose regionuose (794 tūkst. atvejų per metus). Maždaug 43 proc. naujų krūties vėžio atvejų diagnozuojama Europoje ir Šiaurės Amerikoje ir apie 39 proc. Azijoje.

Standartizuotas sergamumo rodiklis visame pasaulyje yra 43,1 atv./100 000 gyv. Sergamumo rodiklių skirtumai tarp įvairių pasaulio regionų siekia iki 4 kartų ir svyruoja nuo 27 atv./100 000 gyventojų Vidurio Afrikoje ir Rytų Azijoje iki 92 atv./100 000 gyventojų Šiaurės Amerikoje. Didžiausi standartizuoti sergamumo rodikliai fiksuojami Šiaurės Amerikoje (91,6 atv./100 000 gyv.), Vakarų Europoje (91,1 atv./100 000 gyv.) ir Šiaurės Europoje (89,4 atv./100 000 gyv.), mažiausi rodikliai fiksuojami Vidurio Afrikoje (26,8 atv./100 000 gyv.), Rytų Azijoje (27,0 atv./100 000 gyv.) bei

Pietų ir Centrinėje Azijoje (28,2 atv./100 000 gyv.). Tačiau tarp Rytų Azijos šalių Japonijoje ir Korėjoje sergamumo rodikliai didesni (52 atv./100 000 gyv.). Sergamumo skirtumų priežastimi laikomi socialinių ir ekonominių veiksnių nulemti hormoninių, reprodukcinų ir mitybinių krūties vėžio rizikos veiksnių paplitimo skirtumai įvairiose populiacijose. Įtakos sergamumo ir mirtingumo rodikliams turi ir kai kuriose šalyse vykdomos atrankinės mamografinės patikros programos.

Sergamumas krūties vėžiu didėja didėjant moters amžiui. Krūties vėžys yra retas iki 40 metų, vėliau sergamumas ženkliai didėja. Visame pasaulyje 15–39 metų amžiaus moterų sergamumas krūties vėžiu yra 14,0 atv./100 000 gyv., o sergamumas krūties vėžiu 65–69 metų amžiaus moterų daug didesnis (159,1 atv./100 000 gyv.) [1]. JAV pacienčių, sergančių krūties vėžiu, vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu yra 61 metai. 55–60 metų vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu yra tipiškas daugumoje Vakarų šalių [14; 15]. Bet, pavyzdžiui, Kinijoje vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu mažesnis – 50–54 metai [16].

Sergamumas krūties vėžiu visame pasaulyje nuo 2008 iki 2012 metų padidėjo apie 20 proc. [17]. Prognozuojama, kad labiausiai sergamumas krūties vėžiu didės daugelyje mažiau išsivysčiusių šalių dėl tikėtinos ilgesnės gyvenimo trukmės, taip pat turės įtakos „vakarietiško“ gyvenimo būdo priėmimas, mažesnis fizinis aktyvumas ir vėlyvas pirmas nėštumas ir gimdymas [18]. Prognozuojama, kad naujų krūties vėžio atvejų skaičius padidės dėl demografinio poveikio nuo 1,7 milijono atvejų visame pasaulyje 2012 metais iki 2,6 milijono atvejų 2035 metais [1].

Daugumoje pasaulio šalių sergamumas krūties vėžiu didėja, bet kai kuriose ekonomiškai stipriose šalyse sergamumas pasiekė aukščiausią lygį ir sumažėjo per pastarąjį dešimtmetį [19]. Sergamumas mažėja JAV, Kanadoje, sergamumo rodikliai stabilizavosi Australijoje. JAV sergamumas krūties vėžiu pradėjo mažėti nuo 2000 metų pradžios ir labiausiai siejamas su pakaitinės hormonų terapijos (PHT) preparatų vartojimo sumažėjimu [20–22], mamografijos taikymo sumažėjimu [23] bei ikiklinikinių vėžio atvejų skaičiaus sumažėjimu vykdant AMPP [24; 25]. Panašus sergamumo mažėjimas kitose Vakarų šalyse, įskaitant Jungtinę Karalystę, Prancūziją ir Australiją, taip pat iš dalies gali būti siejamas su PHT taikymo sumažėjimu [26–28].

Visame pasaulyje krūties vėžys yra ne tik dažniausia moterų onkologinė liga, bet ir dažniausia mirties nuo vėžio priežastis 101 pasaulio šalyje [19]. Apskaičiuota, kad 2012 metais dėl krūties vėžio visame pasaulyje

mirė 522 tūkst. moterų. Tai sudaro 15 proc. visų mirčių nuo vėžio tarp moterų [1; 19].

Krūties vėžys yra penktoji mirties dėl vėžio priežastis visame pasaulyje (522 tūkst. mirties atvejų per metus). Šiuo metu tai dažniausia moterų mirties dėl vėžio priežastis ekonomiškai silpnese regionuose (324 tūkst. mirčių, 14,3 proc. visų mirties nuo vėžio atvejų per metus) bei antroji mirties dėl vėžio priežastis ekonomiškai stipriose regionuose (198 tūkst. mirčių, 15,4 proc. visų mirties nuo vėžio atvejų per metus) po plaučių vėžio [1]. Mirtingumo lygio skirtumai tarp pasaulio regionų yra mažesni negu sergamumo dėl to, kad ekonomiškai stipriose regionuose didesnis susirgusiųjų krūties vėžiu išgyvenamumas. Mažiausi standartizuoti mirtingumo rodikliai fiksuojami Rytų Azijoje (6,1 atv./100 000 gyv.) ir Centrinėje Amerikoje (9,5 atv./100 000 gyv.), o didžiausi – Vakarų Afrikoje (20,1 atv./100 000 gyv.). Apie 35 proc. mirčių nuo krūties vėžio tenka Europai ir Šiaurės Amerikai ir apie 44 proc. – Azijai. Standartizuoti mirtingumo rodikliai Afrikoje yra didesni (17,3 atv./100 000 gyv.) nei Europoje (16,1 atv./100 000 gyv.) ir Šiaurės Amerikoje (14,8 atv./100 000 gyv.), tačiau bendrieji (angl. *crude rate*) mirtingumo rodikliai yra ženkliai mažesni Afrikoje (11,8 atv./100 000 gyv.) nei Europoje (34,2 atv./100 000 gyv.) ir Šiaurės Amerikoje (27,5 atv./100 000 gyv.). Afrikai tenka tik 12 proc. visų mirčių nuo krūties vėžio. Skaičiuojant bendrai, mirtingumas ekonomiškai silpnose šalyse yra apie 17 proc. didesnis nei ekonomiškai stipriose.

Sergamumas krūties vėžiu yra didesnis ekonomiškai stipriose šalyse bei aukštesnio socialinio ir ekonominio statuso moterų, o mirtingumas dėl krūties vėžio yra didesnis tarp moterų iš skurdesnių šalių, taip pat iš žemesnių socialinių ir ekonominių sluoksnių [29]. Tai gali būti iš dalies dėl neturtingų moterų mažesnio dalyvavimo atrankinės patikros programose, palyginti su santykinai turtingomis moterimis, nepaisant didelės pažangos didinant atrankinės mamografijos panaudojimą. Pavyzdžiui, 2008 metais apie 21 proc. daugiau turtingųjų moterų dalyvavo atrankinėje patikroje nei neturtingų moterų [30]. Mirtingumas dėl krūties vėžio nuo 2008 iki 2012 metų padidėjo 14 proc. [17]. Skaičiuojama, kad 2035 metais visame pasaulyje apie 847 000 moterų mirs nuo krūties vėžio.

Krūties vėžio mirtingumo rodikliai labai didėja didėjant moters amžiui. Daugiausia moterų dėl krūties vėžio miršta 55–59 metų ir 75 metų ar vyresnio amžiaus. Vidutinis mirties dėl krūties vėžio amžius visame pasaulyje yra 60–64 metai [1]. Tačiau pažymėtina, kad mirties dėl krūties vėžio metu amžiaus mediana JAV yra didesnė (68 metai), o krūties vėžiu segantys pacientai Kinijoje miršta jaunesni (amžiaus mediana 55–59 metai) [1; 14].

Per pastaruosius du su puse dešimtmečio užfiksuotas mirtingumo mažėjimas ekonomiškai stipriose šalyse. Šis mažėjimas, daugelio autorių nuomone, labiausiai sietinas su ankstyvesne diagnostika (žinomumo apie krūties vėžį pagerėjimas ir atrankinės patikros programos) bei efektyvesniu gydymu [19; 31; 32], nors kiekvienas tyrėjas nurodo skirtingą kiekvieno iš šių poveikių įtaką. Prognozuojama, kad mirtingumas dėl krūties vėžio gali sumažėti nuo 7 proc. iki 23 proc. dėl vykdomos AMPP, ir nuo 12 proc. iki 21 proc. dėl efektyvesnio gydymo [33].

## 2.2.2 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio Europoje

Europos šalyse krūties vėžys yra dažniausiai nustatomas moterų piktybinis navikas [34]. 2012 metais Europoje nustatyta 463 800 naujų krūties vėžio atvejų, tai sudarė 28,8 proc. visų moterų piktybinių navikų. Tarp moterų mirčių nuo vėžio Europoje krūties vėžys užėmė pirmą vietą (131 200 atvejų, 16,8 proc.) [35]. Didžiausi standartizuoti sergamumo krūties vėžiu rodikliai Vakarų Europos šalyse, gerokai mažesni – Rytų Europoje. Didžiausi standartizuoti mirtingumo rodikliai šiaurinėse Europos šalyse ir pietuose. Didelis mirtingumas Šiaurės šalyse yra susijęs su dideliu sergamumu, o Pietų šalyse didelis mirtingumo/sergamumo santykis rodo mažesnę susirgusiųjų krūties vėžiu išgyvenamumą.

Didžiausi standartizuoti sergamumo ir mirtingumo rodikliai nustatomi vakarinėje ir šiaurinėje Europos dalyje: 2012 metais, EUCAN duomenimis, Belgijoje sergamumas krūties vėžiu siekė – 147,5 atv./100 000 gyv., mirtingumas – 29,5 atv./100 000 gyv., Danijoje sergamumas krūties vėžiu yra 142,8 atv./100 000 gyv., o mirtingumas – 28,0 atv./100 000 gyv.; Olandijoje atitinkamai – 131,3 atv./100 000 gyv. ir 26,0 atv./100 000 gyv.; Islandijoje – 130,7 atv./100 000 gyv. ir 20,7 atv./100 000 gyv. bei Jungtinėje Karalystėje – 129,2 atv./100 000 gyv. ir 24,8 atv./100 000 gyv. [3].

Atliktas tyrimas [36], kuriame nagrinėtos mirtingumo nuo krūties vėžio tendencijos trisdešimtyje Europos šalių nuo 1989 metų iki 2006 metų. Tiriamuoju laikotarpiu mirtingumas nuo krūties vėžio sumažėjo vidutiniškai 19 proc. Tačiau šie rodikliai svyravo: 45 proc. sumažėjo Islandijoje ir 17 proc. padidėjo Rumunijoje. Mirtingumas nuo krūties vėžio sumažėjo  $\geq 20$  proc. penkiolikoje šalių ir šis sumažėjimas buvo didžiausias tose šalyse, kur 1987–1989 metais buvo didžiausi mirtingumo rodikliai. Anglijoje ir Velse, Šiaurės Airijoje ir Škotijoje nustatytas didžiausias mirtingumo sumažėjimas, atitinkamai 35 proc., 29 proc. ir 30 proc. Prancūzijoje, Suomijoje ir Švedijoje mirtingumas sumažėjo atitinkamai 11 proc., 12 proc., ir 16 proc. Vidurio

Europos šalyse mirtingumas per tiriamąjį laikotarpį nesumažėjo ar net padidėjo. Mirtingumo mažėjimo tendencijos, prasidėjusios tarp 1988 ir 1996 metų ir nuolatinis mirtingumo mažėjimas nuo 1999 iki 2006 metų rodo, kad šios tendencijos gali tęstis. Vidutiniškai mirtingumo sumažėjimas amžiaus grupėse buvo: 37 proc. (nuo 76 proc. iki 14 proc.) tarp moterų < 50 metų amžiaus; 21 proc. (nuo 40 proc. iki 14 proc.) tarp 50–69 metų amžiaus moterų, ir 2 proc. (nuo 42 proc. iki 80 proc.) tarp moterų ≥ 70 metų amžiaus. Didžiausias mirtingumo sumažėjimas buvo moterų, jaunesnių nei 50 metų amžiaus grupėje ir vidutiniškai sumažėjo 14 proc. ar daugiau visose 30 šalių. Vyresnių nei 70 metų moterų mirtingumas sumažėjo nedaug, o 17-oje Vidurio Europos šalių matoma šios amžiaus grupės moterų mirtingumo didėjimo tendencija. Ryškiausi atskirų amžiaus grupių moterų mirtingumo mažėjimo skirtumai buvo Rytų ir Vidurio Europoje. Manoma, kad Europoje pagerėjusiam išgyvenamumui daugiausia turi įtakos nuo 1990 metų vykstantys akivaizdūs pokyčiai krūties vėžio diagnostikos ir gydymo srityje, daugelyje šalių vykdomos AMPP, efektyvios hormonų terapijos ir chemoterapijos įdiegimas, spindulinės terapijos ir chirurginio gydymo pažanga [37; 38]. Tačiau pabrėžiama, kad AMPP vykdymas, inovatyvaus gydymo prieinamumas bei išlaidos sveikatos apsaugai labai skiriasi įvairiose Europos šalyse, o tai gali turėti įtakos mirtingumui mažėti netolygiai [36]. Pagerėjusio gydymo įtaka yra mažesnė vidutinio ir vyresnio amžiaus moterų negu jaunesnių moterų mirtingumui mažėti. Tai gali lemti skirtingos ligos charakteristikos ir / ar mažiau integruotas krūties vėžio gydymas vyresniame amžiuje [32].

### 2.2.3 Sergamumas ir mirtingumas nuo krūties vėžio Lietuvoje

Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, krūties vėžys yra dažniausia piktybinė moterų liga. Šis vėžys yra ir dažniausia mirties priežastis tarp moterų mirčių dėl piktybinių navikų. Paskutiniaisiais Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2012 metais Lietuvoje nustatyti 1 526 krūties vėžio atvejai, t.y. tarp visų amžiaus grupių moterų onkologinių ligų pirmavo krūties vėžys (18 proc. visų moterų piktybinių navikų). Pažymėtina, kad Lietuvoje greta krūties vėžio pirmavo ir odos vėžys (išskyrus melanomą) [2]. Sergamumas krūties vėžiu Lietuvoje nuolat didėja. Nustatyta, kad sergamumas 1991–2010 metais didėjo po 1,9 proc. kasmet [39]. 2012 metų duomenimis, Lietuvoje 30–54 metų amžiaus grupėje tarp moterų onkologinių ligų krūties vėžys sudarė 27 proc., 55–74 metų amžiaus grupėje – 19 proc., vyresnių nei 75 metų moterų grupėje – 11 proc.

Pagal mirtingumą krūties vėžys Lietuvoje yra 4 vietoje tarp visų onkologinių ligų (7 proc.) – po plaučių, trachėjos, bronchų (17 proc.), skrandžio (8 proc.) ir priešinės liaukos (8 proc.) vėžio. 2012 metais, Vėžio registro duomenimis, 565 moterys mirė nuo krūties vėžio. Krūties vėžys yra pagrindinė moterų mirtingumo dėl onkologinių ligų priežastis (16 proc.). Pagal mirčių dėl onkologinių ligų priežastis Lietuvoje visų amžiaus grupių moterims krūties vėžys yra dažniausias: 30–54 metų amžiaus moterų grupėje krūties vėžys yra pirmoje vietoje pagal mirčių dėl onkologinių ligų priežastis ir sudaro 24 proc. (antroje vietoje – gimdos kaklelio vėžys – 15 proc., trečioje – kiaušidžių vėžys (10 proc.). 55–74 metų amžiaus grupėje krūties vėžys taip pat išlieka pirmoje vietoje pagal mirčių dėl onkologinių ligų priežastis (antroje vietoje – kiaušidžių vėžys – 9 proc., trečioje – plaučių, trachėjos, bronchų vėžys – 8 proc.). Palyginti su 1998 metais, 2009 metais standartizuotas mirtingumo nuo krūties vėžio rodiklis kito nedaug: 1998 metais 100 000 moterų teko 25, 2009 metais – 24,2, 2012 metais – 23,1 atvejai. Didžiausias standartizuotas mirtingumo dėl krūties vėžio rodiklis užfiksuotas 2003 metais – 27,2, mažiausias – 2006 metais – 21,1. Moterų mirtingumo dėl krūties vėžio rodikliai reikšmingai nekito nuo 1985 iki 2010 metų (21,51 ir 22,81 atv./100 000 gyv. atitinkamai). Lūžio taškų analizė leido išskirti du priešingų pokyčių krypčių segmentus – 1985–1994 metų, kai mirtingumas didėjo po 3,55 proc. per metus, ir 1994–2010 metų, kai mirtingumas pradėjo mažėti po 2,6 proc. kasmet [40].

Palyginti su kitomis Europos Sąjungos (ES) šalimis, Lietuvos moterų sergamumas krūties vėžiu yra maždaug perpus mažesnis (65,2 atv./100 000 gyv.) nei Prancūzijoje (118,6 atv./100 000 gyv.), Olandijoje (131,3 atv./100 000 gyv.), Suomijoje (121,0 atv./100 000 gyv.), bet mirtingumas nuo krūties vėžio Lietuvoje ir šiose šalyse yra beveik vienodas (23,4; 23,7; 26,0; 19,7 atv./100 000 gyv. atitinkamai) [3].

Dideli sergamumo rodikliai visame pasaulyje ir prognozuojamas tolesnis susirgusiųjų skaičiaus didėjimas bei išliekantys dideli mirtingumo rodikliai kai kuriose šalyse aiškiai rodo, kad krūties vėžys yra didžiulė problema visame pasaulyje ir todėl būtina ieškoti efektyvių profilaktikos priemonių siekiant mažinti sergamumą bei efektyvių gydymo priemonių turin tikslą pailginti susirgusiųjų išgyvenimo trukmę. Santykinai dideli mirtingumo rodikliai, esant (palyginti su ES) nedideliu sergamumu nuo krūties vėžio mūsų šalyje išryškina situaciją, kad Lietuvoje vis dar nepakankamai skiriama dėmesio ir finansų šiai problemai spręsti, nors nuo 2005 metų pradėta vykdyti profilaktinė krūtų patikros programa moterims.



## 2.3 Krūties vėžio rizikos veiksniai

Sergamumą krūties vėžiu galima sumažinti taikant pirminės vėžio profilaktikos priemones. Pirminės profilaktikos tikslas – asmeninėmis ir bendruomenės pastangomis sumažinti sergamumą, mažinant žalingų aplinkos veiksnių poveikį, gerinant mitybos būklę, imunizuojant nuo užkrečiamų ligų ir t. t. [41]. Pirminė profilaktika ir sveikatinimo skatinimas yra esminė visuomenės sveikatos gerinimo užduotis. Krūties vėžio profilaktikos tikslas – sumažinti sergamumą krūties vėžiu veikiant jį lemiančius rizikos veiksnius.

Daugybė veiksnių siejama su padidėjusia krūties vėžio išsivystymo rizika: amžius, šeiminė anamnezė, moteriškų lytinių hormonų poveikis (tiek endogeninių, tiek egzogeninių), dieta, gerybinės krūtų ligos, aplinkos veiksniai. Atliekant epidemiologinius tyrimus nustatyta, kad krūties vėžiu dažniau serga netekėjusios ir negimdžiusios moterys, taip pat dažniau miesto nei kaimo moterys ir aukštesniųjų socialinių sluoksnių atstovės [42]. Pagrindiniai krūties vėžio rizikos veiksniai yra perteklinis endogeninių ir egzogeninių estrogenų poveikis, netinkama mityba, gyvenimo būdo ir aplinkos veiksniai, šeiminis krūties vėžys. Dauguma šių veiksnių lemia mažą ar vidutinį KV rizikos padidėjimą. Apie 50 proc. moterų, kurioms diagnozuotas krūties vėžys, nėra nustatoma jokio aiškaus jų ligą sukėlusio rizikos veiksnio, išskyrus tai, kad jos yra moterys ir kuo vyresnės, tuo daugiau tarp jų nustatoma krūties vėžio atvejų [43]. Krūties vėžio rizikos veiksniai dažnai skirstomi į dvi grupes: krūties vėžio rizikos veiksniai, kurių negalima išvengti (nekoreguojami veiksniai) (lytis, amžius, rasė, genetiniai rizikos veiksniai, ankstyvos pirmosios menstruacijos ir vėlyva menopauzė), bei koreguojami (išvengiami) rizikos veiksniai (nebuvo gimdymų ar vėlesnis pirmasis gimdymas, nežindymas, ilgalaikis geriamųjų hormoninių kontraceptikų ar PHT preparatų vartojimas, nutukimas, mažas fizinis aktyvumas, alkoholio vartojimas).

### Amžius, lytis

Krūties vėžiu serga tiek vyrai, tiek moterys, tačiau tarp moterų tai yra dažniausia onkologinė liga, kitaip negu tarp vyrų, kuriems krūties vėžys išsivysto retai [44; 45]. Taigi moteriška lytis yra svarbiausias krūties vėžio rizikos veiksnys. Amžiaus kaip KV rizikos veiksnio įtaka dažnai nepakankamai įvertinama. Krūties vėžys yra retas iki 25 metų (<10 atv./100 000) ir ypač dažnėja po 45 metų [46]. 65 metų amžiaus ir vyresnėms moterims būdinga 6 kartus didesnė krūties vėžio rizika nei jaunesnio amžiaus moterims [47].

### Egzogeninių ir endogeninių estrogenų poveikis

Nustatyta ilgalaikio estrogenų poveikio ir krūties vėžio atsiradimo sąsaja, taigi dauguma reprodukcinų veiksnių, tokių kaip ankstyvos pirmosios menstruacijos, vėlyva menopauzė, vyresnis amžius gimdant pirmąjį kūdikį ar negimdymas, ilgina moters endogeninių estrogenų veikimo trukmę ir didina riziką, kad išsivystys krūties vėžys [46; 48–50].

Daugelio tyrimų, kurių metu vertintas reprodukcinės anamnezės ir krūties vėžio išsivystymo rizikos ryšys, duomenimis, nėštumas, ankstyvas pirmas gimdymas ir išnešiotų nėštumų skaičius yra susiję su ilgalaikiu krūties vėžio rizikos sumažėjimu [51–54].

Kadangi nuo 1990 metų Lietuvoje vyksta didelių pokyčių šeimos gyvenime, mažėja gimstamumas, šie rizikos veiksniai mūsų populiacijai gali būti labai svarbūs [55]. Lietuvoje atlikto tyrimo metu taip pat buvo nustatyta, kad gimdžiusioms moterims rizika susirgti krūties vėžiu 16 proc. mažesnė, palyginti su negimdžiusių moterų rizika. Kiekvienas kitas gimdymas dar sumažina krūties vėžio riziką. Taip pat nustatyta, kad pirmas gimdymas sulaukus daugiau kaip 30 metų sietinas su didesne krūties vėžio išsivystymo rizika [56]. Egzogeninių estrogenų poveikis taip pat gali didinti krūties vėžio riziką. 2002 metais klinikinis tyrimas (angl. *Women's Health Initiative*) buvo sustabdytas gavus duomenų, kad pakaitinė hormonų terapija dažnina kardiovaskulinės sistemos patologiją (infarktai ir tromboembolinės komplikacijos), taip pat didina krūties vėžio riziką, ir ši rizika viršija pakaitinės hormonų terapijos teikiamus pranašumus [57]. Padidėjusią krūties vėžio riziką vartojant PHT preparatus įrodė ir atlikta 51 epidemiologinio tyrimo metaanalizė [58].

Hormoninės kontracepcijos preparatų (sudėtinių kontraceptinių tablečių (SKT) ir kt.) vartojimo ir rizikos susirgti KV ryšys yra kontroversiškas. 1978 metais buvo paskelbtos Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) iniciatyva sudarytos darbo grupės išvada, kad duomenų apie hormoninių kontracepcijos preparatų įtaką padidėjusiai krūties vėžio rizikai nepakanka [59]. Keletas studijų nurodo padidėjusią krūties vėžio riziką vartojant SKT, tačiau ir reliatyvi, ir absoliuti rizika nustatyta nedidelė, be to, ši rizika nebeturi įtakos praėjus 10 metų po kontraceptinių preparatų vartojimo nutraukimo [60]. Tačiau 1996 metais atlikta 54 epidemiologinių tyrimų analizė parodė statistiškai reikšmingą didesnę krūties vėžio riziką moterims (reliatyvi rizika 1,24), vartojančioms peroralinės kontracepcijos priemones [61]. 2007 metais išleistoje Tarptautinio vėžio tyrimo centro monografijoje, apibendrinus epidemiologinių, eksperimentinių ir kitų tyrimų duomenis, teigiama, kad SKT ir PHT preparatų vartojimas yra krūties vėžio rizikos

veiksny ir jie įtraukti į I kancerogeninių medžiagų, t. y. medžiagų, kurių kancerogeniškumas žmogui įrodytas, grupę [62].

### Šeiminių krūties vėžys

Šeiminių krūties vėžys sudaro nedidelę dalį – apie 5–10 proc. visų krūties navikų. Yra pripažinta, kad krūties vėžio šeiminių anamnezė didina riziką susirgti šia liga. Moterims, kurios turi bent vieną pirmos eilės giminaitę, sirgusią krūties vėžiu, rizika susirgti pačioms padidėja nuo 2 iki 4 kartų [63]. Didesnis sirgusių giminaičių skaičius, jaunesnis jų amžius susirgimo krūties vėžiu metu, giminytės artimumas – veiksniai, dar labiau didinantys riziką susirgti [64; 65]. Krūties vėžio rizika didėja didėjant pirmos eilės giminaičių, sirgusių krūties vėžiu, skaičiui. Lyginant moteris, neturinčias pirmos eilės giminaičių, sergančių krūties vėžiu, su moterimis, turinčioms vieną, du, tris ir daugiau pirmos eilės giminaičių, sergančių krūties vėžiu, nustatyta atitinkamai 1,80 (99 proc. PI 1,69–1,91), 2,93 (PI 2,36–3,64) ir 3,90 (PI 2,03–7,49) krūties vėžio rizika [66]. Šeiminių polinkių sirgti krūties vėžiu lemia atitinkami onkogenai [67]. BRCA1 geno mutacija lemia padidėjusią krūties ir kiaušidžių vėžio riziką. BRCA2 mutacija didina riziką susirgti krūties vėžiu ir nedaug didina kiaušidžių vėžio riziką. Daugiau kaip pusei mutavusių BRCA1 ir BRCA2 genų nešiotojų krūties vėžiu diagnozuojamas iki 50 metų amžiaus. Literatūros duomenimis, mutavusių genų BRCA1, BRCA2 nešiotojoms rizika susirgti krūties vėžiu labai padidėja – iki 80 proc. [68]. Tokių moterų santykinai nėra daug: iš visų krūties vėžio atvejų BRCA geno mutacijų būna iki 5 proc. [69]. Dažnesnės genų mutacijos, iki 10 proc., pasitaiko tarp jaunų, iki 40 metų amžiaus moterų ir dar dažniau, iki 16 proc., šeimose, kuriose krūties vėžiu sirgo artimos giminaitės [70].

### Mityba, gyvenimo būdas

Dėl atsvario ir krūties vėžio sąsajos vienareikšmiško atsakymo nėra. Yra duomenų, kad atsvaris susijęs su didesne rizika susirgti įvairių lokalizacijų vėžiu, tarp jų ir krūties, tačiau aiškūs priežastiniai mechanizmai dar nėra žinomi. Kūno svorio padidėjimas ir krūties vėžio rizika priklauso nuo reprodukcinio laikotarpio [71]. Iki menopauzės atsvaris yra apsauginis veiksnys, t. y. atsvario turinčios moterys iki prasidedant menopauzei turi mažesnę riziką susirgti krūties vėžiu, o pomenopauzės laikotarpiu moterims ši rizika didėja. Vienas iš mechanizmų, kaip atsvaris pomenopauzės laikotarpiu didina krūties vėžio išsivystymo riziką, yra aukštas nutukusių moterų endogeninių estrogenų lygis. Vienas iš svarbiausių endogeninių estrogenų šaltinių yra riebalinis audinys [72]. Manoma, kad dieta, kurioje

gausu riebalų, gali didinti krūties vėžio riziką, tačiau atlikta apibendrinta keleto epidemiologinių tyrimų analizė neparodė riebalų vartojimo ir padidėjusios krūties vėžio rizikos sąsajos [73].

### Alkoholis

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo alkoholio vartojimo ir krūties vėžio sąsają. Atlikus 53 tokių tyrimų metaanalizę nustatyta, kad krūties vėžio rizika padidėja 7 proc. su kiekviena alkoholio doze, suvartota per dieną [74; 75]. Rizikos didėjimas gali būti paaiškintas lytinių hormonų pusiausvyros sutrikimu: mažėja androgenų kiekis ir sukeliama hiperestrogenizacija [76]. Skirtingi autoriai nurodo skirtingą alkoholio vartojimo įtaką krūties vėžio rizikai didėti, atkreipiamas dėmesys, kad rizika didėja priklausomai nuo vartojamo alkoholio kiekio ir rūšies [77; 78]. Alkoholio įtaka krūties vėžio rizikai gali priklausyti ir nuo kai kurių metabolizme dalyvaujančius fermentus koduojančių genų. Nustatyta, kad trūkstant glutationo S-transferazės genų (GTSM1 ir GSTT1) ir vartojant alkoholį rizika susirgti vėžiu didesnė, nes sumažėja audinių gebėjimas nukenksminti lipidų peroksidus, laisvuosius radikalus ir alkoholio metabolizmo citotoksinius produktus [79].

Dar 1977 metais R. R. Williamsas ir J. W. Hormas, remdamiesi epidemiologiniais tyrimais, pirmieji paskelbė duomenis apie alkoholio vartojimo ir krūties vėžio rizikos sąsają [80]. Vėliau, sukauptus daugiau eksperimentinių, epidemiologinių ir kitų tyrimų duomenų, Tarptautinis vėžio tyrimo centras alkoholį įtraukė į sąrašą veiksnių, kurių kancerogeniškumas žmogui įrodytas [81].

### Gerybinės krūtų ligos

Esant gerybinių krūties pakitimų krūties vėžio išsivystymo rizika nevienoda – priklauso nuo epitelio proliferacijos laipsnio. Kai yra epitelio proliferacija, reliatyvi krūties vėžio rizika gali padidėti 4–5, o jei krūtyje rasta pokyčių, bet nėra proliferacijos požymių, rizikos padidėjimo nėra [82; 83]. Proliferacinės krūtų ligos nesant atipijos nedaug padidina riziką susirgti krūties vėžiu (SR 1,5–2,0), o proliferacinės ligos, kurioms būdinga atipinė hiperplazija, siejamos su didesne rizika (SR 4,0–5,0) [83]. Dyrstad su bendraautoriais atliko 32 tyrimų, kurių metu nagrinėta gerybinių krūties ligų įtaka krūties vėžio išsivystymo rizikai, metaanalizę [84]. Jų išvadoje teigiama, kad proliferaciniai pakitimai nesant atipijos reikšmingai padidino riziką susirgti krūties vėžiu, nustatyta suminė reliatyvi rizika 1,8 (95 proc. PI 1,6–2,0), o esant atipijos požymių rizika padidėjo iki 3,9 (95 proc. PI 3,2–4,8). Taip pat nustatytas aiškus atipijos ir šeiminės anamnezės ryšys. Pacientėms,

kurioms nustatyta atipinė hiperplazija ir kurios turi pirmos eilės giminaitį, sergantį krūties vėžiu, nustatyta 11 kartų didesnė krūties vėžio rizika nei moterims, kurioms diagnozuoti neproliferaciniai pakitimai. Absoliuti krūties vėžio išsivystymo per 15 metų rizika moteriai, kuriai yra atipinė hiperplazija ir teigiama šeiminė anamnezė, buvo 20 proc., palyginti su 8 proc. rizika moteriai esant atipinei hiperplazijai, tačiau neigiamai šeiminei anamnezei [85].

#### Krūties audinio tankumas

Nustatyta, kad mamografinis krūties audinio tankumas, apibrėžiamas kaip krūtų tankis (pieno liaukos masės dalis, tenkanti visai krūčiai), yra vienas iš stipriausių krūties vėžio rizikos veiksnių. Moterims, kurių krūties tankis  $\geq$  75 proc., būdinga maždaug penkis kartus didesnė krūties vėžio rizika negu moterims, kurių krūties tankis  $<$  5 proc. [86]. Krūties audinio tankumas daugiausia yra genetiškai nulemtas, tačiau jis susijęs ir su pakaitinės hormonų terapijos preparatų vartojimu [87]. Atvejo kontrolės tyrime tirta 1 112 moterų, kurioms atliktos profilaktinės mamogramos. Moterims, kurioms krūties audinio tankumas buvo daugiau nei 75 proc., nustatyta 4,7 karto didesnė krūties vėžio rizika, nei toms, kurioms nustatytas mamografinis mažiau nei 10 proc. krūties audinio tankumas (95 proc. PI 2,0–6,2). Skirtumas išliko akivaizdus net atlikus korekciją pagal kitus rizikos veiksnius [88].

#### Aplinkos veiksniai

Krūtis yra vienas iš jautriausių kancerogeniniam jonizuojančiųjų spindulių poveikiui organų. Daugiausia duomenų apie poveikį gauta stebint pacientes, išgyvenusius po atominių sprogdinimų, ir tas pacientes, kurios patyrė daugybinius rentgeninius tyrimus diagnostikos tikslais ar buvo švitintos dėl terapinių indikacijų [89; 90]. Labai padidėjusi KV rizika buvo moterų, kurioms iki 15 metų amžiaus taikytas mantijos zonos spindulinis gydymas dėl Hodžkino limfomos [91].

Kiti aplinkos veiksniai, pavyzdžiui, elektromagnetiniai laukai, organiniai pesticidai, taip pat manoma gali didinti KV riziką, tačiau kol kas nėra atlikta gerai organizuotų tyrimų ir apie minėtų aplinkos veiksnių įtaką trūksta patikimų duomenų [43].

Tarptautinio vėžio tyrimo centro duomenimis, įrodymų apie rūkymo, pamaininio darbo, digoksino įtaką krūties vėžio rizikai kol kas trūksta [92].

Krūties vėžio riziką gali sumažinti sveika gyvensena: mityba (daugiau skaidulingo maisto, riebalai maiste neturėtų viršyti 20 proc. raciono), reguliari mankšta, antioksidantai (vitaminai A, C, E, selenas ir kt.), antsvorio kontrolė,

žinomų rizikos veiksnių vengimas (mažinti hormoninių preparatų vartojimo trukmę, kontroliuoti alkoholio vartojimą, vengti aktyvaus ir pasyvaus rūkymo, laiku planuoti nėštumus ir gimdymus) [93].

## 2.4 Atrankinės patikros svarba ir būdai

Siekiant sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio ir kuo labiau sumažinti šios ligos ekonominę ir socialinę naštą, sistemingai ieškoma būdų mirtingumui mažinti. Mirtingumą nuo krūties vėžio galima sumažinti naudojant antrinės profilaktikos priemones. Antrinės profilaktikos tikslas – mažinti onkologinių ligų paplitimą. Jei liga neišgydoma, antrinė profilaktika leidžia pagerinti išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę (tokiu atveju didina ligos paplitimą). Kartais šios rūšies profilaktika gali apsaugoti nuo ligos pasireiškimo, jeigu taikant ankstyvą diagnostiką nustatoma ikiklinikinių pažeidimų, kurie sėkmingai pašalinami, ir onkologinė liga neišsivysto. Antrinė profilaktika –priemonių rinkinys, skirtas individams ir visuomenei, siekiant anksti nustatyti ligą bei imtis greitų priemonių jai kontroliuoti siekiant sumažinti negalią, pvz., taikant atrankinės patikros programas [41]. Atrankinės gyventojų sveikatos būklės patikros programos yra svarbi antrinės vėžio profilaktikos sudedamoji dalis ir veiksmingas vėžio kontrolės metodas. Kai kurių rūšių navikų gali būti aptinkama ir gydymas pradedamas dar nepasireiškus jokiems simptomams. Didelių gyventojų grupių, kurias sudarantys žmonės nejaučia jokių ligos simptomų ir mano esą sveiki, tyrimai siekiant aptikti vėžį ar ikivėžinius pokyčius vadinami atrankinės patikros tyrimais. Svarbiausias šių tyrimų tikslas – apsaugoti gyventojus nuo mirties dėl vėžio [94; 195].

Dar 1968 metais Wilson and Jungner [96] paskelbė kriterijus, kurie turi būti įvertinti, prieš pradedant atrankinę patikrą: didelis sergamumas vėžiu ir mirtingumas nuo jo šalyje; galimybė, nustačius pokyčius, juos gydyti; sukurtas tinkamas tyrimo metodas pokyčiams nustatyti; tyrimo metodas, tinkamas tirti populiaciją; pacientui prieinamos visos diagnostikos ir gydymo galimybės; subalansuota ekonominė pokyčių nustatymo ir gydymo nauda.

Krūties vėžys atitinka visus šiuos kriterijus, nes, kaip jau minėta, visame pasaulyje krūties vėžys dažniausia moterų piktybinė liga bei viena iš dažniausių jų mirties priežasčių nuo vėžio. Priemonių nustatyti krūties vėžį anksti yra, gydymo galimybės gana plačios.

Taip pat ne mažiau svarbios ir kitos veiksmingos atrankinės gyventojų sveikatos patikros prielaidos: darbuotojų, dalyvaujančių atrankinėje patikroje,

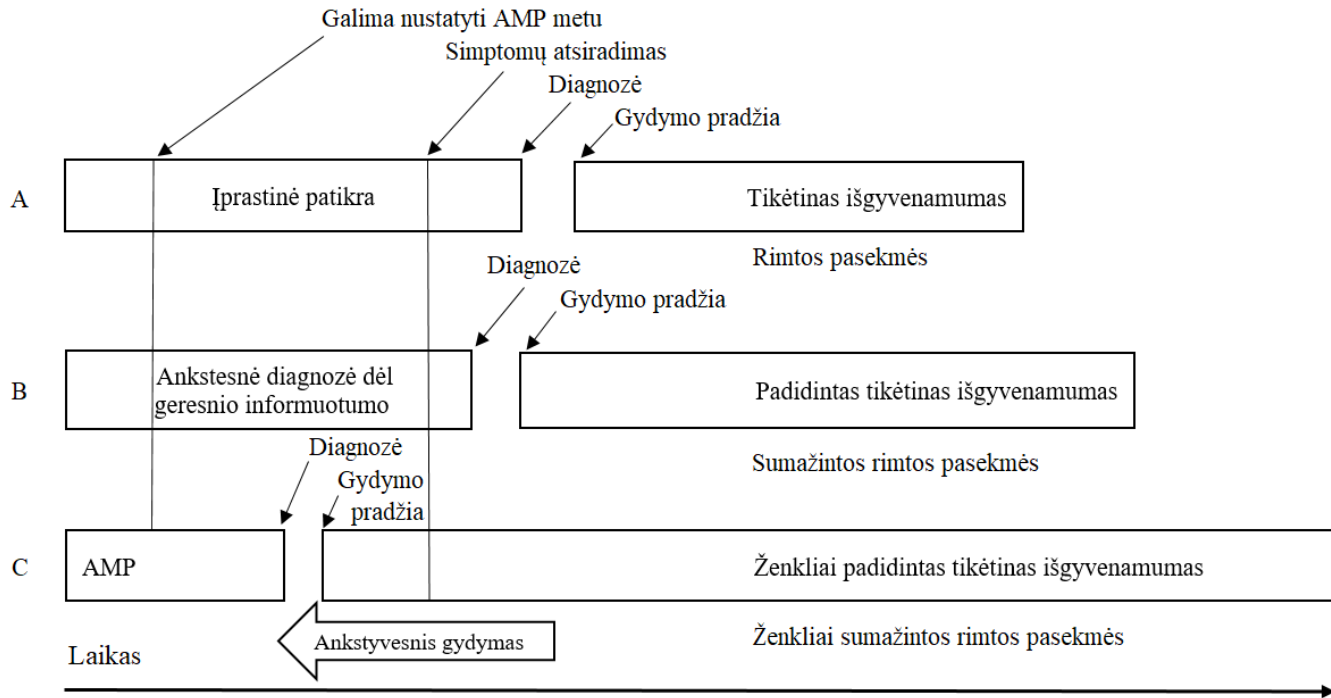
bendradarbiavimas; nuolatinė darbo kokybės kontrolė; nuolatinis ir pakankamas patikros finansavimas.

Pagrindinis atrankinės patikros dėl krūties vėžio tikslas yra nustatyti krūties vėžį anksti, kol jis dar nesukelia simptomų ir požymių. Kuo anksčiau navikas bus nustatytas, tuo efektyvesnis bus gydymas. Atrankinės patikros tyrimas dėl krūties vėžio neapsaugo nuo krūties vėžio išsivystymo, bet leidžia nustatyti krūties vėžį anksčiau, kai sėkmingo gydymo šansai didžiausi ir galima taikyti mažiau agresyvias gydymo priemones. Tokiu būdu pailginamas gyvenimas ir užtikrinama geresnė sergančiųjų gyvenimo kokybė. Tačiau ankstyvoji diagnostika naudinga tik tada, jeigu pacientei yra suteikiamas kokybiškas ir laiku atliekamas gydymas [97]. Kai kuriose šalyse vykstantis mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimas priskirtinas tiek ankstyvesnei diagnostikai, tiek gerėjančiam gydymui. Berry su bendraautoriais atliko modeliavimą, siekdami įvertinti adjuvantinio gydymo ir atrankinės patikros įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti JAV 1975–2000 metais. Jų skaičiavimai leidžia manyti, kad nuo 7 iki 23 proc. mirtingumo mažėjimo gali būti priskirta atrankinei patikrai dėl krūties vėžio ir nuo 12 iki 21 proc. efektyviam adjuvantiniam gydymui [33].

Jei atrankinė patikra dėl krūties vėžio vykdoma sėkmingai, galimi šie teigiami poveikiai [4]:

- krūties vėžys nustatomas moteriai, kuri neturėjo jokių įtarimų, kad serga krūties vėžiu;
- sėkmingas tokio nustatyto naviko gydymas ir pacientės apsaugojimas nuo mirties dėl krūties vėžio;
- moters pasitikėjimas ir komfortas žinant, kad, atlikus tyrimą ir gavus tikrai neigiamą atsakymą, ji neserga krūties vėžiu;
- mažesni krūties vėžio, kuris diagnozuotas anksti, gydymo kaštai toje visuomenėje.

Toliau pateikiamas pavyzdys (1 pav.), kokie galimi ankstyvos diagnostikos scenarijai nustatant vėžio diagnozę atsiradus simptomų (A, B) arba taikant atrankinę patikrą dėl vėžio (C) [98].



1 pav. Ankstyvos diagnostikos scenarijus nustatant vėžį atsiradus simptomų (A, B) ir taikant atrankinę patikrą dėl vėžio (C).



**A** – laiko tarpai tarp simptomų atsiradimo, diagnozė ir vėžio gydymo pradžios gali būti nuo savaičių iki mėnesių ir priklauso nuo specializuotos priežiūros prieinamumo.

**B** – ankstyvesnė kai kurių vėžių diagnozė ir gydymas dėl geresnio informuotumo apie simptomus gali padidinti gyvenimo trukmę ir sumažinti rimtas ligos pasekmes, ypač jei yra geros galimybės gydytis. Taip pat gali pasireikšti ir hiperdiagnostika.

**C** – atrankinė patikra atliekama žmonėms, esantiems rizikos grupėje, prieš pasireiškiant simptomams, teikia galimybę dar anksčiau aptikti kai kuriuos vėžius ir juos gydyti, nors ir esant hiperdiagnostikos rizikai; tačiau pailgėja gyvenimo trukmė ir vėžio pasekmės tampa mažiau rimtos, kai atrankinės patikros paslaugos taikomos tinkamai. Idealiu atveju intervalai tarp teigiamų atrankinės patikros rezultatų arba simptomų atsiradimo ir vėžio diagnozės bei vėžio gydymo pradžios turėtų būti kuo trumpesni.

Taip pat pabrėžiama, kad organizuotai vykdoma atrankinė patikra stimuliuoja sveikatos apsaugos sistemos diagnostikos ir gydymo standartų kilimą. Organizuoti vykdoma atrankinė patikra didina vėžio simptomų žinomumą tarp sveikatos specialistų ir visuomenėje. Tai svarbus veiksnys, įgalinantis ankstyvesnę diagnostiką. Specialistų rengimas atrankinėms patikros programoms ir kokybės užtikrinimas diagnozuojant, stadijuojant ir gydant navikus gali pagerinti vėžio prevenciją ir priežiūrą už šios programos ribų [99]. Tikėtina, kad kartu šie veiksniai prisidėjo prie krūties vėžio mirtingumo sumažėjimo šalyse ar regionuose, kur vykdoma atrankinė patikra dėl krūties vėžio.

Vėžio diagnostikai dažniausiai naudojami klinikiniai metodai (anamnezė, krūtų apžiūra apčiuopa), vaizdiniai metodai (rentgeninis, ultragarsinis ir magnetinio rezonanso tyrimas), instrumentiniai (aspiracinė ir stulpelinė biopsija) bei morfologiniai tyrimai (mikroskopu tiriama paimta biopsinė medžiaga). Šių tyrimo metodų nauda ir veiksmingumas įrodytas daugeliu tyrimų, tačiau visuotinei atrankinei gyventojų patikrai tinkami ne visi. Šiuo metu dėl didžiausio tyrimo jautrumo ir specifiškumo visuotinei atrankinei patikrai dėl krūties vėžio rekomenduojamas rentgeninis krūtų tyrimas – mamograma. Kiti metodai dažniausiai naudojami kaip papildomos priemonės nustačius pakitimų mamogramoje arba kai kuriose šalyse pasirenkami kaip papildoma priemonė didelės rizikos grupės moterims [97].

Tobulas atrankinės patikros dėl krūties vėžio metodas turėtų būti 100 proc. jautrus ir 100 proc. specifiškas nustatant krūties vėžį, nebrangus ir nežalingas. Mamografija, taikoma atrankinei patikrai dėl krūties vėžio, nėra toks tobulas metodas, tačiau visuotinai pripažįstama jos nauda mažinant mirtingumą nuo krūties vėžio ir šiuo metu tai yra pagrindinis metodas, rekomenduojamas atrankinei patikrai dėl krūties vėžio [4]. Tokia atrankinė patikra dėl krūties vėžio, kai atliekamas mamografinis tyrimas, vadinama atrankine mamografinė patikra (AMP). Toliau pateikiama AMP įtakos mirtingumui sumažėti įrodymų.

## 2.5 Atrankinės mamografinės patikros efektyvumas

### 2.5.1 Mamografinės patikros veiksmingumas randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose

Atrankinės patikros metu tikrinami sveiki asmenys, todėl jiems tokios patikros nauda neturi kelti abejonių. Prieš pradėdant vykdyti populiacinę atrankinę patikrą, turi būti atlikti mažesnės apimties tyrimai, kuriuose būtų

tiksliai įvertinta galima nauda sveikatai ir galimi šalutiniai poveikiai. Patikimiausių įrodymų gaunama iš randomizuotų kontroliuojamų tyrimų. Atrankinė patikra naudojant mamografiją ir jos veiksmingumo vertinimas pirmą kartą pradėtas JAV 1963 metais [5]. Vėliau panašūs tyrimai atlikti ir kitose šalyse. Gauti rezultatai leido įvertinti, kiek efektyvi mamografinė patikra (MP) siekiant sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio. Literatūroje dažniausiai minimi aštuoni tokie tyrimai, atitinkantys klinikinių tyrimų kokybės reikalavimus (1 lentelė) [5; 100–108]. Šie tyrimai skyrėsi tirtų moterų grupės skaičiumi, tirtų moterų amžiumi bei kontrolinės grupės sudarymo būdu ir dydžiu. Dalyje tyrimų naudota tik mamografinis krūtų tyrimas, kituose (Niujorko, Kanados ir Edinburgo) kartu su mamografija atliktas ir klinikinis krūtų tyrimas (KKT).

1 lentelė. Randomizuotų kontroliuojamų tyrimų charakteristikos

Tyrimo charakteristikos	Tyrimo pavadinimas							
	Niujorko [5]	Malmės I ir II* [104]	Kanada I ir II** [101, 106]	Stokholmo [108]	Švedijos 2 grafysčių [107]	Edinburgo [102]	Gotenburgo [103; 106]	Jungtinės Karalystės [105]
Tyrimo pradžia (metai)	1963	1976–1978	1980	1981	1977	1978	1982	1991
Randomizacijos metodas	Individualus	Individualus	Individualus	Gimimo data	Klasterinis	Klasterinis	Gimimo data	Individualus
Moterų charakteristika								
Moterų skaičius	62 000	60 076	89 835	60 800	133065	54 654	52 222	160 921
Amžius, metai	40–64	45–69 ir 43–49	40–49 ir 50–59	39–65	38–75	45–64	39–59	39–41
Intervencijos metodas tirtoje grupėje	M + KKT	M	M+KKT+KS	M	M+KS	M+KKT	M	M
Tyrimo charakteristika								
Vaizdų skaičius	2	2 vėliau 1/2	2	1	1	2 vėliau 1	2 vėliau 1	2 vėliau 1
Intervalas, mėnesiais	12	18–24	12	24–28	24–33	24	18	12
Patikros trukmė, metais	3	12	5	4	7	6	7	8
Dalyvavimas	65 proc.	74 proc.	88 proc.	82 proc.	85 proc.	65 proc.	84 proc.	81 proc.
Intervencija kontrolinėje grupėje	Ne	Ne	KKT ir KS	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Stebėjimo laikotarpis, metais	18	11–13	13	11,4	20	14	12	10
Rezultatai								
Reliatyvi mirtingumo rizika (patikros grupėje, palyginti su kontrolinėje)	0,98	0,99	1,02 ir 1,06	0,73	1,0	0,8	0,98	0,83

M – mamograma; KKT – klinikinis krūtų tyrimas; KS – krūtų savityra

\* Malmės I ir II tyrimuose skyrėsi pakviestų dalyvauti moterų amžius

\*\* Kanados I ir II tyrimuose skyrėsi pakviestų dalyvauti moterų amžius

MP veiksmingumą moterų, vyresnių nei 50 metų amžiaus, grupėje galima vertinti pagal Kanados ir Švedijos tyrimų duomenis (2 lentelė) [101; 103; 104; 107; 108]. Vidutinis nustatytas mirtingumo sumažėjimas siekė 25 proc. (11–38 proc.). Mažiausias mirtingumo sumažėjimo skirtumas tarp patikros ir kontrolinių grupių nustatytas Kanadoje. Tai gali būti nulemta KKT – gana efektyvaus patikros metodo, naudoto kontrolinės grupės moterims. Statistiškai reikšmingas mirtingumo sumažėjimas nustatytas tik Stokholmo ir Koparbergo tyrimuose.

**2 lentelė. Reliatyvi mirtingumo rizika (RR) moterų, kurioms mamografinė patikra pradėta esant 50 ir daugiau metų amžiaus**

Klinikinio tyrimo pavadinimas (šaltinis)	RR (95 proc. PI)
Kanados [101]	0,97 (0,62–1,52)
Malmės [104]	0,80 (0,51–1,24)
Gotenburgo [103]	0,90 (0,53–1,54)
Stokholmo [108]	0,59 (0,36–0,98)
Švedijos dviejų grafysčių [107]	
Koparbergo	0,63 (0,43–0,93)
Ostergotlando	0,70 (0,47–1,04)

Kaip minėta, Niujorko tyrimas buvo pirmasis, kurį atliekant vertintas MP vaidmuo. Jau per pirmuosius 5 metus MP dalyvavusių moterų grupėje mirtingumas nuo krūties vėžio buvo 37 proc. mažesnis, o po 9 metų – mažesnis 30 proc. [5]. Mažesnis mirtingumas buvo 50–64 metų amžiaus grupėje. Kiti atlikti tyrimai taip pat įrodė MP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti moterų, vyresnių nei 50 metų, grupėje (2 lentelė).

Jaunesnio amžiaus moterų grupėje (40–49 m.) mirtingumo pokyčiai buvo mažesni [103; 107; 108], o Kanados tyrime netgi nustatytas didesnis jaunesnių moterų, dalyvavusių MP, mirtingumas [100]. Ir tik Niujorko tyrime buvo nustatytas 24 proc. mirtingumo sumažėjimas jaunesnio amžiaus moterų grupėje [5]. Mažesnė MP įtaką mirtingumui jaunesniame amžiuje gali būti paaiškinta mažesniu mamografinio tyrimo jautrumu jaunesniame amžiuje, kai krūtyse daugiau liaukinio audinio. Taip pat jaunesnės moterys dažniau serga agresyvios formos, greitai metastazuojančiais krūčių navikais.

Tabar su bendraautorais paskelbė Švedijoje vykdyto dviejų grafysčių (angl. *Two counties*) tyrimo 20 metų stebėjimo rezultatus [109]. Lyginant istorines gupes (20 metų iki MP ir po MP įdiegimo), nustatytas didelis iki 63 proc. mirtingumo sumažėjimas moterų, dalyvavusių MP (RR = 0,37; 95 proc.

PI 0,30–0,56), o nedalyvavusių MP moterų mirtingumo sumažėjimo nenustatyta (RR = 1,19, 95 proc. PI 0,91–1,55).

Marmot su ekspertų grupe atliko minėtų randomizuotų kontroliuojamų tyrimų metaanalizę ir nustatė, kad vidutinė reliatyvi mirtingumo rizika, lyginant pakviestų dalyvauti MP moterų grupę su kontroline grupe, yra 0,80 (95 proc. PI 0,73–0,89) [6]. Taigi reliatyvi mirtingumo rizika pakviestų dalyvauti mamografinėje patikroje moterų grupėje sumažėja 20 proc. (95 proc. PI 11–27 proc.). Taip pat buvo atlikta keletas kitų metaanalizių vertinant MP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti remiantis atliktų randomizuotų kontroliuojamų tyrimų duomenimis. Cochrane duomenų bazės apžvalgoje [7] pateikta minėtų klinikinių tyrimų fiksuoto poveikio metaanalizė, esant 13 metų stebėjimo trukmei. Šioje metaanalizėje apskaičiuota RR = 0,81 (95 proc. PI 0,74–0,87). Taip pat atlikti skaičiavimai analizuojant tik vyresnių nei 50 metų moterų duomenis. Šiuo atveju RR = 0,77 (95 proc. PI 0,69–0,86), o tai reiškia, kad šiuo atveju mirtingumo sumažėjimas yra didesnis (23 proc.) nei mirtingumo sumažėjimas skaičiuojant visose amžiaus grupėse kartu. JAV darbo grupės (angl. *US Task Force*) Nelsono su bendraautorais pateiktoje apžvalgoje apskaičiuota reliatyvi mirtingumo nuo krūties vėžio rizika buvo 0,86 (95 proc. PI 0,75–0,99) 50–59 metų amžiaus moterų, pakviestų dalyvauti MP, ir 0,68 (95 proc. PI 0,54–0,87) 60–69 metų amžiaus grupėje. Taigi reliatyvi mirtingumo rizika sumažėjo 14 proc. ir 32 proc. atitinkamai [110]. Kanados darbo grupė taip pat pateikė apskaičiuotus RR rodiklius. 50–69 metų amžiaus grupėje pakviestų dalyvauti mamografinėje patikroje moterų RR = 0,79 (95 proc. PI 0,68–0,90). Taigi mirtingumas vykdant MP sumažėja 21 proc. [111]. Tokius pačius rezultatus pateikė ir Duffy su bendraautorais savo 2012 metais paskelbtoje apžvalgoje. Jie įvertino mirtingumo riziką visų amžiaus grupių minėtuose randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose lygindami pakviestas dalyvauti moteris su kontroline grupe. Šioje apžvalgoje nurodoma RR = 0,79 (95 proc. PI 0,73–0,86), taigi taip pat įvertinta, kad mirtingumas nuo krūties vėžio sumažėjo 21 proc. [112].

Įvairiuose tyrimuose nurodomas skirtingas absoliučios mirtingumo rizikos sumažėjimas gali būti siejamas su skirtingais skaičiavimo metodais, su skirtingomis tirtomis populiacijomis, tirtų moterų amžiaus skirtumais ir nevienoda stebėjimo trukme.

## 2.5.2 Atrankinės mamografinės patikros efektyvumas populiaciniuose tyrimuose

Remiantis randomizuotų kontroliuojamų tyrimų rezultatais, kurie parodė, kad MP gali reikšmingai sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio, daugelyje Europos šalių nacionaliniu arba regioniniu lygmeniu buvo pradėtos atrankinės mamografinės patikros. Taigi vėliau buvo pradėtas vertinti AMP efektyvumas vykdant AMP bendroje populiacijoje. Stebėjimo tyrimai buvo atlikti įvairiose šalyse. Šiuos tyrimus pagal jų atlikimo ir duomenų vertinimo metodiką galima suskirstyti į mirtingumo pokyčių (angl. *trend-studies*), atvejo ir kontrolės (angl. *case-control studies*) ir koreguoto mirtingumo (angl. *refined mortality, incidence based mortality*) tyrimus.

### Mirtingumo pokyčių tyrimai

Siekiant įvertinti AMP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio paprasčiausias ir patraukliausias atrodo mirtingumo nuo krūties vėžio tendencijų įvertinimas. Tokiuose tyrimuose vertinamas mirtingumo kitimas populiacijoje įdiegus AMP. Vienuose šių tyrimų tik aprašomos mirtingumo kitimo tendencijos siejant su organizuotos AMP įdiegimu, kituose pateikiama detalesnė analizė turint tikslą įvertinti AMP įtaką mirtingumui. Analizei dažniausiai naudojami Puasono regresijos modelis ir segmentinės regresijos modelis (angl. *joint point*) siekiant nustatyti „lūžio taškus“ – reikšmingus mirtingumo tendencijos pokyčius. Siekiant palyginti vertinamas mirtingumas nuo krūties vėžio iki AMP įdiegimo ir po įdiegimo, mirtingumo kitimo tendencijos regionuose, anksti ir vėlai pradėjusiuose AMP, bei tendencijos amžiaus grupėse, kurios buvo arba nebuvo paveiktos atrankinės patikros. Rezultatai dažniausiai pateikiami kaip procentinis mirtingumo sumažėjimas laikotarpiu po AMP įdiegimo, palyginti su mirtingumu laikotarpiu iki AMP įdiegimo, arba kaip kasmetinis procentinis mirtingumo pokytis pradėjus vykdyti AMP.

Iš aprašomųjų mirtingumo tendencijų tyrimų galima paminėti penkis skirtingose Europos šalyse, kuriose buvo įdiegtos AMP, vykdytus tyrimus ir apibendrintas apžvalgas [36; 113; 114–116]. Botha su bendraautoriais [113] nagrinėjo mirtingumo tendencijas 16-oje Europos šalių 1958–1997 metais. Tirtos 3 amžiaus grupės: 35–49, 50–64 ir 65–74 metų. Minėti autoriai nustatė reikšmingą mirtingumo sumažėjimą paskutiniame tyrimo dešimtmetyje trijose šalyse: Anglijoje ir Velse, Škotijoje ir Nyderlanduose. Nustatyta ilgalaikė mirtingumo mažėjimo tendencija Švedijoje. Tačiau mirtingumo mažėjimas vyko ir šalyse, kur AMP nebuvo vykdoma (Slovakijoje, Ispanijoje,

Šveicarijoje). Atkreiptinas dėmesys, kad mirtingumo mažėjimo nebuvo Islandijoje ir Suomijoje, nors AMP buvo vykdoma. Autier su bendraautoriais [36] siekė įvertinti mirtingumą nuo krūties vėžio 1989–2006 metais trisdešimtyje Europos šalių. Jie apskaičiavo kasmetinį procentinį pokytį kiekvienoje šalyje trijose amžiaus grupėse: iki 50 metų grupėje, 50–69 metų grupėje ir 70 metų ir daugiau amžiaus grupėje. Nustatyta, kad mirtingumas nuo krūties vėžio vidutiniškai sumažėjo 19 proc., labiausiai sumažėjo šalyse, kur buvo aukšti pradiniai mirtingumo rodikliai. Quinn ir Allen tyrė mirtingumą nuo krūties vėžio Anglijoje ir Velse 1950–1994 metais [115]. Tyrimo metu jie nustatė staigų standartizuoto mirtingumo sumažėjimą po 1990 metų moterų 55–69 amžiaus grupėje. Autoriai priėjo prie išvados, kad mirtingumas sumažėjo labai greitai po AMP įdiegimo 1989–1990 metais, todėl negali būti laikomas tik AMP įdiegimo rezultatu. Tornberg tyrė 40–79 metų moterų mirtingumo tendencijas 1970–1998 metais keturiose Skandinavijos šalių sostinėse, siekdamas įrodyti mirtingumo pokyčių ryšį su AMP [116]. Didelio mirtingumo sumažėjimo nenustatyta, tačiau rezultatus galėjo paveikti uždelstas AMP įdiegimas kai kuriose iš tirtų šalių ir trumpas stebėjimo laikotarpis.

Detalesni lyginamieji mirtingumo tendencijų tyrimai atlikti Ispanijoje, Italijoje, Nyderlanduose, Danijoje ir Švedijoje. Italijoje AMP įdiegta regioniniu principu. Barchielli su bendraautoriais [117] tyrė mirtingumo tendencijas Toskanos regione (1970–1997 metais) lygindami rezultatus su Florencijos regionu, kur AMP pradėta vykdyti 1990 metais. Autoriai nustatė panašias mirtingumo mažėjimo tendencijas, taip pat panašias tendencijas amžiaus grupėse, dalyvaujančiose ir nedalyvaujančiose atrankinėje patikroje. Tyrimo rezultatai interpretuoti kaip ankstyvos diagnostikos įtaka, bet nebūtinai dėl AMP. Gorini su bendraautoriais lygino mirtingumą nuo krūties vėžio 1985–2000 metais Florencijos provincijoje vietovėse, kur AMP pradėta vykdyti 1970 metais, ir vietovėse, kur AMP pradėta vėliau (1990 m.), taip pat buvo vertintas mirtingumo mažėjimas skirtingose amžiaus grupėse [118]. Jie nustatė, kad tyrimo laikotarpiu standartizuotas mirtingumas nuo krūties vėžio sumažėjo 41 proc. vietovėse, anksčiau pradėjusiose AMP, palyginti su 11 proc. mažesniu mirtingumu vietovėse, pradėjusiose AMP vėliau. Taigi autoriai daro prielaidą, kad 30 proc. skirtumas gali būti priskirtas AMP. Vietovėse, anksti pradėjusiose vykdyti AMP, nustatytas reikšmingas 61 proc. ir 45 proc. mirtingumo sumažėjimas 45–54 metų amžiaus grupėje ir 65–74 metų grupėje atitinkamai. 55–64 metų amžiaus grupėje buvo tik statistiškai nereikšmingas sumažėjimas. Iki 1989 metų AMP kviestos dalyvauti 40–69 metų moterys, nuo 1990 metų



tik 50–69 metų moterys. Vietovėse, pradėjusiose AMP vėliau, statistiškai reikšmingo mirtingumo sumažėjimo nenustatyta nė vienoje amžiaus grupėje.

Ispanijoje AMP įtaka mirtingumo mažėjimo tendencijai tirta trijuose tyrimuose. Pons Vignes su bendraautoriais nagrinėjo mirtingumo kitimą 1984–2004 metais Barselonoje, kur AMP įdiegta 1995–2004 metais, ir dalyvauti buvo kviečiamos 50–69 metų moterys [119]. Jie nustatė, kad po AMP įdiegimo mirtingumas mažėjo kasmet po 5 proc. Nustatyta reliatyvi mirtingumo rizika 0,83 (17 proc. sumažėjimas) po visiško AMP įdiegimo mieste, palyginti su laikotarpiu iki AMP įdiegimo. Cabanes ir kt. tyrė mirtingumą nuo krūties vėžio visoje Ispanijoje 1980–2006 metais [120]. Naudodami lūžio taškų metodą autoriai nustatė, kad mirtingumas sumažėjo visose amžiaus grupėse po 1992 metų, tačiau mažėjolabiausiai 25–44 metų amžiaus grupėje, be to, visiškai AMP programa įgyvendinta tik 2001 metais, todėl nustatyto mirtingumo mažėjimo priskirti atrankinei patikrai negalima. Šio tyrimo metu populiacija stebėta tik 5 metus po visiško AMP programos įdiegimo ir nustatyti pokyčio taškai neatitiko AMP įdiegimo datos. Ascunce, taikydamas segmentinės regresijos modelį, nagrinėjo mirtingumo pokyčius 1975–2004 metais Navaros regione [121]. Šiame regione AMP pradėta 1990 metais, kviečiamos dalyvauti 45–65 metų moterys. Buvo nustatytas 9 proc. kasmetinis procentinis 50–69 metų moterų mirtingumo nuo krūties vėžio mažėjimas nuo 1995 metų ir vėliau. Kitų amžiaus grupių moterų reikšmingo mirtingumo mažėjimo nenustatyta. Taip pat šie tyrėjai atliko papildomą analizę, neįtraukdami moterų, kurioms anksčiau buvo diagnozuotas krūties vėžys, ir nustatė, kad 50–69 metų moterų mirtingumo sumažėjimas laikotarpiu iki AMP pradžios (1986–1990 m.) ir AMP vykdymo laikotarpiu (1997–2001 m.) padidėjo nuo 35 proc. iki 42 proc.

Nyderlanduose AMP pradėta 1988–1989 metais, kviečiamos dalyvauti 50–69 metų moterys. Visiškai programa įgyvendinta 1997 metais. Otto su bendraautoriais [122] naudodami Puasono regresijos modelį nustatė, kad mirtingumas mažėjo po 1,7 proc. kasmet po AMP įdiegimo 55–74 metų amžiaus moterų grupėje. Standartizuotas mirtingumas sumažėjo 20 proc. 1988–2001 metais. Otten ir kt. nagrinėjo mirtingumo tendencijas iki 2006 metų naudodami segmentinės regresijos modelį [123]. Šie autoriai nustatė reikšmingą mirtingumo mažėjimą po 2,3 ir 2,8 proc. kasmet 55–64 metų ir 65–74 metų amžiaus grupėse atitinkamai po 1994 metų. Stebėjimo laikotarpis truko daugiau kaip 10 metų, tačiau kadangi AMP buvo diegiama laipsniškai, sunku tiksliai nustatyti lūžio taškus, susijusius su AMP įtaka.

Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime vertintas mirtingumas nuo krūties vėžio 1969–1998 metais [124]. Vertintas 55–69 metų moterų

mirtingumas (jų mirtingumas tikėtina veikiamas AMP) ir kitų amžiaus grupių, kur bet koks mirtingumo sumažėjimas labiau sietinas su krūties vėžio gydymo pažanga. Tyrimo metu apskaičiuota, kad mirtingumas 1998 metais sumažėjo 6,4 proc. dėl AMP vykdymo (21 proc. sumažėj 55–69 m. amžiaus grupėje, palyginti su 15 proc. kitose amžiaus grupėse). Kadangi stebėjimo laikotarpis po visiško AMP įdiegimo buvo tik 5 metai, autoriai mano, kad 1998 metais gal dar buvo per anksti įvertinti visą AMP įtaką mirtingumui sumažėti. Duffy ir kt. taip pat pritaikė Puasono regresijos modelį mirtingumo rodikliams Anglijoje 1974–2004 metais įvertinti [125]. Tyrėjai nustatė reikšmingą 28 proc. moterų, pakviestų dalyvauti AMP (50–69 metai), mirtingumo sumažėjimą 1995–2004 metais, palyginti su padėtimi periodu iki 1989 metų.

Jorgensen su bendraautoriais nagrinėjo organizuotos AMP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio Danijoje 1971–2006 metais [126]. Buvo lygintas mirtingumo sumažėjimas Kopenhagoje (AMP pradėta 1991 m.) ir Funene (AMP pradėta 1993 m.) su likusios Danijos populiacijos mirtingumu. 55–74 metų amžiaus grupėje nustatytas 1 proc. kasmetinis mirtingumo mažėjimas teritorijose, kur AMP buvo vykdoma, ir 2 proc. kasmetinis mažėjimas teritorijose, kur AMP nebuvo vykdoma. Tačiau mirtingumo rodikliai laikotarpiu iki AMP buvo didesni Kopenhagoje ir Funene ir apie 2006 metus nukrito iki bendro šalies lygio.

Moss su kolegomis [127], atlikę mirtingumo pokyčių tyrimų apžvalgą, priėjo prie išvados, kad šiuose tyrimuose nustatytas procentinis mirtingumo mažėjimas nuo 1 proc. iki 9 proc. kasmet per 10–12 metų priklausomai nuo to, ar pasirinktas pakankamas stebėjimo laikotarpis. O tuose tyrimuose [118; 121; 125], kur buvo nagrinėtas mirtingumas skirtingais laikotarpiais (iki ir po AMP įdiegimo) ir kur buvo pakankamas stebėjimo laikotarpis, apskaičiuotas mirtingumo sumažėjimas, palyginti su mirtingumu laikotarpiu iki AMP įdiegimo, buvo nuo 28 iki 36 proc.

Vertinant AMP įtaką mirtingumui, dažniausiai visų pirma vertinami mirtingumo pokyčiai laikui bėgant. Tačiau reikia turėti omenyje, kad prireikia nemažai laiko, kol bendruose statistiniuose rodikliuose išryškėja AMP, vykdomos bendroje populiacijoje, įtaka mirtingumui sumažėti. Be to, šio tipo tyrimai turi keletą reikšmingų trūkumų. Populiaciniai mirtingumo duomenys apima ir mirtis dėl krūties vėžio tų moterų, kurioms krūties vėžys diagnozuotas iki AMP įdiegimo, o tai sumažina bet kokią nustatytą AMP efektą mirtingumui sumažėti. Jauniausios moterų amžiaus grupės, pakviestos dalyvauti AMP, mirtingumo rodikliai visada bus „atskiesti“ (angl. *diluted*) moterų, jaunesnių nei kviečiama dalyvauti AMP, mirties atvejų. Daugelyje minėtų tyrimų į skaičiavimus įtrauktas periodas iš karto po AMP įdiegimo, tai

taip pat gali sumažinti tikėtiną AMP efektą. Tyrimai, kuriuose į analizę įtrauktos ir jauniausios pakviestos AMP dalyvauti moterys, taip pat gali neleisti pakankami įvertinti AMP efekto, nes turi praeiti mažiausiai 3–4 metai po pirmo kvietimo dalyvauti AMP, kad būtų galima tikėtis pamatyti AMP vykdymo įtaką. Kai kuriuose tyrimuose [116; 118; 123], siekiant sumažinti šį neigiamą efektą, buvo nagrinėjama 5 metų vyresnių nei pakviesta dalyvauti AMP moterų grupė arba pasirenkamas tam tikras laiko periodas nuo AMP vykdymo pradžios iki laikotarpio, nuo kada nagrinėjamas mirtingumo sumažėjimas. Daugelis tyrėjų naudojo segmentinės regresijos metodą nustatyti laiką, kada atsirado mirtingumo dėl krūties vėžio rodiklių pokyčiai, tačiau nustatyti lūžio taškai ne visada atitiko tikėtinus laikotarpius, kada galima tikėtis AMP įtakos mirtingumui. Taip yra todėl, kad sunku apskaičiuoti, kiek įtakos mirtingumui sumažėti turėjo kiti nei AMP veiksniai. Taip pat sunku nustatyti tikslų laiką, kada atsirado reikšmingų mirtingumo pokyčių, jei AMP įdiegiama ne iš karto visame regione ar šalyje, o laipsniškai. Kuo labiau palaispnis AMP įdiegimas, tuo sunkiau nustatyti tikslų pokyčio tašką. Oportunistinė patikra dėl krūties vėžio prieš įdiegiant organizuotą AMP taip pat sumažins AMP įtaką mirtingumo pokyčiams. Tokios įtakos pavyzdys gerai atskleistas norvegų tyrime [128]. Kadangi vyksta ir daug teigiamų krūties vėžio gydymo pokyčių, šiuos mirtingumo tendencijų tyrimų rezultatus taip pat darosi sunkiau interpretuoti. Vertinant tokių tyrimų rezultatus svarbu žinoti ir mirtingumo rodiklius iki AMP įdiegimo, nes didesnis mirtingumo sumažėjimas yra tose šalyse, kur buvo didesni pradiniai mirtingumo rodikliai [127].

Nepaisant tam tikrų metodologinių sunkumų atliekant tokius tyrimus ir vertinant jų rezultatus, mirtingumo nuo krūties vėžio rodiklių tyrimas populiaciniu lygmeniu gali būti puikus pirmas žingsnis vertinant AMP įtaką mirtingumui. Tačiau būtina atsižvelgti į visus parametrus, kurie gali iškraipyti rezultatus, ir atlikti kruopštesnę analizę naudojant kitus metodus.

#### Koreguoto mirtingumo tyrimai

Kadangi krūties vėžio atvejai, kurie buvo nustatyti iki AMP vykdymo pradžios, nebegali būti veikiami atrankinės patikros, siekiant įvertinti galimą AMP įtaką, reikia vertinti tik mirtingumą nuo krūties vėžio, kuris diagnozuotas po pirmojo pakvietimo dalyvauti AMP, tai yra koreguotą arba su sergamumu susijusį mirtingumą. Šiuo atveju AMP įtakai įvertinti reikalinga kontrolinė lyginamoji grupė, kuri atrankinėje patikroje nedalyvauja. Tokio pobūdžio tyrimų atlikta kelios dešimtys, visi jie skyrėsi pagal kontrolinės grupės parinkimo būdą, įtraukimo periodo ir stebėjimo

periodo trukmę. Todėl duomenis reikia vertinti su tam tikru atsargumu, atkreipiant dėmesį į metodologinius skirtumus [8]. Kadangi mirtingumas vertintas sujungus atrankinės patikros registro, vėžio registro ir mirčių priežasčių registro duomenis, net nedideli metodologiniai skirtumai gali turėti įtakos. Taip pat duomenis gali veikti ir oportunistinės atrankinės patikros mastas šalyje.

Dviejų tyrimų [129; 130], atliktų Suomijoje, duomenimis, mirtingumas nuo krūties vėžio sumažėjo, moterų, dalyvavusių AMP, santykinė rizika (SR) buvo 0,76 (95 proc. PI 0,53–1,09) ir 0,81 (95 proc. PI 0,62–1,05). Olsen su bendraautorais [131], atlikę tyrimą Danijoje, nustatė reikšmingą 25 proc. mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimą. SR = 0,75 (95 proc. PI 0,63–0,89). Taip pat Suomijoje buvo atlikta dar keletas tyrimų [132; 133], kur kontrolinės grupės mirtingumas skaičiuotas pagal istorinius regiono duomenis ir pakoreguotas pagal mirtingumo pokyčius šalyje. Šių tyrimų nustatytas reikšmingas moterų, dalyvavusių AMP, mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimas, SR svyravo 0,72–0,89. Švedijoje pagal tokią pačią metodiką atlikus kelis tyrimus taip pat nustatytas reikšmingas mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimas. Tabar su bendraautorais [134] nustatyta SR = 0,52 (95 proc. PI 0,43–0,63), SOSSEG (angl. *Swedish Organised Service Screening Evaluation Group*) tyrimo [135] duomenimis, SR = 0,73 (95 proc. PI 0,69–0,77) ir Duffy su bendraautorais atliktais tyrimais [136] skirtingose grafystėse nustatyta SR = 0,68 (95 proc. PI 0,60–0,77) ir SR = 0,82 (95 proc. PI 0,72–0,94).

Njor su bendraautorais 2012 metais paskelbė šio tipo mirtingumo tyrimų apžvalgą [8]. Autoriai apskaičiavo santykinę mirtingumo riziką moterų, dalyvavusių AMP, atsižvelgdami į tai, kokia parinkta kontrolinė grupė. Pirmoje grupėje SR buvo 0,76–0,81, antroje 0,75–0,90 ir trečioje 0,52–0,89. Atlikę visų 20 tinkamų analizei tyrimų apžvalgą, tyrėjai priėjo prie išvados, kad AMP turi įtakos mirtingumui sumažėti Europos šalyse ir kad moterų, pakviestų dalyvauti AMP, kurios buvo stebėtos 6–11 metų, mirtingumas sumažėjo 26 proc. (95 proc. PI 13–36 proc.).

#### Atvejo ir kontrolės tyrimai

Atvejo ir kontrolės tyrimai taip pat dažnai atliekami siekiant įvertinti AMP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio [137; 138]. Šiuose tyrimuose lyginami mirties nuo krūties vėžio atvejai su atvejais moterų grupės, kurios nemirė dėl krūties vėžio, atsižvelgiant į individualų atrankos poveikį. Tokių tyrimų atlikta keletas, jie skyrėsi pagal tirtų moterų amžių, populiacijos dydį ir įtraukimo laikotarpį, tačiau beveik visuose tyrimuose nustatyta reikšminga

AMP įtaka. Islandijoje atlikto tyrimo metu [139] vertinant mirtingumo riziką lygintos tirtos pagal AMP moterys su netirtomis, nustatytas šansų santykis (ŠS) mirti nuo krūties vėžio buvo 0,59 (95 proc. PI 0,41–0,84). Italijoje Puliti su bendraautorais [140] tyrė dalyvavimo AMP įtaką 50–74 metų moterų mirtingumui nuo krūties vėžio. Šio tyrimo metu nustatytas ŠS buvo 0,46 (95 proc. PI 0,38–0,56). Panašių rezultatų gauta ir Nyderlanduose, kur keletas tyrėjų [11; 141; 142], lygindami tirtas ir netirtas moteris, nustatė reikšmingą AMP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti.

Broeders ir bendraautorai [9], atlikę aštuonių atvejo ir kontrolės tyrimų metaanalizę, konstatavo, kad AMP turėjo įtakos mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti ir kad mirtingumas sumažėjo 31 proc. (ŠS = 0,69; 95 proc. PI 0,57–0,83) moterų, pakviestų dalyvauti atrankinėje patikroje, ir 48 proc. (ŠS = 0,52; 95 proc. PI 0,42–0,65) moterų, dalyvavusių patikroje. Šie autoriai taip pat atliko išsamią visų stebėjimo tyrimų, kurių metu vertinta AMP įtaka mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti, apžvalgą ir priėjo prie išvados, kad Europoje vykdoma AMP sumažina moterų, pakviestų dalyvauti atrankinėje patikroje, mirtingumą 25–31 proc. ir 38–48 proc. moterų, dalyvavusių patikroje, mirtingumą.

Pagrindinis atvejo ir kontrolės tyrimų trūkumas yra tas, kad moterys, dalyvaujančios AMP, skiriasi nuo nedalyvaujančių moterų. Tai vadinama „sveiko paciento efektu“ (angl. *healthy screened effect*). Dalyvavimas AMP yra veikiamas socialinių ir demografinių veiksnių, o tai taip pat siejama su mirties nuo krūties vėžio rizika [6]. Šis sveiko paciento efektas gali padidinti apskaičiuotą AMP įtaką. Svarbu ir tai, kad teritorijose, kur vykdoma AMP, gali būti taikomas geresnis krūties vėžio gydymas nei tose teritorijose, kur AMP nėra vykdoma. Taigi moteris, kuriai nustatyta krūties vėžio diagnozė, teritorijoje, kurioje vykdoma AMP, tikėtina gaus geresnį gydymą, nei moteris, gyvenanti teritorijoje, kur AMP nėra vykdoma. Šis veiksnys taip pat gali padidinti nustatytą AMP efektą. Siekiant išvengti rezultatų iškraipymo yra naudojami kontrolinės grupės parinkimo metodai ir statistinis koregavimas [143].

## 2.6 Kiti atrankinės patikros būdai

### Klinikinio krūtų tyrimo efektyvumas

Klinikinio krūtų tyrimo (KKT) kaip atrankinės patikros efektyvumą įvertinti sunku, nes nėra atlikta randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose būtų palyginta moterų, kurioms KKT atliktas, grupės mirtingumo sumažėjimas su mirtingumo sumažėjimu moterų grupėje, kai toks tyrimas

neatliktas. Išanalizavus klinikinių tyrimų, kur KKT atliktas kartu su mamografiniu tyrimu, duomenis nustatyta, kad KKT jautrumas yra 54 proc. (48–69 proc.), o specifiškumas 94 proc. (86–99 proc.) [144]. Tiriant mamografinės patikros veiksmingumą randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose keturiuose iš jų buvo taikoma ir KKT [101; 145–147]. 67 proc. navikų Niujorko tyrime buvo nustatyta atliekant KKT, Edinburgo tyrime KKT buvo nustatyta 74 proc. navikų. Taigi ir šiandien nėra visiškai atmesta KKT naudojimo atrankinei patikrai dėl krūties vėžio galimybė [148].

### Krūčių savityros efektyvumas

Krūčių savityra (KS) dažniausiai rekomenduojama moterims nuo 20 metų. Tačiau duomenų apie KS efektyvumą mažinant mirtingumą nuo krūties vėžio nepakanka. Buvo atlikti du randomizuoti kontroliuojami tyrimai, kuriuose vertintas KS veiksmingumas. Nustatyta, kad mirtingumas abiejose grupėse buvo panašus, tiek moterų, apmokytų atlikti KS, tiek neapmokytų [149; 150]. Svarbu, kad moterys, kurios buvo apmokytos savityros, dažniau lankėsi pas gydytojus ir joms dažniau buvo atliktos biopsijos dėl nepiktybinių darinių krūtyse.

NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) praktinėse rekomendacijose patariama klinikinė krūčių apžiūra kas 1–3 metus bei budrumas krūties vėžio atžvilgiu, t. y. mokėjimas pasitikrinti krūtis ir pastebėti pasikeitimus. Bet tai nėra metodas, tinkamas atrankinei patikrai dėl krūties vėžio [151]. Tai tik dar vienas būdas, galintis padėti anksčiau nustatyti krūties vėžį.

### Ultragarsinis ir magnetinio rezonanso tyrimai

Europos krūties vėžio atrankinės patikros grupės ekspertai (angl. *European Group for Breast Cancer Screening*), peržiūrėję ir įvertinę daugelio tyrimų duomenis, įvertino ultragarsinio tyrimo (UGT) vaidmenį atrankinėje patikroje dėl krūties vėžio. Jie paskelbė išvadą, kad krūčių UGT yra labai svarbus papildomas tyrimas atlikus mamografinį tyrimą ar klinikinę krūčių apžiūrą ir radus įtartinų dėl vėžio pakitimų. Tačiau ultragarso naudojimas asimptominių moterų populiacijos atrankinėje patikroje yra susijęs su nepriimtinais dideliu tiek klaidingai teigiamų, tiek klaidingai neigiamų rezultatų skaičiumi. Šiuo metu nėra pakankamai duomenų, kad būtų galima naudoti ultragarsą krūties vėžio atrankinėje patikroje bet kurioje amžiaus grupėje [152].

Kriege tyrė moteris, kurios turėjo šeiminių arba genetinę predispoziciją susirgti krūties vėžiu, ir palygino magnetinio rezonanso tomografijos (MRT)

ir mamografijos jautrumą [153]. Nustatyta, kad šių moterų grupėje MRT tyrimas buvo reikšmingai jautresnis. Panašius rezultatus paskelbė ir Warner su kolegomis [154], tyręs moteris, turinčias BRCA1 arba BRCA2 genų mutacijų ir palyginęs mamografijos, UGT, MRT ir KKT jautrumą ir specifiškumą. Šio tyrimo metu daugiausia vėžio atvejų buvo nustatyta taikant MRT. Dar kelių tyrimų metu vertintas MRT jautrumas – jis buvo 77–100 proc. ir gerokai didesnis nei mamografinio tyrimo ar UG, tačiau MRT būdingas mažesnis specifiškumas [155]. Mūsų dienomis MRT dažniausiai rekomenduojamas didelės KV rizikos grupės moterims [156]. 2010 metais paskelbtose Amerikos radiologų draugijos rekomendacijose daroma panaši išvada, kad mamograma yra pagrindinis tyrimo metodas atrankinėje patikroje, tačiau kaip papildomi tyrimo metodai UG ir MRT gali būti naudojami didelės rizikos grupės moterų atrankinei patikrai vykdyti [157].

## 2.7 Atrankinės mamografinės patikros trūkumai

Vertinant AMP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio, negalima paneigti ir tam tikrų nepageidaujamų jos poveikių. Nepageidaujami poveikiai gali atsirasti pakvietimo dalyvauti AMP metu, atrankos tyrimo ar diagnozės nustatymo metu, taip pat gydymo dėl nustatyto vėžio metu [6]. Nors dalyvaujantiems AMP vidutinė galimos žalos rizika yra maža, bendra rizika ir išlaidos visuomenei padidėja dėl didelio dalyvaujančių AMP moterų skaičiaus [197].

### Krūties vėžio hiperdiagnostika susijusi su atrankine mamografine patikra

AMP pagrįsta ankstyvesniu krūties vėžio nustatymu, kol jis nesukėlė simptomų ir požymių. Kadangi navikai dėl atrankinės patikros nustatomi anksčiau, tai atrankinės patikros metu vėžio atvejų skaičius bus didesnis tarp atrankoje dalyvavusių moterų. Laikas tarp naviko nustatymo atrankinės patikros metu iki to meto, kai navikas būtų pasireiškęs kliniškai, vadinamas uždelsto laiko nuokrypiu (angl. *lead time*). Neišvengiamas atrankinės patikros aspektas yra tas, kad kai kurie navikai, nustatyti AMP metu, gali niekada neprogresuoti ir nesukelti jokių simptomų ir kai kurios moterys mirs dėl kitų priežasčių iki tol, kol navikas taptų kliniškai nustatomas. Ši neigiama atrankinės patikros pasekmė ir yra vadinama hiperdiagnostika. Kartais tai vadinama navikų nustatymu atrankinės patikros metu, kurie nebūtų nustatyti, jei neegzistuoūtų atrankinė patikra, arba navikais, kurie nebūtų pasireiškę

kliniškai per moters gyvenimą [158; 159]. Šie hiperdiagnozuoti navikai apima tiek invazinius krūties vėžio atvejus, tiek *in situ* navikus.

Hiperdiagnostikos galimybė atsiranda todėl, kad ne visi navikai auga vienodu greičiu, kai kurie AMP metu nustatyti navikai progresuoja taip lėtai, kad niekada kliniškai nepasireišk, kai kurie išliks stabilūs visą laiką, o kai kurie netgi regresuos [160; 161]. Šių navikų nustatymas „paverčia“ moteris pacientėmis, kurioms bus taikomas gydymas, iš esmės joms nereikalingas (hiperterapija) ir galintis sukelti šalutinių poveikių ir neigiamai paveikti gyvenimo kokybę.

Pradėjus AMP patikrintų moterų krūties vėžio atvejų skaičius padidėja, palyginti su krūties vėžio atvejų skaičiumi netikrintų (AMP nedalyvavusių) moterų. Tačiau kai atrankinė patikra baigiasi, sergamumo rodikliai turi nukristi iki pradinio lygio. Jeigu hiperdiagnostikos nėra, kumuliacinis sergamumas patikrintų ir netikrintų moterų susilygins po atrankinės patikros baigimo ir praėjus laikotarpiui, lygiam uždelsto laiko nuokrypiui. Jeigu hiperdiagnostika egzistuoja, kumuliacinis sergamumas visad bus didesnis patikrintų moterų [160]. Tam tikra hiperdiagnozuotų navikų dalis AMP metu neišvengiama. Nėra įmanoma nuspręsti, ar konkrečiai moteriai nustatytas krūties navikas gali būti priskirtas hiperdiagnostikos atvejui.

Dažniausiai bandoma apskaičiuoti hiperdiagnostikos dažnį tikrinamoje populiacijoje. Daug tyrėjų mėgino įvertinti hiperdiagnostikos dažnį vertindami randomizuotų kontroliuojamų tyrimų ir populiacinių tyrimų duomenis. Naudoti labai skirtingi vertinimo metodai, pasirinkti labai skirtingi tyrimai ir pateikiamas hiperdiagnostikos dažnis svyruoja labai plačiai [6]. Keletas tyrėjų [162; 163], vertindami Malmės I klinikinį tyrimą, apskaičiavo labai skirtingą hiperdiagnostikos dažnį skirtingose amžiaus grupėse. Jų pateikiami dažniai svyruoja 9–29 proc.. Biesheuvel su bendraautorais, atrinkę tinkamiausius, jų nuomone, tyrimus, nustatė, kad hiperdiagnostikos dažnis svyravo nuo 4 iki 7,1 proc. moterų 40–49 metų amžiaus grupėje, nuo 1,7 iki 5,4 proc. 50–59 metų amžiaus grupėje ir nuo 7 iki 21 proc. 60–69 metų amžiaus grupėje [159]. Panašūs dideli svyravimai pateikti ir Puliti paskelbtoje stebėjimo tyrimų apžvalgoje [164]. Kiti autoriai mano, kad net apie 22–31 proc. krūties vėžio atvejų, nustatytų AMP metu, priskirtini hiperdiagnostikai [165]. Ekspertų grupė iš Jungtinės Karalystės, apžvelgę daugelio tyrimų duomenis, apskaičiavo, kad hiperdiagnostikos tikimybė siekia 19 proc. [6].



### Galimi nepageidaujami poveikiai, susiję su mamogramos atlikimu

Kadangi atrankinės patikros dėl krūties vėžio pagrindinis tyrimo metodas yra mamografija, kurios metu naudojami rentgeno spinduliai, keliamas klausimas, ar jonizuojančioji spinduliuotė, gaunama šio tyrimo metu, gali didinti riziką susirgti krūties vėžiu. Mamografinio tyrimo metu gaunama nedidelė jonizuojančiosios spinduliuotės dozė, ji priklauso nuo to, kiek kiekvienos krūties vaizdų atliekama, ir nuo to, kokia mamograma, filminė ar skaitmeninė, yra atliekama. Sveikatos apsaugos agentūros (angl. *Health Protection Agency*) [166] teigimu, kiekvieno mamografinio tyrimo papildoma krūties vėžio rizika per gyvenimą svyruoja nuo 1 atv./1 000 000 gyv. iki 1 atv./10 000 gyv. Nors jonizuojančiosios spinduliuotės dozės ir mažesnės nei tos, kurios, kaip nustatyta, didina krūties vėžio riziką [167], tačiau AMP metu reguliariai tikrinamas didžiulis moterų skaičius ir potencialios žalos negalima atmesti. Kiti tyrėjai nustatė, kad jonizuojančioji spinduliuotė, gauta mamogramos atlikimo metu tikrinant 47–73 metų moteris pagal AMP kas 3 metus, gali sukelti 3–6 krūties vėžio atvejus 10 000 patikrintų moterų [168]. Dar vienas išsamus tyrimas [169] patvirtino, kad krūties vėžio rizika moteriai per visą gyvenimą, sukelta spinduliuotės, gaunamos atliekant mamogramą pagal AMP, yra mažiau nei 2 atvejai 100 tūkst. patikrintų moterų, kurioms patikra pradėta 40 metų. Kadangi AMP vis plačiau taikoma skaitmeninė mamografija, kurios metu naudojama mažesnė spinduliuotės dozė [170], tikėtina, kad ši rizika ateityje mažės.

Mamogramos atlikimo metu krūtis yra suspaudžiama ir suplokštinama siekiant pagerinti vaizdo kokybę ir sumažinti spinduliuotės dozę. Nustatyta, kad kai kurioms moterims tai sukelia skausmą ir kai kurias moteris atgraso nuo tolesnio dalyvavimo AMP [7; 110].

### Galimi nepageidaujami poveikiai, susiję su vertinimo procesu

Atliktų mamogramų vertinimo metu gali būti padaroma klaidų – nustatoma klaidingai teigiamų arba klaidingai neigiamų pokyčių. Mamogramoje gali būti matoma pokyčių, dėl kurių reikia atlikti papildomus tyrimus, siekiant nustatyti, ar tai yra krūties vėžys. Jeigu krūties vėžio po papildomų tyrimų nenustatoma, tokia mamograma vadinama klaidingai teigiama. Klaidingai neigiamas rezultatas nustatomas tada, kai mamogramoje pokyčių nematoma, nors krūties vėžys jau yra.

Atlikus Jungtinėje Karalystėje vykdomos AMP vertinimą [6] nustatyta, kad iš 50–70 metų amžiaus grupės 75 057 moterų, kurios tirtos pagal AMP 2009–2010 metais, 3 105 moterys buvo pakartotinai pakviestos ir joms atlikti papildomi tyrimai. 2 522 (3,36 proc. visų tirtų moterų) moterims

po papildomų tyrimų krūties vėžio nenustatyta. Tai ir yra klaidingai teigiami rezultatai. Daugumai iš pakartotinai pakviestų ir tirtų moterų (69 proc.) papildomai buvo atlikti tik vaizdiniai tyrimai (papildoma mamografija, ultragarsinis krūtų tyrimas), tačiau kitoms buvo atlikta biopsija iš pakitimų, matomų mamogramoje. Mandelblatt su bendraautoriais [171] atlikę analizę įvertino, kad klaidingai teigiamų rezultatų dažnis buvo didesnis tikrinant pagal AMP 40–49 metų moteris nei 50 metų ir vyresnes moteris. Klaidingai teigiamų rezultatų dažnis buvo dvigubai didesnis ir tikrinant kas 1 metai nei kas 2 metai. Bond su bendraautoriais [172] atliko literatūros duomenų analizę ir nustatė, kad klaidingai teigiami AMP rezultatai sukelia specifinį su krūties vėžiu susijusį psichologinį stresą, kuris gali trukti iki 3 metų. Streso lygis priklauso nuo to, kiek papildomi tyrimai buvo sudėtingi ir invaziniai. Taip pat šie autoriai įvertino, kad kai kuriuose tyrimuose nustatyta, jog tokie klaidingai teigiami rezultatai atgraso kai kurias moteris toliau dalyvauti AMP, ir tai sumažina galimą AMP naudą. Patiriamą stresą galima sumažinti pateikiant moteriai tinkamą informaciją apie papildomų tyrimų reikalingumą.

Kadangi joks patikros metodas nėra absoliučiai tikslus, kartais mamografiniu metodu krūties vėžio nebus nustatoma. Tai gali atsitikti todėl, kad mamogramoje krūties vėžio tiesiog nematoma (tankus liaukinis audinys, darinys mamogramoje neapimtas, prasta vaizdo kokybė) arba todėl, kad navikas susiformuoja tarp planuotų patikrų. Tokie navikai diagnozuojami vėliau dėl sukeliama simptomų ir sudaro intervalinių krūties navikų grupę. Kai kurių autorių duomenimis, moterims, atliekančioms tyrimus pagal AMP kas 3 metus, klaidingai neigiamų rezultatų dažnis yra 0,2 iš 1 000 patikrintų moterų [6]. Detalesnė informacija apie intervalinių navikų dažnį, klasifikaciją ir priežastis pateikiama skyrelyje „Intervaliniai navikai“.

Kadangi mamografija, naudojama atrankinėje patikroje, yra mažiau nei 100 proc. jautri ir specifiška nustatant krūties vėžį, klaidingai neigiami ir klaidingai teigiami rezultatai yra neišvengiami. Tačiau griežtai laikantis kokybės kontrolės užtikrinimo rekomendacijų ši neigiamą poveikį galima sumažinti [4]. Kai kurie autoriai kalba ir apie stresą, patiriamą, kol moteris laukia rezultatų po atlikto mamografinio tyrimo. Europos kokybės standartuose numatytas minimalus rezultatų laukimo laikas, taip siekiant sumažinti moterų patiriamą nerimą.

#### Galimi nepageidaujami poveikiai, susiję su diagnostikos procesu

Nustatant krūties vėžio diagnozę dažniausiai atliekama storos adatos biopsija, kurios metu gali susidaryti kraujosrūva arba – retai – įvykti alerginė reakcija į anestetiką. Chirurginės biopsijos metu reikalinga bendra nejautra,

bet manoma, kad tai yra mažos rizikos procedūra [6]. Taip pat diskutuojama apie psichologines krūties vėžio diagnozės nustatymo ir po to taikomo gydymo pasekmes. Ypač tai svarbu kalbant apie hiperdiagnostiką. Dviejuose tyrimuose įrodyta nedidelė, bet reikšmingai padidėjusi savižudybės rizika nustačius krūties vėžio diagnozę [173;174]. Rizika tuo didesnė, kuo didesnė nustatoma ligos stadija. Nors savižudybės rizika ir nėra didelė, bet vertinant galimą AMP naudą ir žalą tai taip pat reikia turėti omenyje.

#### Galimi nepageidaujami poveikiai, susiję su gydymo procesu

Krūties vėžiui gydyti dažniausiai naudojami šie gydymo būdai: operacinis (chirurginis darinio krūtyje ar visos krūties pašalinimas), spindulinis ir medikamentinis (chemoterapija, hormonų terapija, biologinė terapija). Kiekvienai šiai gydymo rūšiai būdingi saviti nepageidaujami reiškiniai, galintys sukelti pacienčių, kurioms vėžys diagnozuotas AMP metu, ligotumą ir mirtinumą. Taikant operacinį gydymą galimos komplikacijos, susijusios tiek su anestezija, tiek su pačia operacija. Spindulinis gydymas gali sukelti širdies, plaučių ir stemplės pažeidimus. Hormonų terapija tamoksifenu didina tromboembolinių komplikacijų ir gimdos vėžio riziką, citotoksinė chemoterapija sukelia tiek trumpalaikius nepageidaujamus poveikius (pykinimas, plaukų slinkimas, neutropenija), tiek ilgalaikius (kardiomiopatija, neurotoksiškumas, priešlaikinė menopauzė ir antriniai navikai). Tačiau labai aiškiai pabrėžiama, kad visų šių gydymo metodų nauda, jei jie parenkami tinkamai pagal moters ir ligos charakteristikas, yra kur kas didesnė nei galima rizika [6; 175; 176].

### 2.8 Atrankinės mamografinės patikros stebėsenos svarba

#### Atrankinės mamografinės patikros veiksmingumo randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose ir bendroje populiacijoje skirtumai

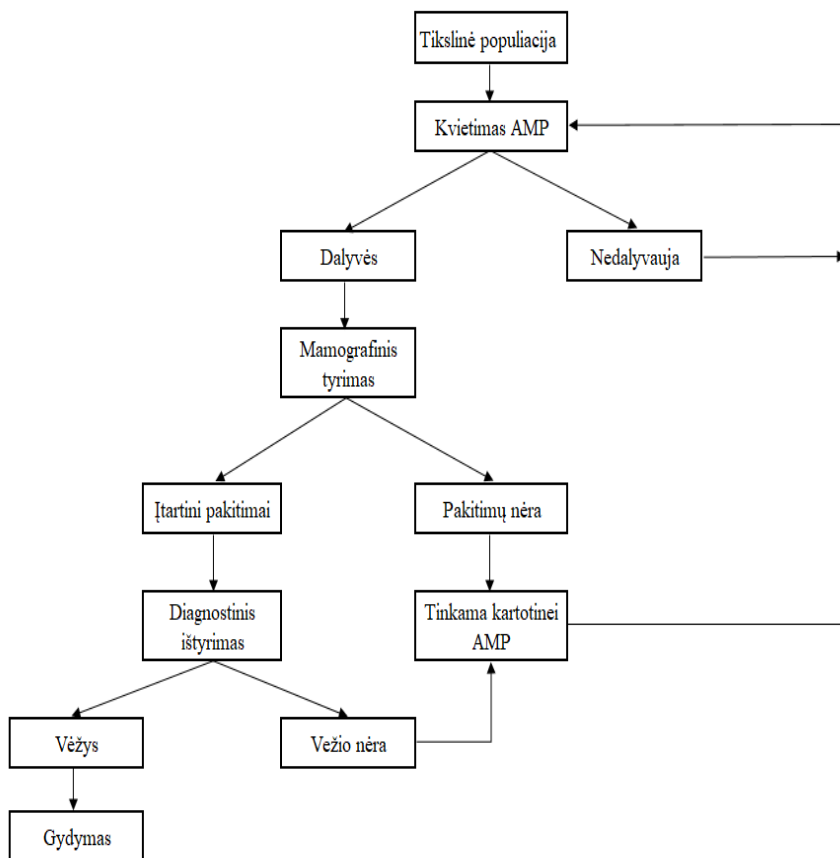
Kaip jau minėta, remiantis randomizuotais kontroliuojamais tyrimais, kurių rezultatai įrodė, kad AMP gali reikšmingai sumažinti mirtinumą nuo krūties vėžio, daugelyje Europos šalių buvo pradėtos atrankinės mamografinės patikros populiaciniu lygmeniu. Tačiau AMP, vykdomos bendroje populiacijoje, efektyvumas gali skirtis nuo veiksmingumo, nustatyto klinikinių tyrimų metu [10]. Skirtumų gali atsirasti dėl skirtingo personalo, dalyvaujančio AMP, profesionalumo, dėl skirtingų populiacijų, dalyvaujančių AMP, dėl mamografinės technikos skirtumų [10; 11]. Taip pat svarbu, kad kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose ir kai kuriuose populiaciniuose stebėjimo tyrimuose AMP įtaka vertinta lyginant pakviestas ir nepakviestas AMP

dalyvauti moteris. Šiam palyginimui daro įtaką tikrinimosi pagal AMP dažnis, todėl labiau atspindi organizacinius dalykus nei atrankinės patikros metodo efektyvumą. Poveikio vertinimas bus didesnis, jei bus vertinama mirtingumo nuo krūties vėžio pokyčiai lyginant moterų, kurioms atliktos mamogramos pagal AMP ir kurioms mamograma neatlikta, grupes [177]. Bendroje populiacijoje vykdomos AMP efektyvumas yra veikiamas netinkamai organizuotos (oportunistinės) atrankinės patikros masto. Nors duomenų apie oportunistines atrankines patikras trūksta, tačiau didėjantis mamogramų, atliktų ne pagal tinkamai organizuotą AMP, skaičius gali turėti įtakos mirtingumui sumažėti, o tai savo ruožtu lems nustatytą mažesnę tinkamai organizuotos AMP įtaką mirtingumui mažėti [128].

#### Atrankinės mamografinės patikros kompleksiškus

Atrankinėje mamografinėje patikroje pagrindinis vaidmuo tenka radiologui ir pagrindiniam tyrimui – mamogramai. Mamografija yra kompleksinė techniškai sudėtinga radiologinė procedūra [178]. Prasta mamogramos kokybė gali užkirsti kelią pasiekti pagrindinį AMP tikslą – sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio, taip pat sukelti tokius nepageidaujamus poveikius kaip klaidingai teigiami ir klaidingai neigiami rezultatai, padidėjusios patikros išlaidos. Taip pat tai sukelia nerimą ir diskomfortą moterims, kurioms turi būti atliekami papildomi tyrimai. Tačiau atrankinė mamografija yra tik vienas elementas visos įvykių sekos, kuri leidžia diagnozuoti vėžį arba užtikrina, kad vėžio nėra.

Atrankinės mamografinės patikros procesas (2 pav.) prasideda nuo tikslinės populiacijos identifikavimo, vėliau sukuriama kvietimų dalyvauti atrankinėje patikroje sistema, atliekamos mamogramos, aptariami rezultatai. Radus įtartinų dėl vėžio pakitimų, atliekami diagnostiniai tyrimai, nustatčius vėžio diagnozę, moteris siunčiama gydytis.



2 pav. **Atrankinės mamografinės patikros procesas**

AMP apima ir tam tikrų rastų pakitimų stebėseną ir pakartotinius kvietimus moterims, neatvykusioms į AMP, bei tinkamų dalyvių pakvietimą atlikti pakartotinį tyrimą reguliariais intervalais [179]. Tokia organizuotai vykdoma AMP, apimanti visas grandis ir nuolatinę stebėseną, yra vadinama atrankinės mamografinės patikros programa (AMPP).

#### Atrankinės mamografinės patikros kokybės standartai

Pradėjus vykdyti populiacinę AMP ir supratus, kaip svarbu užtikrinti tinkamą atrankinių tyrimų kokybę, buvo dedama pastangų sukurti ir skatinti mamografijos kokybės užtikrinimo standartus. Jungtinėse Amerikos Valstijose Amerikos radiologijos kolegija (angl. *American College of Radiology (ACR)*), bendradarbiaudama su Amerikos vėžio draugija, 1987 metais inicijavo savanorišką mamografijos akreditacijos programą, kuri

vėliau tapo nacionaliniu kokybės užtikrinimo standartu [180]. Kartu su šia programa ACR paskelbė kokybės kontrolės gairių rinkinį radiologams, radiologijos technologams ir kitiems gydytojams, dalyvaujantiems atliekant mamografiją ir vertinant jos duomenis [181]. Nuo 1989 metų Jungtinėje Karalystėje pradėti platinti dokumentai, kuriuose aptarti mamografijos atlikimo standartai, bendrosios kokybės užtikrinimo gairės ir specialios gairės slaugytojams, radiologijos technologams, krūtų chirurgams ir radiologams [182]. Europos Komisija per savo programą „Europa prieš vėžį“ parėmė AMP kokybės užtikrinimo gairių sukūrimą. Kokybės užtikrinimo gairės pirmą kartą paskelbtos 1993 metais ir atnaujintos 1996 metais [183]. Tam tikri AMP kokybės užtikrinimo standartai sukurti ir paskelbti Australijoje ir Kanadoje [184; 185].

Suprasdami, kokia svarbi AMP stebėsenos svarba ir ankstyvas efektyvumo vertinimas, Day su bendraautorais [12] dar 1989 metais paskelbė svarbiausius tinkamai organizuotos AMP efektyvumo matavimo rodiklius, kurie yra būtini norint užtikrinti mažesnę mirtingumą nuo krūties vėžio. Autoriai nurodo, kad svarbiausi rodikliai: dalyvavimo AMP procentas, nes tik pakankamas tikslinės populiacijos dalyvavimas AMP gali užtikrinti norimą efektą, navikų nustatymo AMP metu dažnis, intervalinių navikų dažnis, navikų, nustatytų AMP metu, pasiskirstymas pagal stadijas, pažengusios stadijos navikų sumažėjimo dažnis ir mirtingumo sumažėjimas.

Labai akivaizdžiai matoma, kad jau praėjusio šimtmečio devintame dešimtmetyje buvo suprasta, kad AMP turi būti vykdoma organizuotai, laikantis tam tikrų kokybės standartų. Ir nors pagal AMP atliktų mamogramų nauda ir akivaizdi, ne mažiau svarbu nuolatinė AMP vykdymo priežiūra nuo pat jos įdiegimo pradžios [12; 13].

### Europos Sąjungos rekomendacijos

Siekiant, kad su mažiausiais nuostoliais būtų pasiekta didžiausia AMP nauda visiems, teikiamos paslaugos turi būti kuo aukštesnės kokybės. Efektyvus kokybės užtikrinimas garantuoja, kad žalos rizikos ir AMP vykdymo naudos pusiausvyra yra priimtina, o atsakingo AMP administravimo užtikrinimas padeda išvengti brangiai kainuojančių klaidų [186]. Apibendrinus daugelio klinikinių tyrimų duomenis ir įvairių šalių patirtį vykdant atrankinę mamografinę patikrą, 2006 metais Europos Sąjungoje anksčiau skelbtų ir peržiūrėtų gairių pagrindu buvo paskelbtos ketvirtosios išsamios multidisciplininės rekomendacijos, kuriose nurodomos priemonės, galinčios padėti užtikrinti vykdomos AMP kokybę (toliau – ES rekomendacijos) [13]. Šiame dokumente labai išsamiai aptariama AMP eiga,

kokios būtinos sąlygos siekiant užtikrinti, kad programa būtų vykdoma kuo efektyviau. Aptarti fiziniai ir techniniai mamogramų atlikimo aspektai, radiologų darbo kokybę užtikrinančios priemonės, mamogramų vertinimo aspektai. Daug dėmesio skiriama patologų ir chirurgų darbo kokybei vertinti. Aptarti multidisciplininiai krūties vėžio diagnostikos aspektai, reikalavimai specializuotiems krūties vėžio centrams. Atskiros dalys skirtos AMPP vykdymo duomenims kaupti ir vertinti, specialistams mokytis, informacijai apie profilaktinę programą teikti, etiniams aspektams. Kiekvienoje rekomendacijų dalyje labai aiškiai nurodomi rodikliai (jų minimalios ir pageidautinos reikšmės), kurių stebėseną užtikrina sklandžią programos eigą ir kokybę bei leidžia tikėtis, kad tokia programa bus efektyvi, t. y. bus pasiektas mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimas.

Siekiai, išsakyti šiose ES rekomendacijose, taip pat remia Europos Parlamento rezoliucijas, paskelbtas 2003 m. birželio mėn. ir 2006 m. spalio mėn., raginančias ES valstybės nares pasiekti, kad kova su krūties vėžiu būtų sveikatos politikos prioritetas bei raginančias ir kurti, ir įgyvendinti veiksmingą geresnės sveikatos priežiūros strategiją, apimančią AMP, diagnostiką ir gydymą visoje Europoje [187; 188].

#### Atrankinės patikros registų ir vėžio registų svarba atrankinės mamografinės patikros kokybei užtikrinti

Tinkamai vertinant AMPP eigą ir efektyvumą labai pabrėžiama vėžio registų svarba [98; 189]. Pripažįstama, kad ne visose ES šalyse vėžio registrai įtraukti į šį procesą ir kad reikia papildomų lėšų infrastruktūroms, atliekančioms AMPP stebėseną ir vertinimą, kurti. Labai rekomenduojama kurti AMP registrus, kurie būtų ne tik atsakingi už duomenų kaupimą, bet ir už rezultatų interpretavimą, skelbimą, kurie dalyvautų tyrimuose, skirtuose AMPP vertinti. Šie registrai turėtų būti atsakingi už sukauptų duomenų panaudojimą moksliniais tikslais ir prisidėti prie konkrečioje šalyje vykdomos AMPP kokybės gerinimo. Šie registrai turėtų užtikrinti, kad aukštos kokybės duomenys būtų prieinami kitiems tyrėjams tolesniems tyrimams atlikti. Tokiems registrams turėtų būti prieinama informacija ir apie diagnostines procedūras bei gydymo metodus, net jei jie atlikti ne pagal programą. Kitaip nėra įmanoma efektyviai valdyti veiksmų, turinčių įtakos programos rezultatui ir kaštams. Pažymėtina, kad nors ES yra paskelbusi labai išsamias ir aiškias AMP vykdymo ir stebėsenos rekomendacijas, tačiau jų pritaikymas ES šalyse yra ribotas ir tai gali labai paveikti AMPP kokybę [190].

ES rekomendacijose [191] taip pat labai pabrėžiama epidemiologinių metodų svarba moksliniam AMPP vertinimui. Epidemiologija kaip mokslas

yra vadovaujanti ir vienijanti disciplina viso AMP proceso metu – nuo pat programos organizacinių ir administracinių aspektų iki vykdymo ir poveikio vertinimo. AMPP sėkmė vertinama ne tik pagal galutinius rezultatus (angl. *outcome*) ir jos poveikį visuomenės sveikatai, bet ir pagal organizavimo, įgyvendinimo, vykdymo ir priimtumo visuomenei aspektus. AMPP sėkmingai organizuoti reikia, kad epidemiologiniai ir demografiniai duomenys būtų prieinami ir tikslūs. Taip pat reikalingos informacinės kampanijos, skatinančios dalyvavimą AMP ir populiacinių bei atrankinės patikros registrų išlaikymą. AMPP įgyvendinti reikia išsamių ir tikslių duomenų, susijusių su individualiais tikslinės populiacijos duomenimis, su atrankinės patikros testu, jo rezultatais, priimtais sprendimais ir galutiniais diagnozės ir gydymo rezultatais. Šių duomenų kokybė yra labai svarbi [98]. AMPP vykdymo parametrai gali būti naudojami pradiniam AMPP kokybės vertinimui, o ilgalaikiam veiksmingumui vertinti reikia nuolat stebėti tikslinę populiaciją ilgą laiką.

## 2.9 Atrankinės mamografinės patikros programos vertinimas

AMPP vykdymas vertinamas pagal daugelį kriterijų, juos būtų galima suskirstyti į 2 grupes: programos vykdymo rodikliai, kuriuos vertinti būtina siekiant užtikrinti, kad programa vykdoma tinkamai, pagal esamas rekomendacijas, ir programos poveikio rodikliai, kurie atspindi AMPP vykdymo įtaką krūties vėžio epidemiologinių rodiklių pokyčiams. Vertinant AMPP poveikį mirtingumui ir jos ekonomiškumą naudotini sudėtingi epidemiologiniai ir statistiniai metodai.

### 2.9.1 Programos vykdymo rodikliai

ES rekomendacijose nurodoma daug įvairių rodiklių, pagal kuriuos vertinamas AMPP vykdymas. Šie rodikliai apima kvietimų dalyvauti AMP, dalyvavimo, mamogramų atlikimo ir vertinimo aspektus, taip pat atsakymų moteriai atidavimo ir krūties vėžio diagnozės patvirtinimo terminus, jei mamogramose buvo rasta įtartinų dėl vėžio pakitimų.

Svarbiausi pagal ES rekomendacijas [13] rodikliai ir rekomenduojamos jų reikšmės pateikiami 3 lentelėje.



**3 lentelė. Rodikliai, pagal kuriuos vertinamas AMPP vykdymas**

<b>Rodiklis</b>	<b>Priimtina reikšmė</b>	<b>Pageidaujama reikšmė</b>
Dalyvavimo dažnis	> 70 proc.	> 75 proc.
Mamogramos kartojimo dėl techninių priežasčių dažnis	< 3 proc.	< 1 proc.
Papildomų kvietimų dažnis		
Pradinis AMP ciklas	< 7 proc.	< 5 proc.
Pakartotiniai reguliariai vykdomos AMP ciklai	< 5 proc.	< 3 proc.
Papildomų mamogramų dažnis AMP metu	< 5 proc.	< 1 proc.
Biopsijų, kurių medžiagą ištyrus nustatyti gerybiniai arba piktybiniai pokyčiai, santykis	< 1:2	< 1:4
Reikalavimus atitinkančių moterų, pakviestų dalyvauti AMP pakartotinai per numatytą atrankos intervalą (+/- 2 mėn.), dalis	> 95 proc.	100 proc.
Reikalavimus atitinkančių moterų, pakviestų dalyvauti AMP pakartotinai per numatytą atrankos intervalą (+/- 6 mėn.), dalis	> 98 proc.	100 oc.

**2.9.2 Programos poveikio rodikliai**

Pagrindinis AMPP tikslas – mažinti mirtingumą nuo krūties vėžio. Todėl pagrindinis jos efektyvumo rodiklis – mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimas įdiegus AMP. Atrankinės patikros tikslas – pailginti išgyvenimą. Išgyvenimo laikas nuo krūties vėžio diagnozės nustatymo iki mirties dėl krūties vėžio nėra tinkamas galutinis rodiklis vertinant AMP efektą. Dauguma AMP metu diagnozuojamų navikų yra nustatoma anksčiau nei tie, kurie diagnozuoti ne AMP metu. Todėl net ir nesant jokio krūties vėžio gydymo, išgyvenimo trukmė bus ilgesnė tų moterų, kurioms navikas diagnozuotas anksčiau dėl atrankinės patikros nei jei toks pats navikas būtų diagnozuotas dėl sukeltų simptomų. Todėl mirtingumo rodikliai po pakvietimo dalyvauti AMP yra tinkamiausi AMPP efektyvumui skaičiuoti [6].

Pagrindiniam AMPP tikslui – sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio – pasiekti neišvengiamai reikia laiko. Tam, kad būtų pastebėtas poveikis, reikia: kad AMP metu patikrintos kohortos stebėjimas truktų ilgą laiką; kad

duomenų apie paciento gyvybinį statusą ir išgyvenimo nesant ligos progresavimo trukmę būtų intensyviai ieškoma ir jie būtų užfiksuojami nepaisant sunkumų, kurių gali kilti stebėjimo laikotarpiu; kad būtų AMPP duomenų ir kitų reikšmingų šaltinių (medicininės priežiūros kortelių, patologijos centrų registru ir mirties priežasčių registru) sujungimo galimybė [98]. Tinkamų modelių programos poveikiui įvertinti dar nėra baigta kurti, todėl dažnai kaip alternatyva rekomenduojama ankstyvųjų pakaitinių (angl. *surrogate markers*) rodiklių įvertinimas ir stebėseną, nes jie gali padėti numatyti galutinį AMPP rezultatą.

Dažniausiai vertinant AMPP poveikį pirmiausia atliekami pokyčių stebėjimo tyrimai, kurių metu vertinamos mirtingumo rodiklių tendencijos. Tačiau kai kalbama apie populiacinę statistiką, reikia pažymėti, kad užtrunka laiko, kol išryškėja AMPP poveikis mirtingumui nuo krūties vėžio. Pradedant nuo kelių metų po AMP įdiegimo iki kelių dešimtmečių [97]. Poveikio išryškėjimo uždelsimas dažniausiai įvyksta todėl, kad užtrunka keletą metų, kol AMPP šalyje pradeda veikti pagal visus reikalavimus ir apimtį, be to, kaip minėta, kalbant apie pokyčių stebėjimo tyrimus, AMPP neturi įtakos tiems krūties vėžio atvejams, kurie nustatyti iki AMPP įdiegimo, ir mirtingumui dėl jų [124; 192].

ES rekomendacijose [13] nurodomi šie pakaitiniai AMPP poveikio vertinimo rodikliai ir jų reikšmės (4 lentelė).

4 lentelė. Pakaitiniai rodikliai, pagal kuriuos vertinamas AMPP poveikis

Rodiklis	Priimtina reikšmė	Pageidautina reikšmė
Intervalinių navikų dažnis / tikėtinas bazinis sergamumas <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0–11 mėn.</li> <li>• 12–23 mėn.</li> </ul>	30 proc. 50 proc.	< 30 proc. < 50 proc.
Krūties vėžio nustatymo dažnis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pradinis ciklas</li> <li>• Vėlesni reguliaros AMP ciklai</li> </ul>	3 x BS 1,5 x BS	> 3 x BS > 1,5 x BS
II ir didesnės stadijos navikai/AMP metu nustatyti navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pradinis ciklas</li> <li>• Vėlesni reguliaros AMP ciklai</li> </ul>	NT 25 proc.	< 30 proc. < 25 proc.
Invaziniai < 10 mm navikai / AMP metu nustatyti navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pradinis ciklas</li> <li>• Vėlesni reguliaros AMP ciklai</li> </ul>	NT > 25 proc.	> 30 proc. > 50 proc.
Invaziniai navikai / AMP metu nustatyti navikai	90 proc.	80–90 proc.
Navikai, neišplitę į limfmazgius / AMP metu nustatyti navikai <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pradinis ciklas</li> <li>• Vėlesni reguliaros AMP ciklai</li> </ul>	NT 75 proc.	> 70 proc. > 75 proc.

BS – bazinis sergamumas

NT – netaikoma

2.9.3 Sergamumo ankstyvųjų ir vėlyvųjų stadijų krūties vėžiu pokyčiai ir jų vertinimas

Be abejo, svarbiausias AMPP efektyvumo kriterijus – sumažėjęs mirtingumas nuo krūties vėžio, tačiau kai kuriuose tyrimuose Švedijoje, Nyderlanduose [193–195] reikšmingas mirtingumo nuo krūties vėžio skirtumas tarp AMP dalyvavusių ir nedalyvavusių moterų nustatytas tik po 7 stebėjimo metų, o toks laikotarpis yra per ilgas sužinoti, ar vykdoma AMP yra veiksminga, todėl ieškoma kitų pakaitinių rodiklių [12]. Toks pats požiūris išsakytas ir ES rekomendacijose – pakaitinių rodiklių vertinimas yra rekomenduojamas ir taikomas [13].

AMP efektą rodo kuo anksčiau nustatyti krūties navikai, todėl tikėtina, kad, jeigu vykdoma AMP yra efektyvi, sumažės pažengusios stadijos navikų, o ankstyvųjų stadijų navikų skaičius didės [160]. Be to, krūties naviko stadija diagnozės nustatymo metu koreliuoja su išgyvenimo rodikliais [196; 197]. Ir jei stadijų sumažėjimas vykdamas AMP įvyksta, jis pasireiškia anksčiau nei mirtingumo sumažėjimas. Švedijoje atliktame tyrime pastebėta, kad vėlyvųjų stadijų sumažėjimas išryškėjo 2 metais anksčiau nei mirtingumo skirtumas [198].

AMP įtaka mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti gali skirtis nuo randomizuotų kontroliuojamų tyrimų efekto, kuris yra labai skirtingas įvairiuose tyrimuose. Harris su kolegomis [199] atliko sisteminę 17 stebėjimo pobūdžio tyrimų analizę, vertindamas AMP įtaką 50–69 metų moterų mirtingumo rodikliams. Penkiuose tyrimuose efekto nebuvo arba jis buvo labai nedidelis (reliatyvi mirtingumo nuo krūties vėžio rizika sumažėjo 0–12 proc.), keturiuose nustatytas didelis efektas (reliatyvi rizika sumažėjo > 33 proc.), aštuoniuose tyrimuose AMP įtaka buvo vidutinė (13–33 proc. mažesnė reliatyvi rizika).

Remiantis randomizuotų kontroliuojamų tyrimų metaanalize, tuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose nustatyta, kad sumažėjo krūties vėžio atvejų, kai yra metastazių limfmazgiuose, nustatytas ir mažesnis mirtingumas nuo krūties vėžio [200]. Taip pat nustatyta, kad kuo didesnis pažengusios stadijos navikų skaičiaus sumažėjimas, tuo didesnis mirtingumo sumažėjimas [201]. Esserman su bendraautorais aprašė hipotetinį AMP scenarijų, pagal kurį, pradėjus vykdyti AMP padidėja ankstyvųjų stadijų navikų dažnis, o pažengusių stadijų navikų dažnis po kurio laiko sumažėja ir išlieka mažesnis toliau vykdamas AMP [160]. Taigi „mažų navikų“ nustatymo dažnis dažnai apibrėžiamas kaip kokybės standarto rodiklis. Pabrėžiama, kad, siekiant didesnio mirčių nuo krūties vėžio sumažėjimo, AMP vykdymo metu turi itin sumažėti skaičius navikų, nustatomų pažengusių stadijų, moterims, kurios dalyvavo AMP [200; 202]. Pažengusių stadijų navikų sumažėjimas praėjus keliems metams po AMP įdiegimo yra ankstyvas mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimo pakaitinis rodiklis [200; 193; 202; 203]. Taigi krūties navikų stadijų pokyčių įvertinimas yra visuotinai priimtinas AMP stebėsenos įrankis.

Įvairių tyrimų, kurie skyrėsi savo dizainu, navikų stadijavimu, stebėjimo trukme ir statistinių metodų taikymu, duomenys yra gana kontroversiški. Kai kuriuose šių tyrimų įrodytas aiškus AMP įdiegimo ir krūties vėžio stadijų sumažėjimo ryšys [133; 204–210]. Kituose tyrimuose stadijų sumažėjimo nebuvo arba jis buvo nereikšmingas [211–216].

### Tyrimai, kuriuose nustatyti sergamumo ankstyvosios ir vėlyvosios stadijų krūties vėžiu pokyčiai

Rod Ailande atliktame tyrime vertinta AMP įtaka stadijų pokyčiui ir mirtingumui nuo krūties vėžio. Nustatyta, kad, vykdant AMP, vidutinis navikų dydis sumažėjo nuo 2 cm iki 1,5 cm ir reikšmingai sumažėjo III–IV stadijos krūties navikų skaičius. Taip pat nustatytas didesnis sergamumas I ir II stadijos navikais 50–64 metų amžiaus moterų grupėje ir didesnis sergamumas I stadijos navikais moterų, vyresnių nei 65 metų. Šie pokyčiai buvo susiję su 25 proc. mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimu (*disease specific mortality*) [208].

Tyrėjai iš Italijos nagrinėjo duomenis iš 700 savivaldybių. Iš viso tirtos 692 824 55–74 metų amžiaus grupės moterys. Tyrimo rezultatai parodė, kad reikšmingas ir stabilus krūties vėžio stadijų sumažėjimas buvo nuo trečiųjų AMP vykdymo metų, sergamumo rodiklių santykis svyravo tarp 0,81 (3–4 AMP vykdymo metais) ir 0,71 (7–8 AMP vykdymo metais) [209]. Simbrich su bendraautorais Vokietijoje vykdyto tyrimo metu užfiksavo žymų ir statistškai reikšmingą krūties vėžio stadijų sumažėjimą pradėjus vykdyti AMP. Šis sumažėjimas ryškiausias buvo 55–69 metų moterų, bet ne gretimų amžiaus grupių moterų, įvyko po tam tikro įvadinio laikotarpio. Šio tyrimo metu nustatytas ir padidėjęs sergamumas I stadijos krūties vėžiu po AMP įdiegimo [210]. Fracheboud su kolegomis tyrė Nyderlanduose įdiegtos AMP poveikį epidemiologiniams rodikliams [205]. Jų tyrimo duomenimis, sergamumas invaziniu krūties vėžiu padidėjo ir daugiausia dėl T1 navikų, ypač tų navikų, kurių atveju metastazių limfmazgiuose nebuvo (T1N0). Ypač padidėjo 50–69 metų moterų (kviečiamų dalyvauti AMP) sergamumas. Tyrėjai nustatė, kad 50–69 metų amžiaus grupės moterims reikšmingai sumažėjo didelių navikų ir navikų, kurių atveju yra metastazių limfmazgiuose arba atokiųjų metastazių (T2+/N+/M1), dažnis. Šis dažnis buvo 12,1 proc. mažesnis 1997 metais negu 1989 metais, prieš pradedant AMP. Pažengusių ligos stadijų sumažėjo 2 metai iki to laiko, kai užfiksuotas reikšmingas mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimas. Šio tyrimo metu nustatyta, kad padaugėjo tiek invazinių navikų, tiek karcinomos *sin situ* atvejų ir ypač tarp tikslinės populiacijos moterų (50–69 metų amžiaus). Schouten su kolegomis, tirdami Limburgo, nedidelio regiono Nyderlanduose, AMP vykdymo ir poveikio duomenis, nustatė, kad sumažėjo II–IV stadijų krūties vėžio atvejų [204; 207]. Sergamumas II–IV stadijos vėžiu buvo 3 proc. mažesnis 1994 metais ir 10 proc. mažesnis 1995 metais (keletą metų po AMP įdiegimo) negu sergamumas 1987–1990 metais (iki AMP įdiegimo). Sergamumo į limfmazgius išplitusiu krūties vėžiu rodikliai sumažėjo 15 proc. praėjus 5

metams po AMP įdiegimo. McCann su kolegomis [206] inicijavo Nacionalinės sveikatos tarnybos vykdomos AMPP įtakos bendram sergamumui ir pagal stadijas specifiniam sergamumui krūties vėžiu Rytų Anglijoje tyrimą. Jo rezultatai parodė ženklų sergamumo ankstyvuojų krūties vėžiu padidėjimą 50–64 metų amžiaus moterų grupėje. Šis padidėjimas buvo susijęs su AMP įvedimu. Didžiausias susirgimų skaičius fiksuotas 1991 metais, praėjus 2 metams nuo AMP įdiegimo. Apskaičiuota, kad praėjus 6 metams nuo AMP pradžios, vėlyvų stadijų sumažėjo 7–19 procentų.

#### Tyrimai, kuriuose sergamumo ankstyvosios ir vėlyvosios stadijos krūties vėžiu pokyčių nenustatyta

Peržiūrėjęs ir įvertinęs Norvegijoje vykdomos AMP rezultatus, Lousdal [216] nenustatė sergamumo pažengusio krūties vėžio stadijų sumažėjimo tikslinėje populiacijoje (50–69 metų moterys), lygindamas jų duomenis su moterų grupės, kuri atrankinėje patikroje nedalyvavo (20–49 metų moterys) duomenimis. Tačiau atliekant šį tyrimą nustatytas sergamumo ankstyvųjų stadijų krūties vėžiu padidėjimas nuo 63,9 atv./100 000 moterų laikotarpiu prieš pradėdant diegti AMP iki 141,2 atv./100 000 po AMP įdiegimo. Šis padidėjimas buvo gerokai didesnis 50–69 metų amžiaus moterų ( $SS = 1,97$ ) nei 20–49 metų grupėje. Nederend su bendraautoriais [212] atliko populiacinį tyrimą Nyderlanduose 1997–2008 metais, siekta išsiaiškinti sergamumo pažengusio krūties vėžio stadijų pokyčius vykdant AMP. Tyrimo metu, net praėjus 12 metų po AMP, pagal kurią patikra atliekama kas 2 metai, pradžios nebuvo nustatyta sergamumo pažengusiu krūties vėžiu sumažėjimo. Sisteminėje apžvalgoje Autier su bendraautoriais [214] daugiausia analizavo sergamumo krūties vėžiu pokyčius regionuose, kur AMP yra vykdoma. Šie tyrėjai nustatė, kad jų vertintuose populiaciniuose Europoje, Šiaurės Amerikoje ir Australijoje vykdytuose tyrimuose nustatytas nežymus sergamumo pažengusiu krūties vėžiu stadijų sumažėjimas, o mirtingumo rodikliai tuose pačiuose regionuose smarkiai mažėjo nuo 1990 metų. Todėl buvo išsakyta nuomonė, kad krūties vėžio didesnių stadijų atvejų sumažėjimas nėra tinkamas rodiklis prognozuoti galimą mirtingumo mažėjimą.

### 2.10 Intervaliniai navikai

Pradėjus vykdyti organizuotą AMP ir atliekant jos vertinimą, imta skirti tris krūties vėžio formas: vykdant AMP nustatytas vėžys, intervalinis vėžys ir simptominis vėžys. Navikai, nustatomi tarp planuotų patikros intervalų, yra vadinami intervaliniais navikais [217].

Pagal NHSBSP (angl. *National Health System Breast Screening Programme*) ir ES rekomendacijų apibrėžimą intervaliniai navikai yra tie krūčių navikai, kurie diagnozuoti laikotarpiu tarp planuotų patikros vizitų moterims, kurioms buvo atlikta mamograma pagal AMPP ir duotas atsakymas, kad krūties vėžio požymių nėra, t. y. prieš tai buvęs patikros epizodas įvertintas kaip neigiamas [13, 218]. Kartais intervalinis navikas yra ne programos nesėkmė, o testo įvertinimo proceso klaida. Pagal ES rekomendacijas navikai, diagnozuoti ankstyvo pakartotinio pakvietimo dėl mamogramoje matomų pokyčių metu, nėra laikomi intervaliniais navikais, o vykdant programą vėliau diagnozuotais navikais.

Intervaliniai navikai apima atvejus, kurie buvo pražiūrėti ankstesnio tyrimo metu, navikus, kurie nematomi iš mamogramos, bei navikus, kurie tampa mamografiškai matomi ir sukelia simptomų po patikros [219]. Intervalinių navikų dažnis svarbus vertinant patikros metodo jautrumą, natūralų navikų vystymąsi ir gali būti vertingas nustatant tinkamą patikros programos intervalą.

#### 2.10.1 Intervalinių navikų klasifikacija

Intervaliniai navikai skirstomi į 4 pagrindines kategorijas [13]. Kategorijų pavadinimai ir pagrindiniai požymiai pateikiami 5 lentelėje. Kasdieninėje praktikoje, vertinant AMPP eigą ir daugumoje tyrimų, kuriuose vertintas konkrečioje šalyje vykdomos AMPP jautrumas ir intervalinių navikų dažnis, skiriamos 2 svarbiausios intervalinių navikų kategorijos: tikrieji intervaliniai navikai ir klaidingai neigiami (nepastebėti) intervaliniai navikai. Šių kategorijų navikai sudaro didžiąją intervalinių navikų dalį ir atspindi dvi svarbiausias intervalinių navikų atsiradimo priežastis.

Taip pat skiriama neklasifikuojamų intervalinių navikų kategorija. Šiai kategorijai navikai priskiriami, kai diagnozuojami ne pagal mamogramą arba ji yra neprieinama peržiūrėti ir naviko mamografinių požymių neįmanoma įvertinti.

5 lentelė. Intervalinių krūties navikų kategorijos

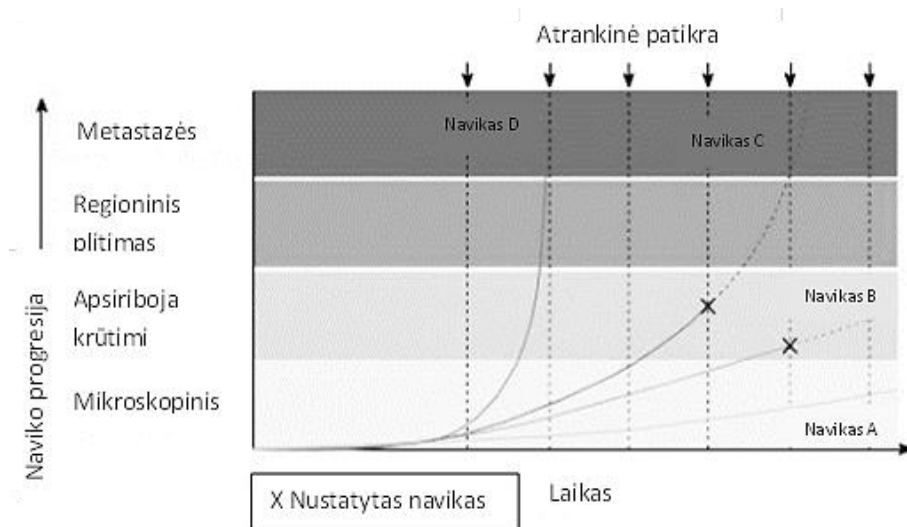
Kategorija	Pagal AMP atliekama mamografija	Diagnostinė mamografija	Priežastys	Dažnis	Prevencija
Tikri intervaliniai navikai	Neigiama	Teigiama	Naujai susiformavęs navikas intervalo tarp patikrų metu arba buvęs labai mažas rentgeniškai neidentifikuojamas navikas	Didžiausia visų intervalinių navikų dalis [220–222] Nuo 18 proc. [223] iki 63 proc. [87]	Kokybiškos mamogramos. Nustačius didelį dažnį, sprendimas dėl intervalo trumpinimo
Slapti intervaliniai navikai	Neigiama	Neigiama	Naviko biologija	Nuo 8 proc. iki 12 proc. [224]	Papildomos technologijos programoje: MRT, UG
Minimalių požymių turintys intervaliniai navikai	Rodanti minimalius požymius	Minimalūs požymiai arba teigiama	Naviko biologija, krūties audinio tankumas	Nenurodoma	Radiologų mokymai, kokybiškos mamogramos, papildomos technologijos
Klaidingai neigiami	Teigiama/neigiama dėl techninių priežasčių	Teigiama	Vertinimo arba techninės klaidos	Nuo 11 proc. [225] iki 60 proc. [226] visų intervalinių navikų. Dažniausiai nuo 25 proc. iki 40 proc. visų intervalinių navikų [220, 221, 227–229]	Radiologų ir technologų mokymas



## 2.10.2 Intervalinių navikų priežastys

Ne visi krūčių navikai aptinkami atlikus mamogramą. Dalis jų nustatomi kliniškai po mamogramos, atliktos pagal AMPP, kuri buvo neigiama, t. y. mamogramoje krūties vėžio požymių nematyta. Dalis intervalinių navikų yra greitai augantys navikai, tokiu atveju, retrospektyviai peržiūrint mamogramas, jose vėžio požymių nėra. Šie navikai gali būti jau susiformavę, tačiau per maži, kad juos būtų įmanoma identifikuoti. Pamažu augdami jie sukelia simptomų ir diagnozuojami kliniškai per intervalą iki kito planuoto patikrinimo. Tokiems navikams būdingas ne tik didesnis nei vidutinis augimo greitis, bet ir trumpesnis nei vidutinis latentinis periodas [220].

Naviko augimo greičio ir biologinių ypatumų įtaka AMPP vaidmeniui nustatant krūties naviką vaizduojama 3 paveiksle (pagal Esserman 2009) [160].



3 pav. **Naviko augimo greičio ir biologinių ypatumų įtaka AMPP vaidmeniui nustatant krūties naviką** (navikas A išlieka nedideliu ir neturi įtakos mirtingumui per visą pacientės gyvenimą; navikas B progresuoja, kol tampa nustatomas, bet nesukelia jokių simptomų ir neturi įtakos mirtingumui; navikui C lemia metastazuoti ir tapti mirties priežastimi, tačiau jis gali būti nustatytas, kol įmanoma išgydyti; navikui D lemia metastazuoti ir jis auga taip greitai, kad diagnozės metu jau yra nebeišgydomas. Tarp šių keturių navikų rūšių tik naviko C atveju AMP yra naudinga. Navikai D pasireiškia kaip intervaliniai navikai)

Kita grupė – klaidingai neigiami arba nepastebėti navikai. Šiuo atveju mamogramoje matyti pokyčiai nebuvo įvertinti kaip įtartini dėl vėžio, tačiau, peržiūrint vaizdus retrospektyviai, paaiškėja, kad paskutinės patikros metu tam tikrų vėžio požymių buvo, tik jie nebuvo tinkamai įvertinti ir moteris nebuvo pakviesta atlikti papildomų tyrimų. Taip pat gali būti, kad navikas krūtyje jau buvo susiformavęs, tačiau ankstesnėje mamogramoje liko nepastebėtas dėl radiologinių ar techninių klaidų arba dėl to, kad naviko požymiai buvo užmaskuoti tankaus liaukinio audinio.

Kalbant apie intervalinių navikų atsiradimo priežastis reikėtų išskirti dvi pagrindines priežasčių grupes:

- priežastys, susijusios su individualiomis moters organizmo ypatybėmis ir naviko biologinėmis ypatybėmis;
- priežastys, susijusios su tyrimu ir jo atlikimo technika.

Kalbant apie priežastis, kurias lemia moters organizmo savybės, literatūroje dažniausiai nurodoma, kad didesnę intervalinių navikų dažnį gali lemti amžius, būklė iki menopauzės, mažesnis kūno masės indeksas, hormonų terapija ir didesnis krūties audinio tankumas [221; 222]. Svarbiausias intervalinių navikų dažnį lemiantis veiksnys yra krūties audinio tankumas, nustatomas atlikus mamogramą. Tačiau visi minėti veiksniai labai glaudžiai susiję. Nustatyta, kad jaunesnis amžius, mažesnis kūno svoris, premenopauzė ir kombinuota hormonų terapija yra susiję su didesniu krūties audinio tankumu [223–229]. Ir nėra iki galo aišku, ar šie veiksniai nepriklausomai lemia didesnę intervalinių navikų riziką ar ją didina tuo, kad lemia didesnę krūties audinio tankumą. Atliekant vieną tyrimą nustatyta, kad moterims, kurių ypač tankus krūties audinys, būdinga 6 kartus didesnė intervalinių navikų rizika, neatsižvelgiant į jų amžių, kūno masės indeksą, menstruacijų būklę ar pakaitinę hormonų terapiją [87]. *Chiarelli* su bendraautorais, atlikę tyrimą, konstatavo, kad hormonų terapijos įtaka intervalinių navikų rizikai nepriklausė nuo krūties audinio tankumo [230].

Maskuojamasis padidėjusio krūties audinio tankumo efektas turi didelę įtaką mamografinio tyrimo jautrumui. Krūtų, kuriose vyrauja riebalinis audinys, mamografinio tyrimo jautrumas yra apie 86–89 proc., bet jis labai – iki 62–68 proc. – mažėja, ypač tankių krūtų, kur vyrauja liaukinis audinys [231]. Kanadoje atliktame atvejo kontrolės tyrime tirtos trys moterų, kurioms pagal AMPP atliktos mamogramos, kohortos [88]. Nustatyta, kad moterų, kurių krūties audinio tankumas buvo daugiau kaip 75 proc., krūties vėžio rizika buvo didesnė negu moterų, kurių krūties audinio tankumas buvo mažesnis nei 10 proc. (ŠS 4,7; PI 3,0; 7,4). Moterų, kurių krūties audinio tankumas buvo 75 proc. ir daugiau, vėžio išsivystymo rizika per pirmus 12

mėn. po atlikto mamografinio tyrimo buvo gerokai didesnė (ŠS 17,8 (95 proc. PI 4,8; 65,9). Vokietijoje atlikto tyrimo, kuriame buvo vertinamas AMPP jautrumas, rezultatai taip pat rodo, kad mamografinės patikros jautrumas nuosekliai didėja didėjant tiriamųjų moterų amžiui [232]. Jaunesnėms moterims būdingos tankesnės krūtys nei vyresnėms, ir tai yra pagrindinė priežastis, kodėl intervaliniai navikai dažnesni jaunesnio amžiaus moterims. Tačiau amžius turi tam tikrą nepriklausomą efektą intervalinių navikų dažniui, intervaliniai navikai nustatomi perpus rečiau vyresnio amžiaus moterims [233]. Yra daug priežasčių, lemiančių didesnę intervalinių navikų dažnį tarp jaunų moterų. Tarp šių priežasčių reikia paminėti didesnę blogai diferencijuotų navikų skaičių tarp jaunų moterų dėl labiau estrogenizuotos terpės, lemiančios hormonams jautrių navikų augimą ir didesnę krūties audinio tankumą, kuris mažina mamografinio tyrimo jautrumą [234–236]. Amžius gali turėti įtakos intervalinių navikų dažniui veikdamas biologinę navikų elgseną. Intervaliniams navikams būdinga didesnė aktyviai proliferuojančių ląstelių dalis ir jos dažniau ekspresuoja p53 [237]. Kitas galimas paaiškinimas, kodėl vyresniame amžiuje intervalinių navikų dažnis mažesnis, – riebalinė krūties struktūra. Netankų krūties audinį suaugusios moters krūtyse daugiausia sudaro riebalinis audinys. Adipocitai, sudarantys riebalinį audinį, diferencijuojasi iš mezenchiminių stromos ląstelių. Šiose ląstelėse fermentai aromatazės yra estrogenų gamybos krūties audinyje šaltinis, o būtent estrogenai ir gali skatinti naviko augimą. Aromatazių aktyvumas stromos mezenchiminėse ląstelėse mažėja joms tampant subrendusiais adipocitais, t.y. didėjant moters amžiui [238; 239]. Taigi šio estrogenų gamybos šaltinio sumažėjimas vykstant riebalinio audinio persitvarkymui dėl amžiaus gali paaiškinti, kodėl, mažėjant krūties audinio tankumui (t. y. daugėjant brandaus riebalinio audinio), mažėja intervalinių navikų rizika.

Tyrimai apie intervalinių navikų dažnį bei histologinę krūties vėžio formą nėra gausūs. AMPP, vykdomų Vokietijoje, Vermonte, Norvegijoje ir Nyderlanduose, duomenys rodo gerokai mažesnę mamografinės patikros jautrumą, o drauge didesnę intervalinių navikų dažnį, nustatant lobulinius nei nelobulinius krūtų navikus [212; 232; 240]. Ontarijo atrankinės patikros dėl krūties vėžio programos duomenimis, tikriesiems intervaliniams navikams beveik dvigubai dažniau buvo būdinga neduktalinė naviko morfologija (daugiausia lobulinė) [241], taigi programos jautrumas lobulinio krūties vėžio atveju buvo mažesnis. Kai kuriuose tyrimuose nustatyti dažnesni trejopai neigiamo krūties vėžio atvejai tarp intervalinių navikų nei tarp programos vykdymo metu identifikuotų navikų [242; 243].

Kalbant apie intervalinių navikų atsiradimo priežastis, susijusias su tyrimo ypatybėmis ir jo atlikimo technika, pirmiausia reikia aptarti mamografinio tyrimo jautrumą ir specifiškumą. Kaip jau buvo minėta, mamografija šiuo metu yra vienintelis pripažintas visuotinai naudojamas metodas atrankinėje patikroje. Šis metodas pasirinktas dėl didelio jo jautrumo ir specifiškumo.

Jautrumas – rodiklis, apibūdinantis diagnostikos metodo tikslumą ir rodantis, kokia tikimybė, kad sergančio žmogaus tyrimo duomenys patvirtina ligą. Jautrumas yra teisingai identifikuotų tyrimo metu ir teisingai identifikuotų įsivaizduojamo „auksinio standarto“ būdu sergančių individų santykis. Jautrumas parodo tyrimo gebėjimą diagnozuoti ligą, kai asmuo iš tikrųjų serga, kitaip tariant, tai teisingai teigiamų rezultatų dalis iš rezultatų visumos. Specifiškumas – rodiklis, apibūdinantis diagnostikos metodo tikslumą ir rodantis tikimybę, kad sveiko žmogaus tyrimo duomenys patvirtina, jog jis tikrai yra sveikas. Specifiškumas yra teisingai identifikuotų tyrimo metu ir įsivaizduojamo „auksinio standarto“ metu teisingai identifikuotų sveikų individų santykis. Specifiškumas parodo tyrimo gebėjimą nustatyti, kad ligos nėra, kai jos iš tikrųjų nėra, kitaip tariant, tai teisingai neigiamų rezultatų dalis iš rezultatų visumos [41].

Mamografinio tyrimo jautrumas ir specifiškumas vertintas įvairiuose tyrimuose. Pirmuosiuose randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose (kurie buvo atlikti JAV, Švedijoje, Škotijoje) buvo nustatytas skirtingas mamografinio tyrimo jautrumas. Niujorko tyrime nustatytas 39 proc. jautrumas, o Stokholmo tyrime (50 metų ir vyresnės moterys) jautrumas siekė 89 proc. [5; 108]. Kanadoje atlikto randomizuoto kontroliuojamo tyrimo metu mamografijos jautrumas atliekant patikrą vienerių metų intervalais buvo 75 proc., specifiškumas 94 proc. [244]. Vertinant mamografinio tyrimo jautrumą atsižvelgiant į tiriamų moterų amžių, nustatyta, kad mamografinio tyrimo jautrumas yra daug mažesnis tarp moterų iki 50 metų nei tarp vyresnių. Atlikus šešių randomizuotų kontroliuojamų tyrimų metaanalizę nustatyta, kad mamografinio tyrimo jautrumas yra 83–95 proc., o specifiškumas 93–95 proc. [245]. Panašūs ir atskirų centrų atliktų tyrimų rezultatai, kur nurodomas mamografinio tyrimo jautrumas 71–92 proc., o specifiškumas 90–98 proc. [246–248]. Septynių populiacinių patikros programų, vykdytų JAV, kuriose buvo atliktos 463 372 mamogramos, duomenimis, bendras mamografinio tyrimo jautrumas buvo 75 proc., specifiškumas – 92,3 proc. [226]. Dar vieno tyrimo, atlikto JAV, duomenimis, ištyrus daugiau kaip 11 tūkst. moterų, mamografinio tyrimo jautrumas siekė 77,6 proc., specifiškumas – 98,8 proc. [249].

Kadangi mamografinis tyrimas nėra šimtu procentų jautrus, daug diskutuojama apie kitų metodų, tokių kaip echoskopija, magnetinio rezonanso tyrimas, skaitmeninė krūties tomosintezė, įdiegimą į atrankinės patikros dėl krūties vėžio programą. Tikimasi, kad šios naujos technologijos leistų sumažinti intervalinių navikų dažnį, ypač moterų, kurioms būdingas tankus krūties audinys. Neseniai buvo paskelbti didelės apimties tyrimo, vykdyto JAV, rezultatai [250]. Šio tyrimo duomenimis, atliekant skaitmeninę krūties tomosintezę intervalinių navikų dažnis sumažėjo nuo 0,7 1000-iai patikrintų moterų iki 0,5. Tačiau reikalingi ir tolesni tyrimai siekiant įrodyti statistiškai reikšmingą ir kliniškai naudingą intervalinių navikų dažnio sumažėjimą. Šis atsargumas reikalingas siekiant išvengti hiperdiagnostikos bei didesnių programos kaštų [251]. Europos krūties vaizdinimo draugija (angl. *European Society of Breast Imaging* (EUSOBI)) ir kitos nacionalinės radiologų draugijos aiškiai pasisako už visiškai skaitmeninės mamografijos taikymą visose šalyse vietoj filminės mamografijos. Skaitmeninė mamografija turi daugybę esminių pranašumų, įskaitant mažesnę spinduliuotės dozę, geresnę vaizdo kokybę (kuri sumažina tankaus krūties audinio maskuojamąjį efektą), galimybę atkurti ankstesnius mamografinius vaizdus, skaitmeninį archyvavimą, vaizdų perdavimą ir mažesnę cheminę taršą.

Tikrieji intervaliniai navikai yra neišvengiami atrankinės patikros dėl krūties vėžio programose, o klaidingai neigiami arba nepastebėti intervaliniai navikai yra tai, ko būtų galima išvengti ir tam yra keletas galimybių. Keliuose tyrimuose nagrinėtos nepastebėtų navikų priežastys, tiek techninės, tiek susijusios su mamogramose matomų pokyčių interpretavimu [252–254]. Techninės priežastys dažniausiai susijusios su radiografinė technika, tyrimo atlikimu, krūties pozicionavimu, tačiau jos lemia tik nedidelę dalį nepastebėtų navikų. Interpretacijos klaidų gali atsirasti dėl nepastebėtų pokyčių arba neteisingo matomų pokyčių interpretavimo.

Radiologų darbo kokybė labai svarbi užtikrinant didelį atrankinės patikros programos jautrumą. Europos krūties vaizdinimo draugija ir 30 nacionalinių radiologų draugijų rekomenduoja, kad pagal AMPP atliktos mamogramos būtų vertinamos kvalifikuotų ir pasirengusių vertinti šias mamogramas radiologų. Siekiant užtikrinti standartizuotą vertinimo kokybę, rekomenduojami meistriškumo testai regioniniu, nacionaliniu ir Europos lygiu bei minimalūs mamogramų vertinimo per metus skaičiai [251]. Rekomenduojami skaičiai labai skirtingi priklausomai nuo šalies: radiologui JAV rekomenduojamas minimalus 960 įvertintų mamogramų skaičius per dvejus metus, Jungtinėje Karalystėje – 5000 mamogramų per metus [255]. Taip pat rekomenduojama, kad pagal atrankinę patikrą atliktas mamogramas

vertintų du radiologai, nes daugeliu tyrimų įrodyta, kad dvigubas vertinimas padidina AMPP jautrumą ir sumažina papildomų kvietimų skaičių [256–258].

Be anksčiau išvardytų priežasčių, lemiančių intervalinių navikų dažnį, jam įtakos turi ir epidemiologinė situacija šalyje bei priežastys, susijusios su organizaciniais programos aspektais. Intervalinių navikų dažnis priklauso nuo to, koks yra bendras sergamumas krūties vėžiu konkrečioje šalyje, nuo to, koks yra papildomų kvietimų dažnis radus neaiškių pakitimų mamogramoje. Šalyse, kur didelis papildomų kvietimų dažnis, intervalinių navikų skaičius gali būti gerokai mažesnis nei tose šalyse, kur kvietimų dažnis mažesnis. Tačiau dažnesni kvietimai didina programos kaštus, didina hiperdiagnostikos ir nereikalingų tyrimų riziką. Taip pat intervalinių navikų dažnis priklauso nuo pasirinkto tikrinimo intervalo. Kuo intervalas ilgesnis, tuo intervalinių navikų dažnis gali būti didesnis. Priemonės, skirtos intervalinių navikų skaičiui sumažinti siekiant kuo daugiau navikų nustatyti vykdant AMPP, gali padidinti klaidingai teigiamų rezultatų skaičių, o mažinant patikros intervalą galima sumažinti intervalinių navikų dažnį, tačiau tai nebūtinai leis reikšmingai sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio [259]. Apibendrintos intervalinių navikų skaičių didinančios ir šių navikų skaičių mažinančios priežastys pateikiamos 6 lentelėje.

6 lentelė. Intervalinių navikų skaičių didinančios ir mažinančios priežastys

	<b>Priežastys, galinčios lemti didesnę intervalinių navikų skaičių</b>	<b>Priežastys, galinčios lemti mažesnę intervalinių navikų skaičių</b>
Moterų, dalyvaujančių atrankinėje patikroje, ypatybės	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jauna moteris</li> <li>• Būklė iki menopauzės</li> <li>• Mažesnis kūno masės indeksas</li> <li>• Hormonų terapija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vyresnė moteris</li> <li>• Būklė po menopauzės</li> </ul>
Krūties audinio tankumas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Didelis krūties audinio tankumas vyraujant liaukiniam audiniui</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mažesnis krūties audinio tankumas vyraujant riebaliniam audiniui krūtyje</li> </ul>
Krūties naviko ypatybės	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lobulinis krūties navikas</li> <li>• Trejopai neigiamas krūties navikas</li> </ul>	
Papildomos technologijos atrankinėje patikroje		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krūtų ultragarsinis tyrimas</li> <li>• Krūtų magnetinio rezonanso tyrimas</li> <li>• Krūties tomosintezė</li> </ul>
Mamografinė technika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filminė mamografija</li> <li>• Skaitmenizuota mamografija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skaitmeninė mamografija</li> <li>• Dviejų kryptių mamogramos</li> </ul>
Mamogramų atlikimo technika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Netinkamas krūties pozicionavimas</li> <li>• Nepakankamas vaizdo aštrumas</li> <li>• Artefaktai mamogramoje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinkamas krūties pozicionavimas</li> <li>• Pakankamas vaizdo aštrumas</li> </ul>
Mamogramų vertinimo ypatybės	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologų, dalyvaujančių AMPP, patirties stoka</li> <li>• Vieno radiologo vertinimas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patyrę radiologai, dalyvaujantys AMPP</li> <li>• Dviejų radiologų vertinimas</li> </ul>
Organizacinės ir epidemiologinės situacijos ypatybės	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mažas papildomų kvietimų dažnis</li> <li>• Ilgesnis tikrinimo intervalas</li> <li>• Dideli sergamumo krūties vėžiu rodikliai šalyje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Didelis papildomų kvietimų dažnis</li> <li>• Trumpas tikrinimo intervalas</li> <li>• Maži sergamumo krūties vėžiu rodikliai šalyje</li> </ul>

### 2.10.3 Intervalinių navikų dažnis

Intervaliniai navikai yra neišvengiami vykdant AMP, bet turi būti siekiama kuo mažesnio jų skaičiaus. Yra duomenų, kad moterų, reguliariai dalyvaujančių AMPP, apie 28–33 proc. navikų pasireiškia kaip intervaliniai. ES rekomendacijose [13] nurodoma, kad intervalinių navikų dažnis turi būti skaičiuojamas įvertinant intervalinių navikų skaičiaus ir tikėtino bazinio sergamumo nesant atrankinės patikros santykį.

Vertinant AMPP jautrumą, Europos gairėse nurodomas priimtinas ir siektinas intervalinių navikų dažnis. Rekomenduojamas intervalinių navikų dažnis yra 30 proc. 0–11 mėn. laikotarpiu, 50 proc. 12–23 mėn. laikotarpiu. Tačiau ES siūlomas skaičiavimo metodas yra gana sudėtingas ir kai kurių autorių kritikuojamas, nes atrankinė mamografinė patikra vykdoma jau daug metų daugelyje šalių ir tikėtiną bazinį sergamumą, jei tokia programa nevykdoma, sunku apskaičiuoti. Tyrėjai iš Danijos [249] pasiūlė paprastesnę intervalinių navikų dažnio skaičiavimo formulę, pagal kurią skaičiuojamas intervalinių navikų ir bendros intervalinių navikų ir patikros metu nustatytų navikų sumos santykis.

*Tornberg* su bendraautorais atliko jungtinę 6 Europos valstybių AMPP analizę, siekdami įvertinti intervalinių navikų dažnį. Tyrimo nustatyta, kad intervalinių navikų skaičius 10 000 patikrintų 50–69 metų amžiaus moterų, kurioms dalyvaujant AMPP intervalai tarp patikrinimų – 24 mėn., buvo nuo 8,4 iki 21,3 [260]. Intervalinių navikų dažnis skaičiuotas pagal ES rekomendacijas. Šiame tyrime apskaičiuotas intervalinių navikų dažnis svyravo nuo 0,26 iki 0,67. Tyrėjai iš Danijos taip pat atliko ir minėto *Tornberg* tyrimo rezultatų perskaičiavimą pagal savo metodiką. Perskaičiuoti intervalinių navikų dažniai buvo 0,22–0,37. Šie tyrėjai įrodė, kad alternatyvus metodas yra paprastesnis ir tinkamas kasdieninėje praktikoje.

Kadangi AMPP vykdymo metu nustatytų navikų skaičius yra didesnis pradinės patikros metu negu vėlesnių patikrų metu, tai intervalinių navikų dažnis bus mažesnis AMPP vykdymo pradžioje [261]. Todėl vertinant intervalinių navikų dažnį turi būti nurodomas dažnis pradinės patikros ir vėlesnių patikrų metu.

Palyginti intervalinių navikų dažnį skirtingose šalyse gali būti sunku dėl daugelio priežasčių. Gali skirtis intervalinių navikų apibrėžimas, skaičiavimo metodika, bazinis sergamumas krūties vėžiu, AMPP vykdymas (papildomų kvietimų dažnis, dviejų kryptių mamogramos, dviejų ar vieno radiologo vertinimas). Laikui bėgant atsirado reikšmingų pokyčių: daugelyje



šalių atlikti organizaciniai ir techniniai programos vykdymo pakeitimai, o tai savo ruožtu turi įtakos intervalinių navikų dažniui.

#### 2.10.4 Intervalinių navikų dažnio stebėseną

Intervaliniai navikai yra neišvengiami vykdant AMPP, bet turi būti siekiama kuo mažesnio jų skaičiaus. Didelė intervalinių navikų dalis sumažina AMPP veiksmingumą ir galimas mirtingumo sumažėjimas bus mažesnis. AMP procesas turi būti optimizuotas ir bet kokio galimo diagnozės uždelsimo dėl patikros proceso trūkumų ar dėl vertinimo klaidų turi būti kuo mažiau. Intervalinių navikų stebėjimas yra sudėtingas, bet būtinas procesas, siekiant vertinti AMPP efektyvumą. Intervalinių navikų stebėseną taip pat būtina norint įvertinti, ar pasirinktas teisingas intervalas tarp planinių patikrinimų, ir siekiant vertinti radiologų darbo kokybę [13]. Radiologinė neigiamų, atliktų pagal AMPP, mamogramų peržiūra tais atvejais, kai vėliau nustatytas intervalinis krūties navikas, yra laikoma svarbiu AMPP kokybės kontrolės aspektu [262; 263]. Pagal Europos rekomendacijas geras AMPP rezultatas pasiekiamas, kai prie klaidingai neigiamų priskiriama mažiau nei 20 proc. peržiūrėtų mamogramų [13].

Intervalinių navikų dažnis ir radiologinės savybės naudojami kaip patikros programos vertinimo priemonės bei gali leisti atlikti skirtingų patikros programų palyginimą [217]. ES rekomendacijose siekiant įvertinti AMPP kokybę daugiau dėmesio skiriama intervalinių navikų dažniui nei šių navikų radiologinei peržiūrai. Tačiau radiologinė intervalinių navikų peržiūra yra labai svarbi siekiant įvertinti (ir galbūt pagerinti) radiologų, dalyvaujančių AMPP, darbo kokybę. Taip pat tai suteikia informacijos apie klinikinės navikų savybes [264].

#### 2.10.5 Pacienčių, kurioms diagnozuoti intervaliniai navikai, prognozė

Kadangi kai kurių tyrimų metu buvo nustatyta, kad intervaliniai krūties navikai yra vidutiniškai didesni, dažniau aptinkami pažengusios stadijos ir jiems būdingas didesnis proliferacinis aktyvumas nei pagal atrankinės patikros programą nustatytiems navikams, buvo pradėta laikytis nuomonės, kad pacientėms, kurioms diagnozuoti intervaliniai navikai, prognozė yra blogesnė nei tų, kurioms navikai nustatyti vykdant AMPP [237; 242; 265]. Kai kurių publikuotų tyrimų duomenimis, intervaliniai navikai nuo programos vykdymo metu nustatytų navikų skiriasi klinikinėmis pataloginėmis savybėmis, jiems būdinga agresyvesnė eiga. Intervaliniai navikai būna

didesni, metastazavę į limfmazgius, paprastai blogai diferencijuoti, jiems būdingi neigiami estrogenų receptoriai [241; 266–269]. Renart-Vicens su bendraautoriais atliktame tyrime buvo nustatyti reikšmingi stadijos, dydžio, metastazių limfmazgiuose, diferenciacijos ir progesterono receptorių raiškos skirtumai [270]. Intervaliniai navikai dažniau nustatyti pažengusios stadijos, didesni, dažniau rasta jų metastazių limfmazgiuose, jie buvo blogai diferencijuoti ir didesnė navikų dalis neturėjo progesterono receptorių, palyginti su navikais, nustatytais pagal atrankinę programą.

Atvejo irkontrolės tyrimo metu [267] vertinant Kanadoje vykdomos AMPP duomenis, buvo palyginti vykdant AMPP nustatyti navikai su tikraisiais intervaliniais navikais. Nustatyta, kad intervaliniai navikai dažniau buvo didesni nei 1 cm, blogai diferencijuoti, dažnesnė buvo limfovaskulinė invazija. Intervalinių navikų atvejais dažniau skirta adjuvantinė chemoterapija ir spindulinis gydymas. Penkerių metų išgyvenamumas esant neprogresuojantiems intervaliniams navikams buvo 0,83 (95 proc. PI 0,77–0,88), o vykdant programą nustatytų navikų atveju 0,93 (95 proc. PI 0,90–0,95) ir bendrasis išgyvenamumas atitinkamai 0,86 (95 proc. PI 0,80–0,90) ir 0,94 (95 proc. PI 0,91–0,96). Švedijoje atlikto randomizuoto kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad moterų, kurioms diagnozuoti intervaliniai navikai, išgyvenamumas buvo prastesnis [162]. Keliuose tyrimuose nustatyta, kad tikrieji intervaliniai navikai dažniau yra blogai diferencijuoti nei klaidingai neigiami intervaliniai navikai [271; 272]. Švedijoje atlikto tyrimo nebuvo nustatyta, kad tai turėtų lemiamos įtakos išgyvenamumui [372].

Buvo tyrimų, kurie nepatvirtino teorijos, kad pacientėms, kurioms diagnozuoti intervaliniai navikai, būdinga prastesnė prognozė. Randomizuotų kontroliuojamų mamografinės patikros tyrimų pagrindu atlikta analizė rodo, kad išgyvenamumas, nustačius intervalinius navikus, yra panašus arba net geresnis nei tais atvejais, kai navikai nustatyti ne MP metu [227; 228; 273]. Atlikta keletas stebėjimo tyrimų, kuriuose lyginta moterų, kurioms diagnozuoti intervaliniai navikai, išgyvenamumas su moterų, kurioms navikai nustatyti pagal AMPP arba su istorinės kontrolinės grupės išgyvenamumu [274; 275]. Šių tyrimų duomenimis, išgyvenamumas diagnozavus intervalinius navikus yra panašus kaip ir tais atvejais, kai navikas diagnozuotas ne AMPP metu.

## 2.11 Atrankinės mamografinės patikros programos jautrumas

Paprastai AMPP jautrumas vertinamas lyginant intervalinių navikų dažnį su tikėtiniu sergamumu krūties vėžiu nesant AMPP [13]. Patikros

metodo jautrumas apibūdinamas kaip tinkamumas nustatyti krūties vėžį tos stadijos, kai jis gali būti nustatytas. Tačiau AMPP efektyvumas priklauso ne tik nuo metodo jautrumo, bet ir nuo intervalo tarp planinių patikrinimų trukmės. Todėl ES rekomendacijose siūlomas platesnis apibrėžimas, kur AMPP jautrumas – AMPP metu nustatytų navikų bei AMPP metu nustatytų navikų ir visų intervalinių navikų sumos santykis.

Šis lengvai apskaičiuojamas rodiklis yra naudingas vertinant bendrą AMPP įtaką nustatant krūties navikus patikrintoje populiacijoje ir nereikia radiologinės intervalinių navikų klasifikacijos.

Kitai nei patikros metodo jautrumas, kuris atspindi vaizdinimo priemonės gebėjimą nustatyti krūties naviką, AMPP jautrumas yra išsamesnis rodiklis, apimantis ir navikus, kurie AMPP metu buvo klaidingai nepastebėti, kurie buvo radiologiškai nematomi arba kurie patikros metu dar nebuvo pasiekę aptinkamos fazės. Vadinasi, patikros programos jautrumas apima visą patikros programos procesą: testo jautrumą, uždelsto laiko nuokrypį ir patikros intervalo trukmę [13].

Literatūroje nurodomas labai platus AMPP jautrumo reikšmių intervalas. Yankaskas su bendraautoriais apžvelgė trylikoje literatūros šaltinių nurodomą AMPP jautrumą 1990–1999 metais. Jautrumas buvo 68–92 proc. [252]. Vokietijoje atliktame tyrime nurodomas vidutinis patikros programos jautrumas 78,2 proc. ir jis buvo skirtingas priklausomai nuo tiriamųjų amžiaus. 50–54 metų moterų amžiaus grupėje jis siekė 72,1 proc., o 65–69 metų amžiaus grupėje – 82,4 proc. ( $p < 0,0001$ ) [232]. Atliktoje jungtinėje 6 Europos šalių (Ispanijos, Prancūzijos, Italijos, Norvegijos, Suomijos, Švedijos) patikros programų analizėje nustatytas vidutinis programos jautrumas – 72 proc. [260]. Minimuose tyrimuose programos jautrumui skaičiuoti taikytas ES rekomenduojamas modelis.

Palyginti programos jautrumą, nurodomą literatūroje, yra sudėtinga dėl keleto priežasčių. Programos jautrumas gali skirtis priklausomai nuo moterų charakteristikų pasiskirstymo (amžiaus, krūties audinio tankumo), nuo dalies moterų, kurios dalyvavo programoje turėdamos krūties vėžio simptomų, patikros intervalo trukmės (1, 2 ar 3 metai), apibrėžimo, kas yra „teigiama mamograma“, klaidingai neigiamų atvejų nustatymo (arba įvertinimo) tikslumo, papildomų kvietimų skaičiaus, jautrumo skaičiavimo metodo ir tiriamos populiacijos imties dydžio [252; 260; 276].

### 3. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Tyrimas atliktas 2015–2019 metais Nacionaliniame vėžio institute. Tyrimo protokolą įvertino ir tyrimui vykdyti pritarė Nacionalinio vėžio instituto Mokslo taryba (2016-09-28, protokolas Nr. A37-5). Leidimą atlikti biomedicininį tyrimą „Mamografinės patikros ir priešinės liaukos ankstyvosios diagnostikos programų eigos ir poveikio onkologinei situacijai šalyje analizė“ patvirtino Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (2016-12-13, protokolas Nr.158200-16-879-388). Duomenims tvarkyti ir duomenų bazei sukurti buvo gautas Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos (2017-04-05, protokolas Nr. 2R-2129) leidimas.

#### 3.1 Duomenų šaltiniai

Pagrindiniai duomenų šaltiniai – Vėžio registro duomenys apie naujai diagnozuotus krūties piktybinius navikus ir mirtis nuo jų Lietuvoje, Valstybinės ligonių kasos (VLK) duomenys apie suteiktas paslaugas vykdant atrankinės mamografinės patikros programą, bei Nacionalinio vėžio instituto informacinė AMP sistema.

Lietuvos vėžio registras yra populiacinis vėžio registras, kuriame kaupiama asmeninė ir demografinė informacija (gyvenamoji vieta, lytis, gimimo data ir gyvybinis statusas), taip pat informacija apie diagnozę (vėžio lokalizacija, histologija, diagnozės data ir vėžio nustatymo metodas) bei paciento mirtį (mirties data ir mirties priežastis). Pagrindiniai informacijos apie vėžį šaltiniai yra pirminės, antrinės ir tretinės sveikatos priežiūros institucijos, kurios atsakingos už ataskaitų teikimą, kai naujai diagnozuojamas piktybinis susirgimas. Visi gydytojai, visos ligoninės ir kitos šalies institucijos turi nusiųsti pranešimą Lietuvos vėžio registrui visais atvejais, kai nustatomas vėžys. Vėžio registro duomenų bazei formuoti taip pat naudojami kiti duomenų šaltiniai, kuriais remiantis esami duomenys yra tikslinami, taisomi ir įregistruojami trūkstami onkologinių ligų atvejai. Mirties liudijimai – vienas iš svarbiausių duomenų šaltinių sergamumo duomenų bazei papildyti ir onkologinių ligų registracijos kokybei kontroliuoti, taip pat onkologinių ligonių mirties faktui, datai, mirties priežastčiai nustatyti jau užregistruotos onkologinės ligos atveju. Šioje duomenų bazėje yra informacija apie vėžio atvejus, diagnozuotus Lietuvoje nuo 1978 metų. Nuo 1988 metų registro duomenys įtraukti į Tarptautinio vėžio tyrimų centro leidinį „Sergamumas vėžiu penkiuose kontinentuose“ (*Cancer Incidence in Five Continents*).

Duomenys apie dalyvavimą Lietuvos AMPP buvo gauti iš Valstybinės ligonių kasos informacinės sistemos „Sveidra“. VLK duomenų bazė buvo sukurta 1999 metais, siekiant kompensuoti sveikatos priežiūros įstaigoms teikiamas sveikatos priežiūros paslaugas iš socialinio draudimo fondo. Informacinė sistema naudojama sveikatos priežiūros įstaigų teikiamoms paslaugoms valdyti, kaupti, keistis, analizuoti ir teikti ataskaitas. Šioje sistemoje yra kaupiama informacija apie moterims suteiktą informaciją apie AMP, informacija apie atliktas mamogramas ir mamogramų įvertinimą.

Duomenys apie AMP organizavimą ir vykdymą buvo gauti iš NVI informacinės sistemos. NVI visi profilaktinę mamogramą atlikusių moterų duomenys – mamogramų atlikimo data, dviejų radiologų vertinimo rezultatai ir rekomendacijos – kaupiami AMPP informacinėje sistemoje. Jei moteris buvo kviesta atlikti papildomų tyrimų, šioje sistemoje taip pat kaupiami duomenys apie papildomo atvykimo laiką, atliktus tyrimus ir nustatytą diagnozę.

### 3.2 Tyrimo fragmentai

Buvo išskirti keli tyrimo etapai. Pirmiausia vertinti AMPP vykdymo rodikliai ir pokyčiai nuo AMPP vykdymo pradžios iki 2016 metų. Vėliau atliktas AMPP poveikio vertinimas skaičiuojant sergamumo, mirtingumo ir kitų pakaitinių AMPP poveikio rodiklių parametrus. Atskirai nagrinėtas AMPP vykdymas ir pagrindiniai rodikliai specializuotame atrankinės mamografinės patikros centre. Tokiu centru pasirinktas NVI, kaip vienas didžiausių paslaugas pagal AMP programą teikiančių centrų ir kaip centras, kuriame yra sukurta AMP informacinė sistema.

#### 3.2.1 Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimo ir vykdymo vertinimas

Mamografinės patikros programos organizavimo ir vykdymo duomenys buvo gauti iš VLK apie suteiktas paslaugas (informavimas dėl krūties piktybinių navikų profilaktikos ir siuntimas atlikti mamografiją, mamogramų atlikimo paslauga bei mamogramų vertinimo paslauga (BIRAD sistema, angl. *Breast Imaging Reporting and Data System*) ir šių paslaugų suteikimo datas). Įvertinti AMPP organizaciniai aspektai: kokio amžiaus moterys dalyvauja AMP; kaip jos gauna informaciją apie AMP; kaip gaunamas atsakymas. Vertinta moterų tikrinimosi pagal AMPP dinamika 2006–2017 metais. Apskaičiuotas kasmet pagal AMPP nustatytų navikų

skaičius bei dažnis 10 000 patikrintų moterų, ir dalis nuo visų nustatytų navikų 50–69 metų amžiaus moterų grupėje 2006–2012 metais.

Vykdamas AMPP nustatytų navikų dažnis skaičiuotas pagal formulę:

Vykdamas AMPP nustatytų navikų dažnis

$$= \frac{\text{AMPP metu nustatytų navikų skaičius}}{\text{Patikrintų moterų skaičius}} \times 10,000$$

Vykdamas AMPP nustatyti navikai buvo tie navikai, kurie patvirtinti histologiškai po BIRADS 4, BIRADS 5 ir BIRADS 0 vertinimo kategorijų. Į analizę įtraukti tik invazyvios krūties karcinomos atvejai, nes duomenys apie karcinomą *in situ* nėra sistemingai kaupiami Vėžio registre.

### 3.2.2 Atrankinės mamografinės patikros programos poveikio vertinimas

Siekiant įvertinti AMPP poveikį buvo sudaryta duomenų bazė pridedant duomenis apie suteiktas paslaugas prie Vėžio registro duomenų apie 2005–2012 metais diagnozuotus krūties piktybinius navikus. Vertinant AMPP poveikį buvo apskaičiuotas AMPP metu nustatytų navikų pasiskirstymas pagal stadijas, įvertinti sergamumo krūties vėžiu, stadijų ir mirtingumo pokyčiai iki AMPP pradžios ir jos vykdymo metu. Atlikta krūties navikų patologiinių charakteristikų AMPP dalyvavusių ir nedalyvavusių moterų grupėse analizė. Apskaičiuotas vykdamas AMPP nustatytų navikų pasiskirstymas pagal stadijas, nustatytas intervalinių navikų dažnis ir įvertintas programos jautrumas. Taip pat išnagrinėti intervalinių navikų skirtumai nuo navikų, nustatytų vykdamas AMPP. Į analizę įtraukti tik invazyvios krūties karcinomos atvejai, nes duomenys apie karcinomą *in situ* nėra sistemingai kaupiami Vėžio registre.

Sergamumo ir stadijų pokyčių analizė apėmė 1998–2012 metų laikotarpį, siekiant įvertinti pokyčių tendencijas iki AMP vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu. Analizei buvo pasirinktas laikotarpis iki 2012 metų, nes vėlesnių metų Vėžio registro duomenys nėra pilni. Naudoti Vėžio registro duomenų bazėje sukaupti pagrindiniai duomenys apie tyrimo laikotarpiu diagnozuotus krūties navikus – susirgimo išplitimas, stadija, histologinė forma, taip pat demografinės susirgusiųjų charakteristikos. Moterys suskirstytos į 3 amžiaus grupes: 0–49 m.; 50–69 m. (tikslinė populiacija, kuri kviečiama dalyvauti AMP); 70 m. ir daugiau, siekiant įvertinti AMP poveikį tikslinėje populiacijoje. Tyrimo laikotarpis suskirstytas į 2 laikotarpius: laikotarpis iki AMP (1998–2005) ir AMP vykdymo laikotarpis (2006–2012). I stadijos navikais laikyti tie krūtų navikai, kurių dydis mažesnis nei 20 mm ir nenustatyta metastazių limfmazgiuose. Pažengusių stadijų navikai (II+)

apėmė T2, T2, T4 navikus ir visus su metastazėmis limfmazgiuose. Į atskirą kategoriją išskirti navikai, kurių stadija Vėžio registre nenurodyta. Pokyčiams vertinti buvo suskaičiuoti standartizuoti pagal amžių sergamumo rodikliai (taikytas tiesioginės standartizacijos metodas). Standartizuotas sergamumo (mirtingumo) rodiklis (SR) apskaičiuotas iš paamžinio sergamumo (mirtingumo) rodiklio ( $r_i$ ) ir koeficiento, rodančio, kurią standartinės populiacijos dalį sudaro ta amžiaus grupė ( $w_i$ ), sandaugų sumos:

Standartizuotas rodiklis =  $\Sigma(r_i w_i) / \Sigma(w_i) \times 10,000$

$r_i$  – sergamumo (mirtingumo) rodiklis tam tikroje amžiaus grupėje  $i$ ,

$w_i$  – standartinės populiacijos dalis tam tikroje amžiaus grupėje  $i$ .

Mirtingumo pokyčių analizės laikotarpis 1998–2017 metai, siekiant įvertinti pokyčių tendencijas iki AMP vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu. Kaip ir skaičiuojant sergamumo pokyčius, moterys suskirstytos į 3 amžiaus grupes: 0–49 m.; 50–69 m. (tikslinė populiacija, kuri kviečiama dalyvauti AMP); 70 m. ir daugiau, siekiant įvertinti AMP poveikį mirtingumui tikslinėje populiacijoje. Tyrimo nustatyti 2 laikotarpiai: laikotarpis iki AMP (1998–2005 m.) ir AMP vykdymo laikotarpis (2006–2017 m.). Pokyčiams vertinti buvo skaičiuoti standartizuoti pagal amžių mirtingumo rodikliai (naudotas tiesioginės standartizacijos metodas).

Sergamumo krūties vėžiu, stadijų pasiskirstymo pokyčių ir mirtingumo pokyčių analizė atlikta naudojant segmentinės regresijos metodą, kuriame tendencija paaiškinama tam tikru linijinių segmentų skaičiumi ir lūžio taškais (angl. *joinpoint*), kuriuose nustatomas pokytis. Šis regresijos metodas taip pat naudotas lūžio taškų skaičiui ir vietai rasti bei vidutiniams metiniams pokyčiams skaičiuoti. Didžiausias lūžio taškų skaičius buvo trys kiekvienoje amžiaus kategorijoje. Kiekvieno modelio geriausių lūžio taškų vieta (t. y. metai ir jų 95 proc. pasikliautiniai intervalai) nustatyta naudojantis tinklinės paieškos algoritmu. Pokyčių kryptys vertintos darant prielaidą, kad duomenys aproksimuojami Puasono skirstiniu (kuris naudojamas vėžio epidemiologijoje, nes laikoma, kad vėžys yra retas atsitiktinis įvykis ir nedaroma prielaida apie normalumą) ir naudojant logaritminę tiesinės regresijos lygtį  $\ln(y) = b + xb + a$ , čia  $x$  – nepriklausomas kintamasis metai,  $y$  – sergamumo ar mirtingumo rodiklis,  $b$  – regresijos koeficientas,  $a$  – paklaida (vertinta darant prielaidą apie dispersijų lygybę). Modelyje sergamumo ar mirtingumo rodiklio logaritmas yra linijinė laiko (metai) funkcija, kuris antilogaritmuotas parodo vidutinį metinį rodiklio pokytį (VMP) procentais.

Siekiant palyginti pagrindines navikų, nustatytų moterims, kada nors dalyvavusioms AMPP ir niekada nedalyvavusioms, charakteristikas, sudarytos dvi moterų grupės: moterys, kurioms po 2006 metų buvo nustatytas

krūties vėžys ir kurios dalyvavo AMPP (vėžys nebūtinai nustatytas AMP metu), ir moterys, kurioms krūties vėžys buvo aptiktas po 2006 metų ir kurios niekada nedalyvavo AMPP. Skirtumai vertinti pagal amžių diagnozės metu, histologinį tipą, ligos stadiją, naviko dydį, metastazes limfmazgiuose, atokių metastazių buvimą ir naviko diferenciacijos laipsnį. Tokie patys parametrai analizuoti ir lyginant navikus, nustatytus vykdant AMPP su intervaliniais krūtų navikais.

Intervalinių navikų dažnis skaičiuotas pagal formulę:

$$\text{Intervalinių navikų dažnis} = \frac{\text{Intervalinių navikų skaičius}}{\text{Patikrintų moterų skaičius}} \times 10,000$$

Intervaliniais navikais laikyti piktybiniai krūtų navikai, nustatyti 90–730 dienų laikotarpiu (vieno patikros ciklo laikotarpis) po mamogramos atlikimo, jei mamogramoje nepamatyta jokių pokyčių arba pastebėti pokyčiai vertinti kaip gerybiniai arba galbūt gerybiniai (BIRADS 1, 2 ir 3).

Intervalinių navikų santykinis dažnis skaičiuotas pagal Andersen su bendraautoriais pasiūlytą metodiką:

$$\text{Intervalinių navikų santykinis dažnis} = \frac{\text{Intervaliniai navikai}}{\text{Intervaliniai navikai} + \text{patikros metu nustatyti navikai}}$$

Programos jautrumas skaičiuotas pagal formulę:

$$\text{AMPP jautrumas} = \frac{\text{AMPP metu nustatyti navikai}}{\text{AMPP metu nustatyti navikai} + \text{visi intervaliniai navikai}}$$

Skaičiuotas programos jautrumas priklausomai nuo amžiaus ir histologinio krūties vėžio varianto. Moterys suskirstytos į 5 amžiaus grupes: 50–54; 55–59; 60–64; 65–69; 70 ir daugiau metų. Programos jautrumui įvertinti pagal histologinį vėžio variantą išskirtos 2 grupės: lobulinė krūties karcinoma ir duktalinė krūties karcinoma.

### 3.2.3 Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimas ir vykdymas specializuotame centre

Buvo atlikta retrospektyvinė 2006–2016 metais NVI pagal AMPP atliktų mamogramų duomenų analizė. Papildomi duomenys apie siuntimus atlikti mamografinį tyrimą pagal AMPP, moters skundus ir anksčiau atliktus tyrimus gauti iš asmens ambulatorinės priežiūros kortelių. Duomenys apie anksčiau nustatytą piktybinio krūties naviko (TLK kodas C50) arba karcinomos *in situ* (TLK kodas D05) diagnozę ir diagnozės datą patikslinti remiantis Lietuvos vėžio registro duomenimis.



Tyrimo metu vertinta mamogramų atlikimo ir vertinimo dinamika 2006–2016 metų laikotarpiu, atliktų papildomų tyrimų skaičius, nustatytų piktybinių navikų skaičius, pasiskirstymas pagal stadiją. Atskirai analizuoti intervaliniai navikai. Intervaliniais navikais laikyti piktybiniai navikai, nustatyti 0–730 dienų laikotarpiu (vieno patikros ciklo laikotarpis) po mamogramos atlikimo, jei mamogramoje nepamatyta jokių pokyčių arba pastebėti pokyčiai vertinti kaip gerybiniai arba galbūt gerybiniai (BIRADS 1, 2 ir 3). Atrinkus intervalinius navikus, vertintas jų skaičius, stadija, ryšys su BIRADS kategorija ir krūties audinio tankumu. Netankaus audinio krūtimis laikytos krūtys, jei pagal ACR kategoriją nustatyta ACR1 ir ACR2. Tankaus audinio, jei nustatyta ACR3 ir ACR4. Intervalinių navikų santykinis dažnis skaičiuotas pagal minėtą Andersen su bendraautoriais pasiūlytą metodiką:

$$\text{Intervalinių navikų santykinis dažnis} = \frac{\text{Intervaliniai navikai}}{\text{Intervaliniai navikai} + \text{patikros metu nustatyti navikai}}$$

### 3.3 Statistinė duomenų analizė

Kokybiniais požymiais vertinti buvo skaičiuojami reikšmių dažniai (n) ir santykinų dažnių procentai (proc.). Programos jautrumas nurodytas procentine išraiška pateikiant 95 proc. pasikliautinuosius intervalus. Grupių palyginimas buvo atliekamas vidurkių skirtumų reikšmingumui naudojant t kriterijų, o proporcijų skirtumų – naudojant Chi kvadrato kriterijų. Skirtumai tarp grupių buvo laikomi statistiškai reikšmingi, jei p reikšmė buvo mažesnė nei 0,05.

Statistinė analizė atlikta naudojant kompiuterinį statistinį programinį paketą SPSS 17.0 [277] ir Microsoft Excel programą. Sergamumo krūties vėžiu, stadijų pasiskirstymo pokyčių ir mirtingumo pokyčių analizė atlikta naudojant programą JOINPOINT (versija 4.3.1.0) [278].

VMP laikytas reikšmingu, jei p reikšmė buvo mažesnė nei 0,05.

Grafinis vaizdavimas atliktas naudojant Microsoft Excel programą.

## 4. DARBO REZULTATAI

### 4.1 Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimas Lietuvoje

Atrankinės mamografinės patikros programos paslaugos Lietuvoje vykdomos nuo 2005 metų spalio. Pagal Lietuvos Respublikos sveikatos ministro 2005-09-23. įsakymą Nr. V-729 „Dėl atrankinės mamografinės patikros dėl krūties vėžio finansavimo programos patvirtinimo“ teikiamos trijų kategorijų prevencinės paslaugos: informavimo dėl krūties piktybinių navikų profilaktikos; mamogramų atlikimo; mamogramų vertinimo. Programos paslaugų vykdymo metodika reglamentuota Lietuvos Respublikos sveikatos ministro 2004-12-10 įsakyme Nr. V-901 „Dėl atrankinės moterų mamografinės patikros programos atlikimo metodikos patvirtinimo“. Pagal patvirtintą metodiką informaciją apie vykdomą atrankinę patikrą ir siuntimą tyrimui atlikti pacientės gauna iš šeimos gydytojo. Lietuvoje nėra sukurta centralizuotos kvietimų atlikti mamogramą sistemos. Gavusios siuntimą moterys vyksta į sertifikuotą centrą, kur atliekama ir įvertinama mamograma. Mamogramos atliekamos dviem kryptimis (kraniokaudaline ir mediolateraline). Mamogramos gali būti tiek filminės, tiek skaitmenizuotos ar visiškai skaitmeninės. Atliktos mamogramos vertinamos dviejų nepriklausomų radiologų pagal BIRAD sistemą (angl. *Breast Imaging-Reporting and Data System*), krūties audinio tankumui įvertinti taikoma ACR (angl. *American College of Radiologists*) sistema. Atsakymas per dvi savaites išsiunčiamas siuntimą išrašiusiam šeimos gydytojui. Lietuvoje mamograma pagal AMP atliekama kas dveji metai. Tikslinė populiacija: 50–69 metų moterys. Programos vykdymo pradžioje užregistruota 19 sertifikuotų centrų, 2016 metais tokių centrų užregistruota 31. Kai kurie centrai teikia tik mamogramų atlikimo paslaugą, kiti ir atlikimo, ir vertinimo paslaugas. Tik 5 centrai Lietuvoje atlieka ir tolesnį rastų pokyčių ištyrimą. Taip pat juose galimas ir specializuotas gydymas. Papildomai į specializuotus centrus dažniausiai kviečiama, kai nesutampa dviejų radiologų nuomonė arba kai randama įtartinių pakitimų. Tik specializuotuose centruose atliekamos tokios procedūros: įtartino židinio padidinimas, mamograma naudojant papildomą krūties kompresiją, krūties tomosintezė, ultragarsinis tyrimas, storos adatos ar vakuuminė biopsija bei krūties magnetinio rezonanso tomografija (MRT) arba ekscizinė biopsija.

Pagal programos paslaugų vykdymo metodikos įsakymą atliekamas tik kelių rodiklių vertinimas: pakviestų dalyvauti programoje moterų skaičius, atliktų ir įvertintų mamogramų skaičius bei programos finansavimas.

#### 4.2 Atrankinės mamografinės patikros programos vykdymo rodikiai

VLK duomenimis, ištirtų tikslinės populiacijos moterų skaičius nuolatos didėja. Šis skaičius padidėjo nuo 47 440 moterų 2006 metais iki 106 403 moterų 2017 metais. 2006 metais patikrinta 14 proc. tikslinės populiacijos moterų, o 2017 metais – 24,3 proc. Tikslinės populiacijos ir patikrintų moterų skaičius pateikiamas 7 lentelėje.

7 lentelė. Dalyvavimas AMPP Lietuvoje 2006–2017 metais

<b>Metai</b>	<b>Tikslinės populiacijos moterų skaičius</b>	<b>Patikrintų moterų skaičius</b>	<b>Dalis nuo tikslinės populiacijos, proc.</b>
2006	347 487	48 540	14,0
2007	351 518	47 396	13,5
2008	356 621	52 670	14,8
2009	365 987	59 150	16,2
2010	379 063	61 537	16,2
2011	399 730	76 902	19,2
2012	406 323	83 278	20,5
2013	405 494	81 227	20,0
2014	434 969	93 372	21,5
2015	438 196	97 072	22,2
2016	435 580	100 101	23,0
2017	437 441	106 403	24,3

Naujų krūties vėžio atvejų skaičius Lietuvoje kasmet didėja. Kasmet Lietuvoje nustatoma apie 1 500 naujų krūties vėžio atvejų, tačiau krūties navikai, nustatyti AMP metu, sudaro tik nedidelę dalį navikų, diagnozuotų 50–69 metų amžiaus moterims (8 lentelė).

8 lentelė. Krūties vėžio atvejai Lietuvoje 2006–2012 metais

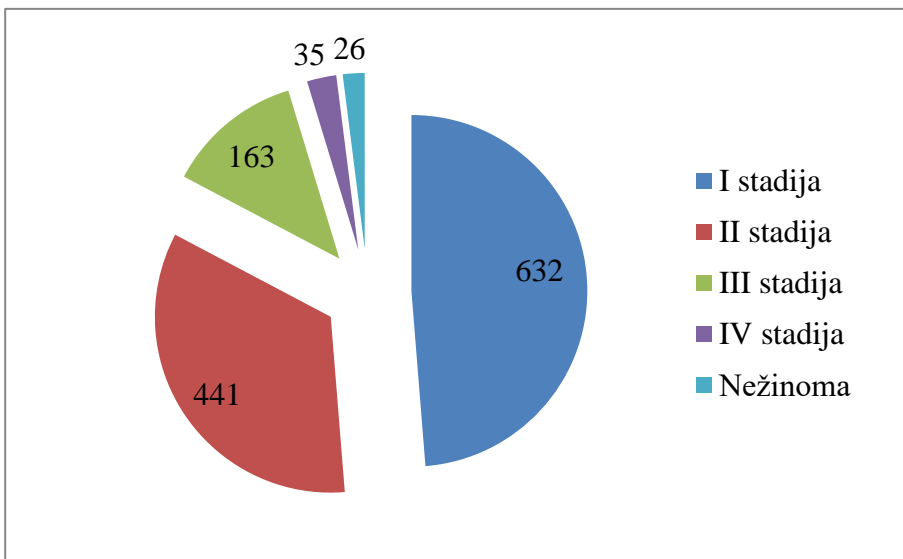
Me- tai	Visi diagnozuoti krūties navikai	Krūties navikai 50–69 m. amžiaus grupėje	Vykdam AMPP diagnozuoti navikai	Vykdam AMPP nustatytų navikų skaičius/10000 patikrintų moterų	50–69 metų amžiaus grupėje diagnozuotų atvejų dalis, proc.
2006	1436	765	114	23,5	14,9
2007	1378	653	195	41,1	29,9
2008	1534	742	187	35,5	25,2
2009	1527	733	190	32,1	25,9
2010	1490	735	180	29,3	24,5
2011	1544	798	206	26,8	25,8
2012	1531	784	225	27,0	28,7

2006 metais AMP metu nustatyta 114 krūties vėžio atvejų, 2012 metais – 225 nauji krūties vėžio atvejai. Iš viso per analizuojamą laikotarpį AMP vykdymo metu nustatyti 1 297 krūties navikai. Didžiausias AMP nustatytų navikų dažnis buvo 2007 metais – 41,1 atvejo 10 000 patikrintų moterų. Vykdam AMP nustatytų navikų dažnis buvo 30,2 atvejų 10 000 patikrintų moterų (1297/429473). Navikų, nustatytų AMP metu, dalis didėja, tačiau tik maždaug ketvirtadalis navikų, diagnozuotų tikslinėje populiacijoje, yra nustatomi AMP metu.

#### 4.3 Atrankinės mamografinės patikros programos poveikio rodikliai

Navikų, nustatytų vykdam atrankinę mamografinės patikros programą, pasiskirstymas pagal stadijas

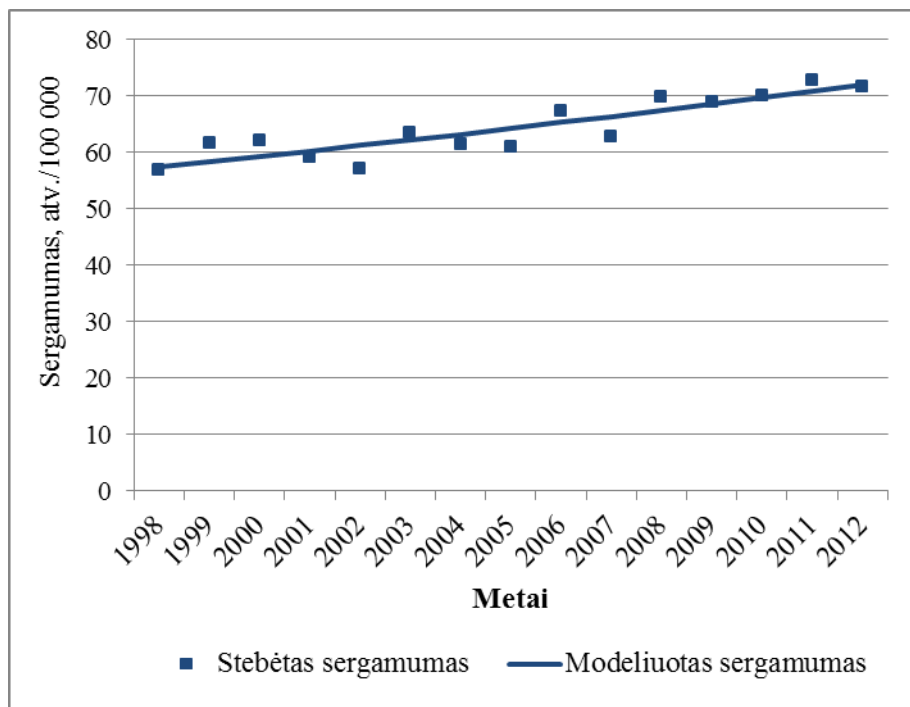
2006–2012 metais AMP metu buvo nustatyti 632 I stadijos navikai (48,7 proc.), 441 II stadijos navikas (34,0 proc.), 163 III stadijos navikai (12,6 proc.) bei 35 IV stadijos navikai (2,7 proc.). Dauguma navikų, nustatytų vykdant programą, buvo I stadijos (48,7 proc.), tačiau net 15 proc. navikų, nustatytų vykdant programą, buvo pažengusios (III arba IV) stadijos. Navikų, nustatytų AMP metu, pasiskirstymas pagal stadijas pateikiamas 4 pav.



4 pav. Navikų, nustatytų vykdant atrankinės mamografinės patikros programą, pasiskirstymas pagal stadijas Lietuvoje 2006–2012 metais

Sergamumo krūties vėžiu pokyčiai iki AMPP vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu

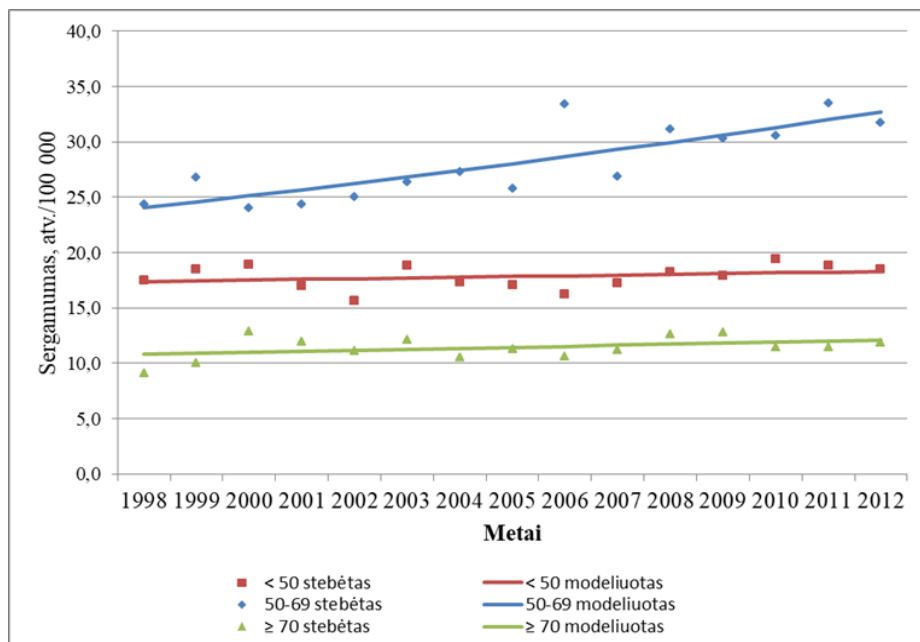
Nuo 1998 iki 2012 metų Lietuvoje iš viso buvo diagnozuoti 13 874 invazyvaus krūties vėžio atvejai. Tyrimo laikotarpiu standartizuotas sergamumas rodiklis padidėjo nuo 56,8 atv./100 000 moterų iki 71,7 atv./100 000 moterų. Sergamumas krūties vėžiu didėjo po 1,6 proc. kasmet (95 proc. PI = 1,1; 2,1). (5 pav.). Sergamumo krūties vėžiu rodikliai ir pokyčiai pagal atskiras amžiaus grupes pateikiami 9 lentelėje ir 6 pav.



5 pav. Sergamumo krūties vėžiu pokyčiai Lietuvoje 1998–2012 metais

9 lentelė. Standartizuoti sergamumo krūties vėžiu rodikliai ir pokyčiai amžiaus grupėse 1998–2012 m. Lietuvoje

Amžiaus grupė	1998 metai		2012 metai		VMP	95 proc. PI
	Nauji diagnozuoti atvejai	Sergamumo rodiklis	Nauji diagnozuoti atvejai	Sergamumo rodiklis		
< 50	310	17,5	285	18,5	0,4	[-0,4;1,1]
50–69	591	24,4	788	31,8	2,2	[1,3;3,1]
≥ 70	266	9,1	461	11,9	0,8	[-0,4;1,9]
Iš viso	1167	56,8	1534	71,7	1,6	[1,1;2,1]



6 pav. Standartizuoti sergamumo rodikliai pagal amžiaus grupes 1998–2012 metais Lietuvoje

Sergamumo ankstyvųjų ir pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu pokyčiai iki programos vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu

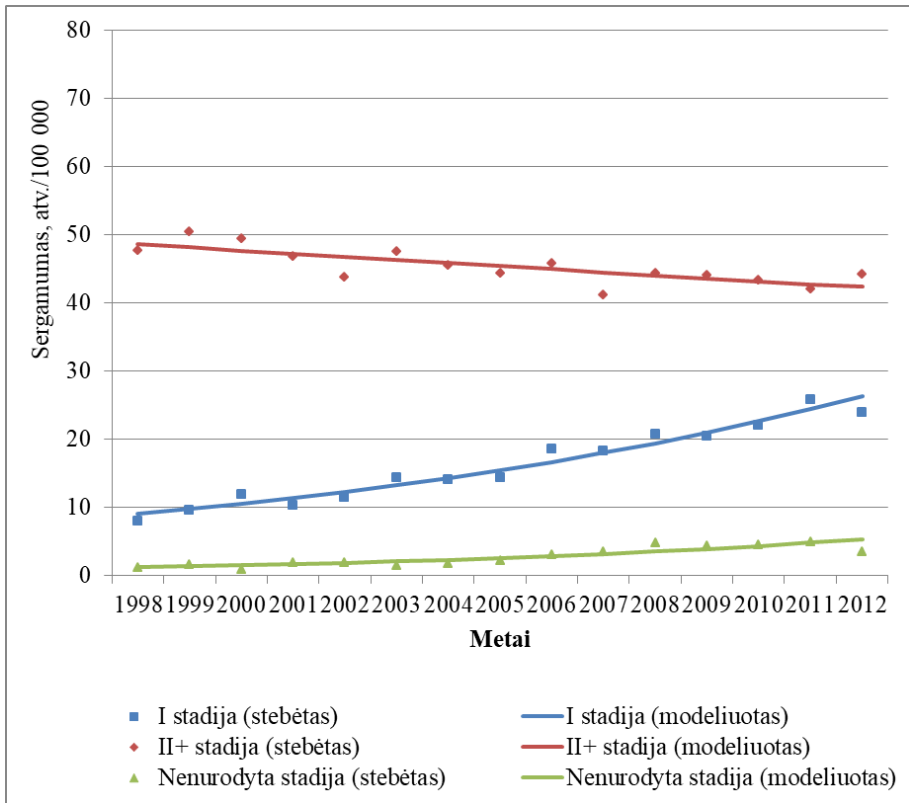
Pagrindinės krūties piktybinių navikų charakteristikos pateikiamos 10 lentelėje. Daugiau ankstyvųjų stadijų navikų nustatyta AMPP įgyvendinimo laikotarpiu (29,1 proc.) nei iki AMPP vykdymo (18,7 proc.), o pažengusiųjų stadijų navikų dalis sumažėjo nuo 78,4 proc. laikotarpiu iki AMPP pradžios iki 63,7 proc., kai AMPP buvo vykdoma.

10 lentelė. Naujų diagnozuotų krūties vėžio atvejų charakteristikos iki AMPP įgyvendinimo (1998–2005) ir AMPP vykdymo metu (2006–2012)

	1998–2005		2006–2012		P reikšmė
	Naujai diagnozuoti navikai		Naujai diagnozuoti navikai		
	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	
<b>Krūties navikai</b>	10 252	100	10 492	100	-
<b>Amžiaus grupė</b>					< 0,001
< 50	2 551	24,9	2 214	21,1	
50–69	4 828	47,1	5 239	49,9	
≥ 70	2 873	28,0	3 039	29,0	
<b>Stadija pagal TNM</b>					< 0,001
I stadija	1 915	18,7	3 054	29,1	
II + stadija	8 033	78,4	6 687	63,7	
Nenurodyta	304	3,0	751	7,2	

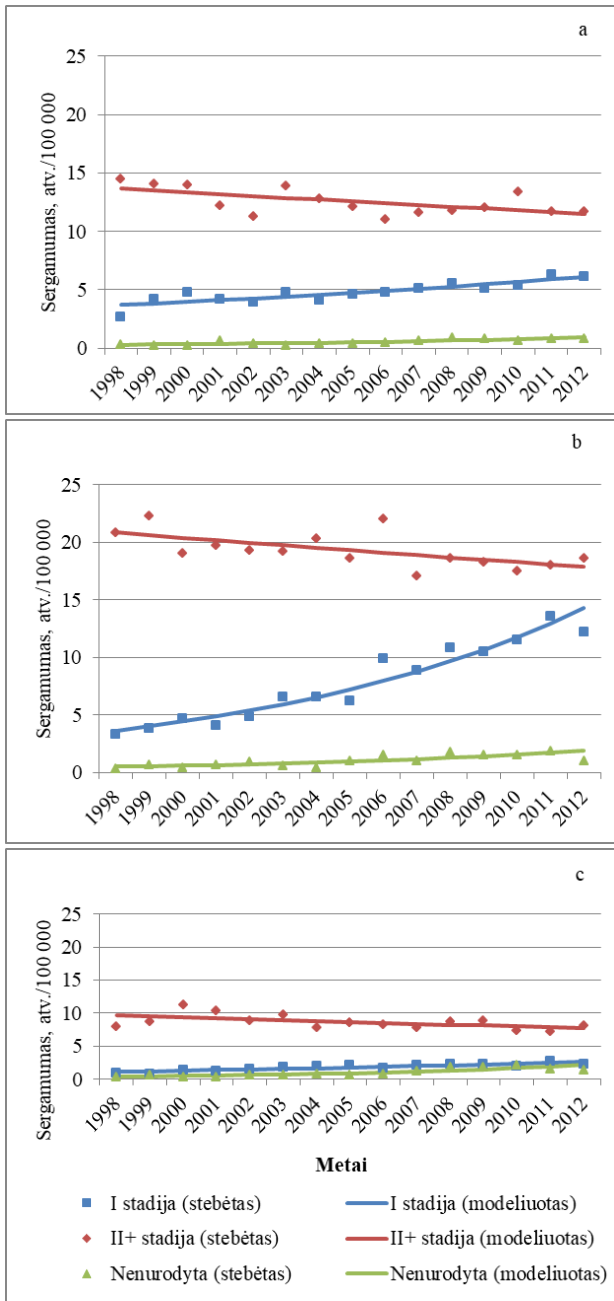
Visų amžiaus grupių moterų sergamumas I stadijos krūties vėžiu nuolatos didėjo, o sergamumas pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu mažėjo (7 pav.). Nustatytas sergamumo I stadijos krūties vėžiu didėjimas po 7,9 proc. kasmet. Nuo 1998 iki 2012 metų sergamumas didėjo visų amžiaus grupių – amžiaus grupėje iki 50 metų po 3,6 proc., tikslinėje populiacijoje po 10,2 proc. ir amžiaus grupėje daugiau kaip 70 metų po 6,2 proc. Sergamumas pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu reikšmingai mažėjo po 1,1 proc., 1,2 proc., 1,1 proc. ir 1,6 proc. visų amžiaus grupių moterų skaičiuojant kartu, grupės iki 50 metų, 50–69 metų amžiaus grupės bei grupės 70 metų ir daugiau atitinkamai.





7 pav. Sergamumo krūties vėžiu rodikliai pagal stadijas 1998–2012 metais Lietuvoje

Sergamumo rodiklių pagal stadijas ir amžiaus grupes pokyčiai pateikiami 8 pav.



8 pav. Sergamumo krūties vėžiu rodikliai pagal stadijas iki 50 metų (a), 50–69 metų (b) ir daugiau kaip 70 metų (c) amžiaus grupėse 1998–2012 metais Lietuvoje

Sergamumo pokyčiai pagal stadijas ir amžiaus grupes (iki AMP pradžios ir AMP vykdymo metu) pateikiami 11 lentelėje.

**11 lentelė. Sergamumo krūties vėžiu pokyčiai iki AMP vykdymo pradžios (1998–2005 m.) ir AMP vykdymo metu (2006–2012 m.) pagal amžių ir stadijas Lietuvoje**

Susirgimai pagal amžiaus grupes	1998		2012		VMP	95 proc. PI	1998–2005		2006–2012	
	Nauji diagnozuoti atvejai	Sergamumo rodiklis	Nauji diagnozuoti atvejai	Sergamumo rodiklis			VMP	95 proc. PI	VMP	95proc. PI
<b>Visos amžiaus grupės</b>	1167	56,8	1534	71,7	1,6	[1,1;2,1]	0,6	[-0,9;2,1]	1,7	[0,1;3,3]
I stadija	162	7,9	475	23,9	7,9	[6,8;9,0]	8,1	[4,4;11,9]	5,6	[2,8;8,5]
II+ stadija	978	47,7	958	44,3	-1,0	[-1,5;-0,5]	-1,4	[-2,8;0,0]	-0,3	[-2,1;1,5]
Nenurodyta	27	1,2	101	3,6	11,0	[7,5;14,5]	7,6	[-0,9;16,8]	3,6	[-5,0;13,0]
<b>&lt; 50 metų</b>	310	17,5	285	18,5	0,4	[-0,4;1,1]	-0,7	[-3,2;1,8]	2,2	[0,4;4,0]
I stadija	49	2,7	93	6,1	3,6	[2,2;5,0]	3,2	[-2,8;9,6]	4,1	[1,5;6,9]
II+ stadija	256	14,5	180	11,7	-1,2	[-2,2;-0,3]	-2,2	[-4,9;0,6]	1,2	[-1,8;4,3]
Nenurodyta	5	0,3	12	0,8	8,5	[4,3;12,9]	4,6	[-11,3;23,3]	4,8	[-5,1;15,6]
<b>50–69 metų</b>	591	24,4	788	31,8	2,2	[1,3;3,1]	0,9	[-0,8;2,7]	0,8	[-2,8;4,6]
I stadija	86	3,3	297	12,2	10,2	[8,4;12,0]	10,3	[5,6;15,2]	5,7	[1,6;9,9]
II+ stadija	493	20,8	465	18,6	-1,1	[-1,9;-0,3]	-1,5	[-3,4;0,4]	-1,9	[-5,7;2,0]
Nenurodyta	12	0,3	26	1,0	9,6	[4,7;14,8]	8,4	[-6,0;24,9]	0,4	[-12,0;14,6]
<b>≥ 70 metų</b>	266	9,1	461	11,9	0,8	[-0,4;1,9]	1,4	[-3,0;6,0]	1,0	[-2,3;4,5]
I stadija	27	0,9	85	2,3	6,2	[4,0;8,5]	13,4	[8,2;18,9]	4,7	[-0,8;10,6]
II+ stadija	229	7,9	313	8,1	-1,6	[-3,0;-0,2]	-0,8	[-6,1;4,8]	-1,2	[-4,9;2,6]
Nenurodyta	10	0,3	63	1,4	13,1	[8,7;17,8]	10,6	[-0,1;22,5]	6,0	[-8,4;22,6]

Tyrimo laikotarpiu tikslinės populiacijos sergamumas padidėjo nuo 3,3 /100 000 1998 metais iki 12,2/100 000 2012 metais. Sergamumo I stadijos krūties vėžiu didėjimas buvo smarkesnis iki AMP pradžios negu AMP vykdymo laikotarpiu (2006–2012 m.) (10,3 proc. ir 5,7 proc. atitinkamai). Per visą tyrimo laikotarpį tikslinės populiacijos buvo nedidelis, tačiau statistiškai reikšmingas sergamumo pažengusių stadijų krūties vėžiu mažėjimas (-1,1 proc. kasmet), tačiau AMP vykdymo laikotarpiu reikšmingų sergamumo pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu pokyčių nenustatyta. Amžiaus grupės daugiau kaip 70 metų buvo panašūs pokyčiai. Sergamumas I stadijos krūties vėžiu reikšmingai didėjo po 13,4 proc. kasmet laikotarpiu iki AMP pradžios ir statistiškai nereikšmingai po 4,7 proc. AMP vykdymo laikotarpiu. Amžiaus grupės iki 50 metų sergamumas I stadijos krūties vėžiu reikšmingai didėjo AMP vykdymo laikotarpiu. Jokių reikšmingų sergamumo pokyčių pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu amžiaus grupių moterų iki 50 metų bei daugiau kaip 70 metų AMP vykdymo laikotarpiu (2006–2012 m.) nebuvo nustatyta.

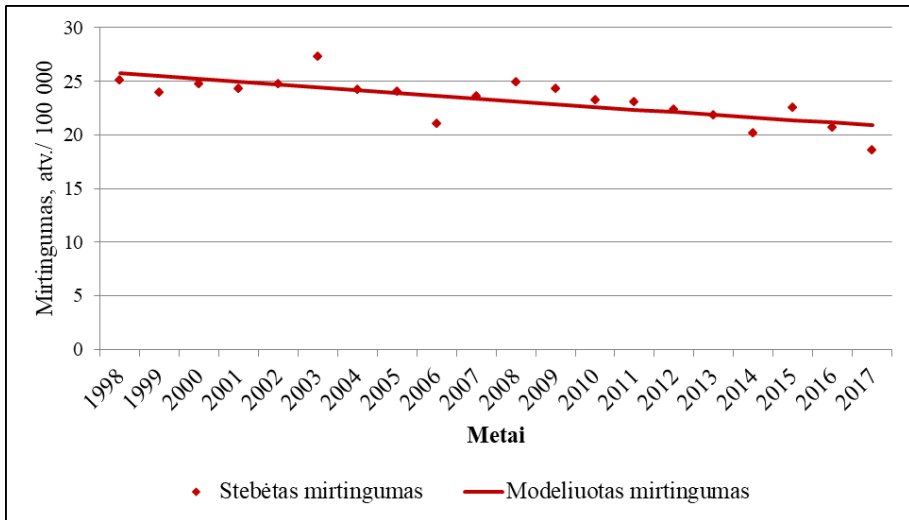
Mirtingumo nuo krūties vėžio pokyčiai iki programos vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu

Standartizuotas mirtingumo rodiklis 1998 metais buvo 25,1/100 000, o 2017 metais – 18,6/100 000. Tiriamuoju laikotarpiu mirtingumas statistiškai reikšmingai mažėjo po -1,1 proc. kasmet (95 proc. PI = -1,3; -0,9). Mirtingumas mažėjo visų amžiaus grupių, tačiau grupės daugiau kaip 70 metų jis nebuvo statistiškai reikšmingas. Mirtingumo nuo krūties vėžio rodikliai ir jų pokyčiai pateikiami 12 lentelėje.

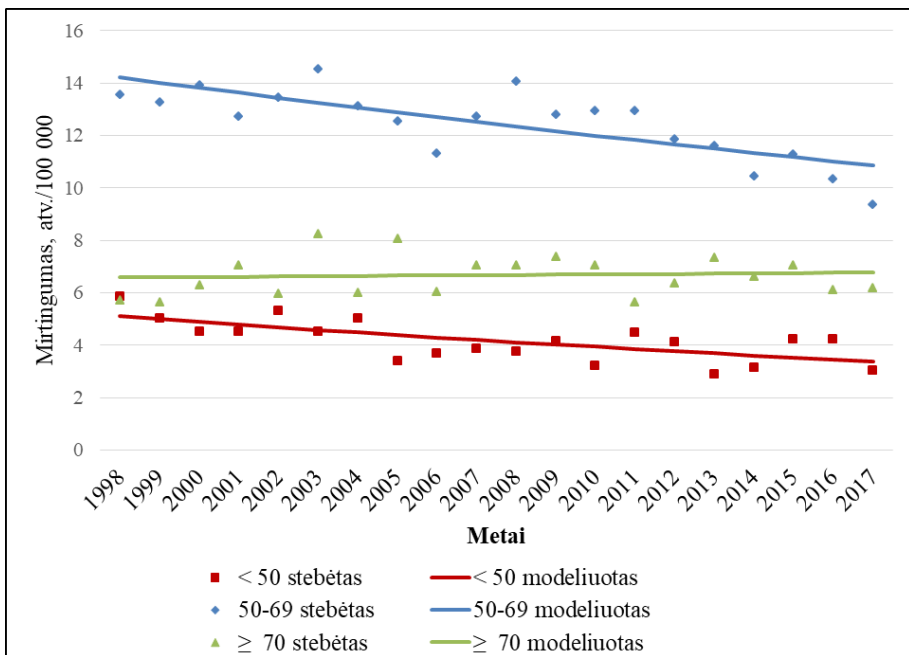
**12 lentelė. Mirtingumo nuo krūties vėžio rodikliai ir pokyčiai pagal amžiaus grupes 1998–2017 m. Lietuvoje**

Amžiaus grupė	1998 metai		2017 metai		VMP	95 proc. PI
	Mirčių nuo krūties vėžio skaičius	Mirtingumo rodiklis	Mirčių nuo krūties vėžio skaičius	Mirtingumo rodiklis		
< 50	103	5,8	42	3,0	-2,1	[-2,5; -1,8]
50–69	266	13,6	189	9,4	-1,4	[-1,6; -1,2]
≥ 70	166	5,7	258	6,2	0,2	[-0,2; 0,5]
Iš viso	535	25,1	489	18,6	-1,1	[-1,3; -0,9]

Mirtingumo pokyčiai visose amžiaus grupėse ir pagal amžiaus grupes pateikiami 9 ir 10 paveiksluose.



9 pav. Standartizuotų mirtingumo rodiklių pokyčiai 1998–2017 metais Lietuvoje



10 pav. Standartizuotų mirtingumo rodiklių pokyčiai pagal amžiaus grupes 1998–2017 metais Lietuvoje

Krūties navikų patologiinių charakteristikų skirtumai atrankinėje mamografinėje patikros programoje dalyvavusių ir nedalyvavusių moterų grupėse

Palyginus pagrindines navikų, nustatytų moterims, kada nors dalyvavusioms AMPP ir niekada nedalyvavusioms, charakteristikas, buvo nustatyta, kad moterims, kada nors dalyvavusioms AMPP, diagnozuoti mažesnio dydžio navikai. Dalyvavusių AMPP moterų grupėje T1 navikai (< 2 cm) sudarė 60,8 proc. visų diagnozuotų navikų, o nedalyvavusių moterų grupėje šie navikai sudarė tik 31,4 proc. AMPP nedalyvavusių moterų grupėje nustatytas kur kas didesnis T4 navikų (su odos pažeidimu) skaičius: 13,7 proc., palyginti su 3,0 proc. AMPP dalyvavusių moterų grupėje. AMPP dalyvavusių moterų grupėje dažniau diagnozuoti gerai diferencijuoti navikai (13,8 proc.) nei niekada nesitikrinusių moterų grupėje (7,5 proc.). Metastazės sritiniuose limfmazgiuose dažniau nustatytos moterims, nedalyvavusioms AMPP (46,0 proc., palyginti su 35 proc.). Moterims, dalyvavusioms AMPP, dvigubai dažniau nustatyti I stadijos navikai (46,3 proc.), nei moterims, niekada nedalyvavusioms AMPP (21,4 proc.). Pagrindinės navikų, nustatytų moterims 2006–2012 metais, kada nors dalyvavusioms AMPP ir niekada nedalyvavusioms, charakteristikos pateikiamos 13 lentelėje.

13 lentelė. Krūties navikų, nustatytų moterims, kada nors dalyvavusioms AMP ir niekada nedalyvavusioms, patloginės charakteristikos

Charakteristika	Dalyvavusios AMPP		Nedalyvavusios AMPP		P reikšmė
	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	
Bendras navikų skaičius	2053	44,2	2592	55,8	-
<b>Histologinis tipas</b>					
Duktalinė karcinoma	1495	72,8	1676	64,7	< 0,001
Lobulinė karcinoma	208	10,1	181	7,0	
Kita	280	13,6	465	17,9	
Nenurodyta	70	3,4	270	10,4	
<b>Naviko dydis (pagal TNM)</b>					
T1	1249	60,8	813	31,4	< 0,001
T2	594	28,9	897	34,6	
T3	45	2,2	137	5,3	
T4	61	3,0	356	13,7	
Nenurodyta	104	5,1	389	15,0	
<b>Metastazės limfmazgiuose</b>					
Yra	718	35,0	1193	46,0	< 0,001
Nėra	1156	56,3	872	33,6	
Nenurodyta	179	8,7	527	20,3	
<b>Atokios metastazės</b>					
Yra	56	2,7	309	11,9	< 0,001
Nėra	1736	84,6	1605	61,9	
Nenurodyta	261	12,7	678	26,2	
<b>Stadija</b>					
I	951	46,3	555	21,4	< 0,001
II	702	34,2	953	36,8	
III	289	14,1	555	21,4	
IV	61	3,0	348	13,4	
Nenurodyta	50	2,4	181	7,0	
<b>Diferenciacijos laipsnis</b>					
G1	284	13,8	194	7,5	< 0,001
G2	681	33,2	823	31,8	
G3	386	18,8	437	16,9	
G4	0	0,0	0	0,0	
Nenurodyta	702	34,2	1138	43,9	

Intervaliniai navikai ir atrankinės mamografinės patikros programos jautrumas

Per visą tyrimo laikotarpį moterims, kurioms atlikus mamogramą pagal AMP naviko požymių nebuvo matyti (įvertinimas pagal BIRAD sistemą: BIRADS1, BIRADS2, BIRADS3), buvo diagnozuotas 431 intervalinio krūties naviko atvejis. Intervalinių krūties navikų dažnis pateikiamas 14 lentelėje.

**14 lentelė. Krūties intervalinių navikų dažnis 2006–2012 metais Lietuvoje**

Metai	Intervalinių navikų skaičius	Intervalinių navikų skaičius /10,000 patikrintų moterų	Intervalinių navikų santykinis dažnis
2006	40	8,24	0,26
2007	64	13,50	0,25
2008	74	14,05	0,28
2009	84	14,20	0,31
2010	89	14,46	0,33
2011	62	8,06	0,23
2012	18	2,16	0,07

Intervalinių navikų santykinis dažnis buvo nuo 0,23 iki 0,33. 2012 metų intervalinių navikų skaičius yra mažas todėl, kad šios moterys stebėtos tik vienus metus po mamogramų atlikimo. Bendras intervalinių navikų santykinis dažnis buvo 0,25 (431/431+1279).

Lietuvoje vykdomos AMPP bendras jautrumas siekė 75,1 proc. (95 proc. PI = 71,1; 79,3). Programos jautrumas pagal amžių ir histologinį naviko tipą pateikiamas 15 ir 16 lentelėse. Amžius ir histologinis naviko tipas turėjo įtakos programos jautrumui. Mažesnis programos jautrumas buvo 50–54 metų amžiaus grupėje (69,0 proc.; 95 proc. PI = 54,5; 87,4), ypač moterų, kurioms diagnozuotas lobulinis navikas (60,0 proc.; 95 proc. PI = 19,4; 186,0).



15 lentelė. AMPP jautrumas amžiaus grupėse 2006–2012 metais Lietuvoje

Amžiaus grupės	Vykdant AMPP nustatyti navikai		Intervaliniai navikai		Programos jautrumas, proc. [95 proc. PI]
	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	
<b>50–54</b>	69	5,3	31	7,2	69,0 [54,5;87,4]
<b>55–59</b>	368	28,4	121	28,1	75,3 [67,9;83,4]
<b>60–64</b>	442	34,1	140	32,5	75,9 [69,2;83,4]
<b>65–69</b>	405	31,2	129	29,9	75,8 [68,8;83,6]
<b>Iš viso</b>	1297	100,0	431	100,0	75,1 [71,1;79,3]

16 lentelė. AMPP jautrumas pagal histologinį naviko tipą ir amžių 2006–2012 metais Lietuvoje

Amžiaus grupės	Vykdant AMPP nustatyti navikai		Intervaliniai navikai		Programos jautrumas proc. [95 proc. PI]
	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	
Lobulinė karcinoma					
<b>50–54</b>	3	2,4	2	3,7	60,0 [19,4;186,0]
<b>55–59</b>	41	33,3	11	20,4	78,8 [58,1;107,1]
<b>60–64</b>	42	34,1	23	42,6	64,6 [47,8;87,4]
<b>65–69</b>	37	30,1	18	33,3	67,3 [48,7;92,8]
<b>Iš viso</b>	123	100,0	54	100,0	69,5 [58,2;82,9]
Duktalinė karcinoma					
<b>50–54</b>	56	5,8	23	7,7	70,9 [54,6;92,1]
<b>55–59</b>	268	27,7	82	27,3	76,6 [67,9;86,3]
<b>60–64</b>	331	34,2	95	31,7	77,7 [69,8;86,5]
<b>65–69</b>	305	31,5	91	30,3	77,0 [68,8;86,2]
<b>Iš viso</b>	969	100,0	300	100,0	76,4 [71,7;81,3]

Nagrinėjant navikų, nustatytų AMP metu, ir intervalinių navikų pagrindines charakteristikas, tyrimo metu buvo nustatyta, kad intervaliniai navikai buvo didesni, dažniau su metastazėmis limfmazgiuose, lobulinio tipo, nei navikai, nustatyti vykdant AMPP, tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (17 lentelė).

17 lentelė. AMPP metu nustatytų ir intervalinių navikų patologiškų charakteristikų skirtumai 2006–2012 metais Lietuvoje

Charakteristika	AMPP metu nustatyti navikai		Intervaliniai navikai		P reikšmė
	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	
<b>Bendras navikų skaičius</b>	1297	75,1	431	24,9	-
<b>Histologinis tipas</b>					0,10
<b>Duktalinė karcinoma</b>	969	74,7	300	69,6	
<b>Lobulinė karcinoma</b>	123	9,5	54	12,5	
<b>Kita</b>	161	12,4	65	15,1	
<b>Nenurodyta</b>	44	3,4	12	2,8	
<b>Naviko dydis (pagal TNM)</b>					0,40
<b>T1</b>	823	63,5	257	59,6	
<b>T2</b>	350	27,0	132	30,6	
<b>T3</b>	24	1,9	11	2,6	
<b>T4</b>	35	2,7	8	1,9	
<b>Nenurodyta</b>	65	5,0	23	5,3	
<b>Metastazės limfmazgiuose</b>					0,48
<b>Yra</b>	432	33,3	157	36,4	
<b>Nėra</b>	747	57,6	235	54,5	
<b>Nenurodyta</b>	118	9,1	39	9,0	
<b>Tolimosios metastazės</b>					0,24
<b>Yra</b>	31	2,4	14	3,2	
<b>Nėra</b>	1083	83,5	368	85,4	
<b>Nenurodyta</b>	183	14,1	49	11,4	
<b>Stadija (pagal TNM)</b>					0,12
<b>I</b>	632	48,7	191	44,3	
<b>II</b>	441	34,0	142	32,9	
<b>III</b>	163	12,6	67	15,5	
<b>IV</b>	35	2,7	17	3,9	
<b>Nenurodyta</b>	26	2,0	14	3,2	

#### 4.4 Atrankinės mamografinės patikros organizavimas ir vykdymas specializuotame centre

NVI atrankinėje mamografinėje patikroje dalyvauja kaip mamogramų atlikimo ir vertinimo centras. Paslaugos pradėtos teikti nuo 2005 metų įsigaliojus ministro įsakymui. AMP vykdymo pradžioje buvo atliekamos filminės mamogramos. Nuo 2009 metų atliekamos skaitmenizuotos ir skaitmeninės mamogramos. Tačiau visiškai skaitmeninė mamograma atliekama tik diagnostikos tikslais. Šiuo metu NVI dirba 9 patyrę radiologai, turintys ne mažesnę nei dvejų metų patirtį, jie vertina mamogramas. Taip pat dirba 10 specialiai parengtų dalyvauti AMP radiologijos technologų. NVI veikia ir kaip specializuotas krūties patologijos ištyrimo ir gydymo centras. NVI įmanomos ir atliekamos visos procedūros, kurios reikalingos įtartinėms pakitimams patikslinti: įtartinio židinio mamogramoje padidinimas, mamograma naudojant papildomą kompresiją, krūties tomosintezė, ultragarsinis tyrimas, storos adatos ir vakuuminė biopsija, krūčių MRT ir ekscizinė biopsija. Nuo 2000 metų NVI yra galimybė atlikti rentgenu kontroliuojamą stereotaksinę įtartinų pakitimų (dažniausiai piktybinio tipo mikrokalcinātų) biopsiją. Įranga tomosintezei įsigyta ir naudojama nuo 2013 metų. Vakuuminė biopsija atliekama nuo 2016 metų, 2011 metais įrengtas atskiras ultragarsinio tyrimo kabinetas, kur mamogramose matomi pokyčiai susiejami su ultragarsiniu vaizdu. Tai leidžia dar tiksliau įvertinti pokyčius. Labai svarbu, kad šias procedūras – mamogramų vertinimą ir ultragarsinį tyrimą – atlieka tas pats radiologas.

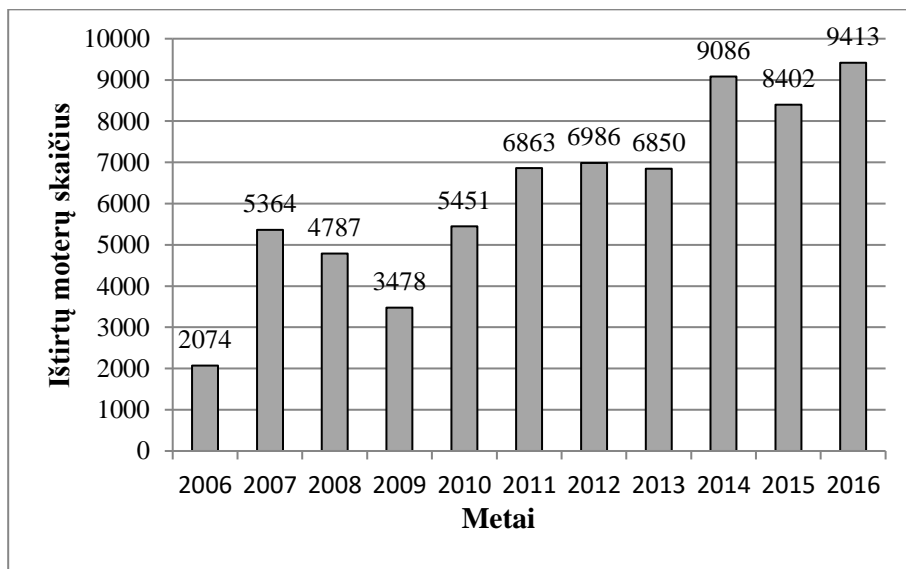
Nuo pat programos vykdymo pradžios moterys, kurioms nustatomi įtartiniai dėl vėžio pakitimai (BIRADS 4) ar labai įtartiniai dėl vėžio pakitimai (BIRADS 5), aktyviai kviečiamos į NVI, kad joms būtų atlikti papildomi tyrimai, leisiantys patvirtinti arba paneigti krūties vėžio diagnozę. Atvyksta dauguma pakviestų moterų. Ištyrimas dažniausiai atliekamas per 1–2 savaites. Pakviestoms moterims papildomai atliekamos visos reikalingos procedūros ir, patvirtinus vėžio diagnozę, jos siunčiamos gauti reikalingą gydymą. Nuo 2013 metų visų moterų, kurioms patvirtinta krūties vėžio diagnozė, gydymas aptariamas krūties vėžio multidisciplininėje komisijoje. Šioje komisijoje dalyvauja krūčių ligų specialistas, chirurgas, radiologas, patologas, radioterapeutas, chemoterapeutas ir genetikas. Prireikus kviečiami kitų specialybių gydytojai. Piktybinio naviko diagnozės nepatvirtinus, moteriai duodamas atsakymas, kuriame pateikiamos tolesnės jos priežiūros rekomendacijos.

Nuo 2011 metų pradėtos aktyviai kviesti ir moterys, kurioms reikalingas papildomas tyrimas (mamogramų įvertinimas – BIRADS 0), kad greičiau ir efektyviau būtų nustatyta galima krūtų patologija. Toks sprendimas buvo priimtas pastebėjus, kad šios moterys dažnai ilgai užtrunka, kol gauna atsakymą iš šeimos gydytojo ir kol tenka laukti eilėje onkologo konsultacijai. Jeigu radiologai pagal AMPP atliktas mamogramas įvertino kaip BIRADS 0, 4 arba 5, tokios mamogramos sulaikomos NVI, moterų duomenys perduodami atsakingai slaugytojai, kuri per savaitę susisiečia su moterimi, informuoja ją, kad reikalingas papildomas ištyrimas, ir suderina su ja patogų atvykimo laiką.

NVI visi profilaktinę mamogramą atlikusių moterų duomenys – mamogramų atlikimo data, dviejų radiologų vertinimo rezultatai ir rekomendacijos – kaupiami specialioje informacinėje sistemoje. Jei moteris buvo kviesta atlikti papildomų tyrimų, šioje sistemoje taip pat įrašomi duomenys apie papildomo atvykimo laiką, atliktus tyrimus ir nustatytą diagnozę.

#### Mamogramų atlikimo dinamika

Kaip jau minėta, Lietuvoje nuo AMPP vykdymo pradžios ištirtų moterų skaičius nuosekliai didėja. 2006–2016 metais NVI pagal AMPP ištirtų moterų skaičius pateikiamas 11 paveiksle.



11 pav. NVI ištirtų pagal AMPP moterų skaičius 2006–2016 metais

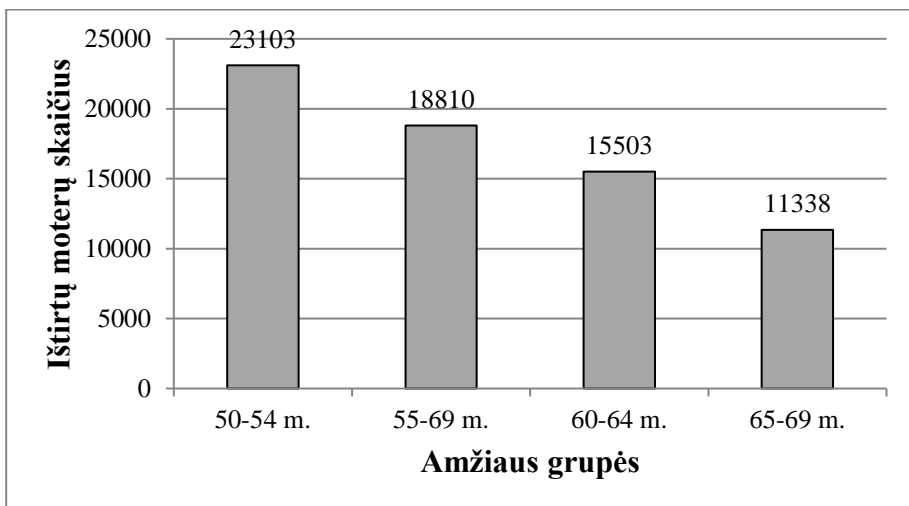
NVI pagal AMPP ištirtų moterų skaičius padidėjo nuo 2 074 moterų 2006 metais iki 9 413 moterų 2016 metais. Kasmet NVI ištiriama vidutiniškai 8,5 proc. visų Lietuvoje ištirtų moterų (18 lentelė).

**18 lentelė. NVI ištirtų pagal AMPP moterų skaičius ir dalis nuo visų Lietuvoje 2006–2016 metais ištirtų moterų**

Metai	NVI ištirtų moterų skaičius	Pirmą kartą tirtos moterys	Pakartotinai tirtos moterys	Dalis nuo Lietuvoje ištirtų moterų, proc.
2006	2 074	2 074	0	4,7
2007	5 364	5 357	7	11,5
2008	4 787	4 625	162	9,2
2009	3 478	2 821	657	5,9
2010	5 451	3 966	1 485	8,9
2011	6 863	4 887	1 976	9,0
2012	6 986	4 616	2 370	8,5
2013	6 850	4 051	2 799	8,5
2014	9 086	4 968	4 118	9,8
2015	8 402	4 223	4 179	8,7
2016	9 413	4 163	5 250	8,9

Moterų, dalyvaujančių atrankinėje mamografinėje patikroje, charakteristikos

Suskirsčius moteris į 4 amžiaus grupes, nustatyta, kad daugiausia NVI vykdomoje AMPP dalyvauja 50–54 metų moterys (12 pav.).



12 pav. NVI 2006–2016 metais pagal AMPP ištirtų moterų pasiskirstymas pagal amžių

Sujungus informacinės sistemos apie mamogramos pagal AMPP atlikimo datą ir Lietuvos vėžio registro duomenis apie nustatyto piktybinio krūties naviko diagnozę ir diagnozės nustatymo datą, buvo rastos net 62 moterys, kurios tiriamuoju laikotarpiu dalyvavo AMPP, nors jų anamnezėje jau buvo krūties vėžys ir taikytas gydymas nuo jo. Identifikuotos 53 moterys, kurių anamnezėje jau buvo invazinės karcinomos diagnozė, ir 9 moterys, kurių anamnezėje buvo karcinomos *in situ* diagnozė. Šios moterys nors kartą po naviko nustatymo tikrinosi pagal AMPP. Iš jų 5 moterys mamogramą pagal AMPP atliko po 2 kartus, viena moteris 3 kartus, dvi moterys 4 kartus ir viena moteris net 5 kartus.

#### Vertinimai pagal BIRAD sistemą

Vertinimų pagal BIRAD sistemą dinamika pateikiama 19 lentelėje.

19 lentelė. Mamogramų vertinimo pasiskirstymas pagal BIRADS kategorijas 2006–2016 metais

Metai	Iš viso	BIRADS 0		BIRADS 1		BIRADS 2		BIRADS 3		BIRADS 4		BIRADS 5	
		Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.	Atvejai	Proc.
2006	2074	0	0,0	1490	71,8	358	17,3	185	8,9	33	1,6	8	0,4
2007	5364	0	0,0	4202	78,3	765	14,3	308	5,7	72	1,3	17	0,3
2008	4787	1	0,0	3874	80,9	607	12,7	257	5,4	38	0,8	10	0,2
2009	3478	65	1,9	2711	78,0	527	15,2	143	4,1	16	0,5	16	0,5
2010	5451	206	3,8	4015	73,7	963	17,7	186	3,4	62	1,1	19	0,4
2011	6863	264	3,9	5192	75,7	1154	16,8	193	2,8	36	0,5	24	0,4
2012	6986	208	3,0	5328	76,3	1137	16,3	247	3,5	32	0,5	34	0,5
2013	6850	304	4,4	4987	72,8	1255	18,3	233	3,4	40	0,6	31	0,5
2014	9086	270	3,0	7096	78,1	1420	15,6	235	2,6	34	0,4	31	0,3
2015	8402	340	4,0	6260	74,5	1488	17,7	251	3,0	19	0,2	44	0,5
2016	9413	358	3,8	7181	76,3	1538	16,3	270	2,9	33	0,4	33	0,4

Vertinimų santykis pagal BIRADS 1, 2 ir 5 kategorijas tyrimo laikotarpiu nesikeitė. Vertinimo pagal šias kategorijas procentas stabilus viso laikotarpio metu. Labiausiai keitėsi vertinimas pagal BIRADS 0 kategoriją. Vertinant mamogramas ši kategorija pradėta naudoti nuo 2009 metų ir tokių vertinimų nuosekliai daugėjo. Tačiau lygiagrečiai mažėjo vertinimų pagal BIRADS 4 ir 3 kategorijas, tai rodo, kad dalis vertinimų buvo perkelta į BIRADS 0 kategoriją, vadinasi, galutinis vertinimas duodamas tik atlikus papildomus tyrimus. Vertinant dėl šios kategorijos atliktus papildomus tyrimus, nenustatyta nė vieno atvejo, kad mamogramą būtų reikėję kartoti dėl techninių priežasčių (nepakankama kompresija ir pan.), tai rodo aukštą NVI radiologijos technologų kvalifikaciją ir tinkamą pasirengimą darbui.

Krūties navikai, nustatyti vykdant atrankinę mamografinę patikrą

Vykdant AMPP 2006–2016 metais NVI buvo nustatyti 54 duktalinės karcinomos *in situ* (DCIS) arba lobulinės karcinomos *in situ* (LCIS) atvejai ir 441 invazinio krūties vėžio atvejais. Nustatyto invazinio vėžio atvejų skaičiaus pasiskirstymas pagal radiologų vertinimą naudojant BIRADS kategorijas pateikiamas 20 lentelėje.

**20 lentelė. Mamogramų vertinimo pasiskirstymas pagal BIRADS kategorijas ir nustatytų invazinio vėžio atvejų skaičius**

<b>BIRADS kategorija</b>	<b>Vertinimų skaičius</b>	<b>Nustatyto invazinio vėžio atvejai</b>	<b>Dalis nuo įvertinimo, proc.</b>
BIRADS 0	2016	94	4,7
BIRADS 4	415	116	28,0
BIRADS 5	267	231	86,5

Nagrinėjant šių AMPP vykdymo metu aptiktų navikų pasiskirstymą pagal stadijas, paaiškėjo, kad daugiausia navikų nustatyta ankstyvųjų stadijų (I ir II stadijos). Duomenys pateikiami 21 lentelėje.



**21 lentelė. Navikų, nustatytų vykdant AMPP, pasiskirstymas pagal stadijas**

<b>Stadija</b>	<b>Atvejai</b>	<b>Bendro navikų skaičiaus dalis, proc.</b>
I	217	49,2
II	140	31,7
III	70	15,9
IV	14	3,2

Iš 441 krūties vėžio atvejo, nustatyto AMPP vykdymo metu, 70 (15,9 proc.) navikų buvo pažengusios stadijos ir net 14 moterų turėjo atokiųjų metastazių.

**Intervaliniai navikai**

Jei mamogramoje nerasta jokių pokyčių arba rasti pokyčiai vertinti kaip gerybiniai ar galbūt gerybiniai (BIRADS 1, 2 ir 3) ir piktybinio naviko diagnozė nustatyta per 90–730 dienų po mamogramos atlikimo, šie navikai laikyti intervaliniais. Mūsų tyrimo laikotarpiu nustatyta 16 DCIS/LCIS atvejų ir 105 intervalinio invazinio krūties vėžio atvejai. Iš jų 41 nustatytas po įvertinimo BIRADS 1, 26 – BIRADS 2 ir 38, kai radiologo vertinimas buvo BIRADS 3. Apskaičiuotas intervalinių navikų santykis – 0,2.

Kadangi nustatyta, kad intervalinių navikų skaičius būna didesnis antroje patikros ciklo pusėje (jei mamograma atliekama kas dveji metai, tai vertinamas navikų skaičius pirmais ir antrais metais), atlikta intervalinių navikų skaičiaus analizė pirmais ir antrais patikros ciklo metais. Nustatyta, kad pirmais metais po atliktos mamogramos diagnozuoti 45 intervaliniai krūties vėžio atvejai, antrais metais tokių atvejų buvo 60. Vertinant pasiskirstymą pagal stadijas, daugiausia intervalinių navikų nustatyta I stadijos (46 proc.). Intervalinių navikų pasiskirstymas pagal stadijas pateikiamas 22 lentelėje.

22 lentelė. Intervalinių navikų pasiskirstymas pagal stadijas

<b>Stadija</b>	<b>Atvejai</b>	<b>Bendro skaičiaus dalis, proc.</b>
I	49	46,7
II	38	36,2
III	14	13,3
IV	4	3,8

Atlikus intervalinių navikų vertinimą pagal krūties audinio tankį, audinio tankumo ir intervalinių navikų dažnio ryšio nenustatyta.

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

### 5.1 Atrankinės mamografinės patikros programos organizavimo ir vykdymo rodikliai Lietuvoje

Lietuvoje atrankinė mamografinės patikros programa vykdoma nuo 2005 metų spalio. Pagal sveikatos apsaugos ministro įsakymą dėl programos paslaugų vykdymo metodikos Lietuvoje yra vertinamas tik pakviestų dalyvauti programoje moterų skaičius bei atliktų ir įvertintų mamogramų skaičius. Šie rodikliai yra svarbūs, tačiau pagal ES rekomendacijas nepakankami, siekiant įvertinti programos eigą ir efektyvumą. Tyrimo metu nebuvo galima įvertinti daugybės svarbių AMP veiklos rodiklių (pvz., techninio mamogramų kartojimo rodiklio, papildomų mamogramų skaičiaus AMP metu, papildomų kvietimų dažnio, biopsijų dėl piktybinės ir gerybinės patologijos santykio ir kt.), nes mūsų šalyje nėra sukurta AMPP registro, kurio užduotis ir yra kaupti visą svarbią informaciją apie programos vykdymo rodiklius. Kaip minėta, vienintelė informacija, kuri pateikiama VLK, yra dalyvauti programoje pakviestų moterų skaičius bei atliktų ir įvertintų mamogramų skaičius. Sukurti AMPP registrus pradėjus vykdyti organizuotą AMP šalyje yra rekomenduojama daugelio autorių ir tyrėjų, siekiant užtikrinti programos kokybę [98;189].

Kaip vykdymo rodikliai vertinta: patikrintų moterų skaičius ir jų dalis nuo visų 50–69 metų amžiaus moterų, AMP metu nustatytų navikų dažnis.

Atlikus skaičiavimus nustatyta, kad dalyvavimas AMPP Lietuvoje nuolat auga, jis nuo 14 proc. 2006 metais padidėjo iki 24,3 proc. 2017 metais, tačiau šie skaičiai aiškiai atsilieka nuo rekomenduojamo lygio. Naujausiose ES rekomendacijose priimtinas dalyvavimo lygis yra daugiau kaip 70 proc. (siektinas daugiau kaip 75 proc.), o mūsų tyrimas rodo, kad dalyvavimas mūsų šalyje AMPP siekia tik apie pusę rekomenduojamo lygio. AMP metu diagnozuojama tik apie 25 proc. krūties navikų, 50–69 metų amžiaus moterų grupėje. Nors idealiu atveju beveik visi navikai šioje amžiaus grupėje galėtų būti diagnozuoti AMP metu. Šis rodiklis susijęs su mažu dalyvavimu AMPP. Pagrindinė mažo dalyvavimo priežastis yra ta, kad nėra sukurta centralizuotos kvietimo sistemos, o moterys informaciją apie AMP gauna tik iš bendrosios praktikos gydytojų, kai kreipiasi į juos dėl kitų priežasčių. Broeders su bendraautoriais vertino Europoje vykdomų AMPP įvairius rodiklius 1989–2000 metais [279]. Vienas iš svarbiausių ir plačiausiai diskutuotų atradimų buvo tai, kad dalyvavimo AMPP procentas labai priklauso nuo to, ar yra sukurta centralizuota kvietimų dalyvauti AMPP

sistema. Šalyse arba regionuose, kur sukurta centralizuota kvietimų sistema, vidutinis dalyvavimo dažnis buvo 74 proc., palyginti su 33 proc. šalyse ir regionuose, kur centralizuota kvietimų sistema nebuvo sukurta. Neseniai paskelbtoje ES atrankinių patikros programų dėl vėžio vykdymo ataskaitoje nurodyta, kad Lietuvoje yra žemiausias visoje ES dalyvavimo AMPP procentas (2014 metais – 44,9 proc.) ir kad Lietuva yra viena iš trijų šalių, kuriose centralizuotas kvietimas į AMPP vis dar nėra įgyvendintas [280]. Žemas dalyvavimo atrankinėje mamografinės patikros programoje lygis yra pagrindinis galimą jos poveikį ribojantis veiksnys.

Dažniausiai AMPP metu nustatytų navikų skaičius būna didžiausias pradiniuose patikros cikluose [160; 261]. Tačiau pradėjus vykdyti AMPP 2006 metais, buvo mažiausias AMPP nustatytas navikų dažnis. Šį faktą galėjo nulemti labai mažas AMPP dalyvių skaičius (2006 m. patikrinta tik 14 proc. tikslinės populiacijos moterų). Vėlesniais metais šis dažnis pakilo ir didžiausias AMPP nustatytų navikų dažnis buvo 2007 metais – 41,1 atvejo 10 000 patikrintų moterų. Vėlesniais metais galima išvelgti mažėjimo tendenciją. Bendras navikų, nustatytų vykdant AMPP, dažnis buvo 30,2 atvejų 10 000 patikrintų moterų (1297/429473).

## 5.2 Atrankinės mamografinės patikros programos poveikio rodikliai

Pagrindinis AMPP tikslas – mažinti mirtingumą nuo krūties vėžio. Todėl pagrindinis efektyvumo rodiklis – mirtingumo nuo krūties vėžio sumažėjimas įdiegus AMP. Pagrindiniam AMPP tikslui – sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio – pasiekti neišvengiamai reikia laiko. Todėl dažnai kaip alternatyva rekomenduojama ankstyvųjų pakaitinių (angl. *surrogate markers*) rodiklių įvertinimas ir stebėseną, nes jie gali padėti numatyti galutinį AMPP rezultatą [6; 98]. ES rekomendacijose nurodomi šie pakaitiniai AMPP poveikio vertinimo indikatoriai: intervalinių navikų dažnis; krūties vėžio nustatymo dažnis; AMP metu nustatytų navikų stadija; AMP metu nustatytų navikų dalis, kurių dydis mažesnis nei 10 mm; AMP metu nustatytų navikų dalis, kai nustatomos ir metastazės limfmazgiuose [13]. Šio darbo metu kaip pakaitiniai rodikliai buvo apskaičiuota: AMPP metu nustatytų navikų pasiskirstymas pagal stadijas, sergamumo krūties vėžiu pokyčiai iki AMPP vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu duomenys, sergamumo ankstyvųjų ir pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu pokyčiai iki programos vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu, mirtingumo nuo krūties vėžio pokyčiai iki programos vykdymo pradžios ir jos vykdymo metu, įvertintos diagnozuotų piktybinių navikų charakteristikos, dalyvavusių ir

nedalyvavusių patikros programoje moterų grupėse, intervalinių navikų skaičius ir programos jautrumas.

#### Navikų, nustatytų vykdant atrankinę mamografinės patikros programą, pasiskirstymas pagal stadijas

Vienas iš svarbių rodiklių – AMPP vykdymo metu nustatytų navikų stadija. Kadangi AMP efektui svarbu kuo anksčiau nustatyti krūties navikus, tikėtina, kad, jeigu vykdoma AMPP yra efektyvi, sumažės pažengusios stadijos navikų, o ankstyvųjų stadijų navikų skaičius didės [160]. Tai svarbu todėl, kad krūties naviko stadija diagnozės nustatymo metu tiesiogiai turi įtakos išgyvenamumui [196; 197]. Didėjant ankstyvųjų stadijų susirgimų skaičiui galima prognozuoti mirtingumo mažėjimą ateityje.

ES paskelbtose rekomendacijose pabrėžiama, kad, vykdant programą, daugiau kaip 75 proc. aptiktų susirgimų turėtų būti I stadijos [13]. Atlikus AMPP metu diagnozuotų navikų pasiskirstymo pagal stadijas analizę, nustatyta, kad tik 48,7 proc. AMP aptiktų navikų buvo I stadijos. Net 604 atvejai buvo pažengusių stadijų, ir 35 moterys dalyvavo AMP, turėdamos atokių metastazių. Tai rodo, kad dalyvauti AMP siunčiamos moterys su aiškiais krūties vėžio požymiais, kurios po apsilankymo pas šeimos gydytoją turėjo būti nedelsiant siunčiamos diagnostiniam ištyrimui, o ne duotas siuntimas dalyvauti AMPP. Šis nustatytas navikų pasiskirstymas pagal stadijas mažai skyrėsi nuo pasiskirstymo bendrojoje populiacijoje. 2012 metų Lietuvos vėžio registro duomenimis, I stadijos krūties navikai sudarė 31,1 proc., II stadijos – 36,0 proc, III stadijos – 19,5 proc., IV stadijos – 6,9 proc. [2]. Taigi AMPP vykdymo metu tik šiek tiek didesnė dalis navikų aptikta I stadijos ir nežymiai mažesnė II ir III stadijos, palyginti su bendrais populiacijos rodikliais.

#### Sergamumo ir sergamumo ankstyvosiomis ir vėlyvosiomis krūties vėžio stadijomis pokyčiai

Įvairūs tyrimai rodo, kad sergamumas krūties vėžiu per pastaruosius du ar tris dešimtmečius didėjo tiek tais atvejais, kai vykdoma organizuota AMP, tiek kai organizuota AMP nėra įdiegta [115; 204; 281]. Tačiau jis didesnis šalyse ar regionuose, kur buvo įvestas organizuotas patikrinimas dėl krūties vėžio, daugiausia dėl papildomo ankstyvųjų krūties vėžio stadijų nustatymo. Padidėjimo mastas, be konkrečiai šaliai būdingo dažnio, yra tiesiogiai susijęs su AMPP intensyvumu: tikslinės populiacijos moterų dalimi visoje populiacijoje, AMPP įgyvendinimo greičiu, patikros intervalu, programos kokybe ir dalyvavimo AMPP lygiu [282]. Esserman, aprašydama

hipotetinį scenarijų apie sergamumo ir stadijų pokyčius taip pat akcentuoja, kad, pradėjus vykdyti AMPP, jeigu ji vykdoma pagal rekomendacijas, bendras sergamumas turėtų padidėti, vėliau nukristi iki pradinio lygio arba išlikti nedaug didesnis [160]. Fracheboud ir kt. [205] analizavo Nyderlandų krūties vėžio AMP įgyvendinimo 1990–1997 metais poveikį sergamumo krūties vėžiu rodikliams. Tyrejai nustatė, kad programos įgyvendinimas Nyderlanduose sutapo su akivaizdžiu invazinių ir *in situ* krūties vėžio atvejų skaičiaus padidėjimu. Šis padidėjimas buvo didžiausias 50–69 metų amžiaus moterų grupėje (pagrindinė tikslinė populiacija, kviečiama dalyvauti AMPP). Ryškus pagal amžių standartizuoto sergamumo krūties vėžiu padidėjimas, pradėjus vykdyti AMPP, užfiksuotas ir Vokietijoje atliktame tyrime [210]. Lietuvoje sergamumas krūties vėžiu nuo 1998 iki 2012 metų labai padidėjo, tačiau, įdiegus AMPP, statistiškai reikšmingo sergamumo padidėjimo tikslinėje populiacijoje nebuvo nustatyta. Sergamumas didėjo ir kitose amžiaus grupėse.

Kaip jau minėta, kadangi AMPP efektas pasireiškia per ankstyvesnę krūties navikų nustatymą, todėl tikėtina, kad, jeigu vykdoma AMP yra efektyvi, sumažės pažengusios stadijos navikų, o ankstyvųjų stadijų navikų skaičius didės [160].

„Mažų navikų“ vykdam AMPP aptikimo dažnis dažnai laikomas kokybės užtikrinimo priemone. Jei vykdam AMPP labai sumažėja absoliutus diagnozuotų pažengusios stadijos navikų skaičius tarp moterų, dalyvaujančių AMPP, gali itin smarkiai sumažėti ir mirčių nuo krūties vėžio [200; 202]. Todėl pažengusiųjų stadijų krūties navikų skaičiaus sumažėjimas, praėjus keliems metams po AMPP įdiegimo, yra laikomas ankstyvuojų pakaitiniu mirtingumo sumažėjimo rodikliu [193; 200; 202; 203]. Ir dėl šios priežasties navikų stadijų pokyčių skaičiavimas įdiegus šalyje AMPP yra plačiai pripažįstama AMPP stebėsenos priemonė. Didėjant ankstyvųjų stadijų susirgimų skaičiui galima prognozuoti mirtingumo mažėjimą.

Mūsų šalyje visose amžiaus grupėse nustatytas statistiškai reikšmingas sergamumo ankstyvuojų krūties vėžiu didėjimas ir sergamumo pažengusių stadijų krūties vėžiu mažėjimas per visą tyrimo laikotarpį – tiek iki AMPP įdiegimo, tiek jos vykdymo metu. Sergamumas ankstyvųjų stadijų krūties vėžiu reikšmingai didėjo tiek iki AMPP įdiegimo, tiek jos vykdymo metu. Vėlyvųjų stadijų mažėjimas pradėjus vykdyti AMPP nebuvo statistiškai reikšmingas.

Kaip minėta literatūros apžvalgoje, įvairių tyrimų, kurie skyrėsi savo dizainu, navikų stadijų grupavimu, stebėjimo trukme ir naudojamais statistiniais metodais, duomenys yra priešaringi. Kai kuriuose šių tyrimų

aiškiai įrodytas AMPP įdiegimo ir krūties vėžio stadijų sumažėjimo ryšys [133; 204–210]. Kituose tyrimuose stadijų sumažėjimo nebuvo arba jis buvo nereikšmingas [211–216].

Šiame darbe nustatyta, kad sergamumas I stadijos krūties vėžiu tikslinėje populiacijoje tyrimo laikotarpiu (1998–2012 m.) padidėjo. Sergamumas didėjo tiek iki AMPP vykdymo pradžios, tiek pradėjus vykdyti atrankinę patikrą. Panaši tendencija matoma ir vyresnio amžiaus grupėje (>70 m.), kuri tik iš dalies veikiama AMPP. Taip pat nustatyta, kad AMPPP vykdymo laikotarpiu statistiškai reikšmingai padidėjo sergamumas I stadijos krūties vėžiu moterų, jaunesnių nei 50 metų amžiaus grupėje.

Šio darbo metu, tikslinėje populiacijoje pradėjus vykdyti AMPP, statistiškai reikšmingų sergamumo pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu nebuvo nustatyta. Šie rezultatai atitinka kitų tyrimų duomenis, kai pažengusiųjų stadijų krūties vėžio sumažėjimo nebuvo nustatyta [211–216; 283]

Analizuojant turimus duomenis nustatyti teigiami sergamumo krūties vėžiu pokyčiai Lietuvoje nuo 1998 iki 2012 metų. Sergamumas ankstyvųjų stadijų krūties vėžiu padidėjo, o sergamumas pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu sumažėjo. Pokyčių buvo matoma tiek iki AMPP vykdymo pradžios, tiek ir jos vykdymo metu visose amžiaus grupėse: tose, kurios buvo veikiamos AMPP, ir tose, kurios nebuvo veikiamos. Tai iš esmės rodo gerėjančią onkologinę situaciją mūsų šalyje.

Jei AMPP veikia taip, kaip numatyta, pažengusiųjų stadijų sumažėjimas (mažesniu lygiu) taip pat būtų pastebėtas vyresnių nei 70 metų moterų, nes daugelis AMPP metu nustatytų vėžio atvejų bus tie, kurie nesant AMPP būtų buvę diagnozuoti moterims sulaukus 70 metų ir daugiau. Tačiau, pradėjus vykdyti AMPP, sergamumo pažengusiųjų stadijų krūties vėžiu sumažėjimas šioje amžiaus grupėje nebuvo statistiškai reikšmingas.

Teigiami stadijų pasiskirstymo pokyčiai gali būti siejami su pastebimais pokyčiais Lietuvoje per pastaruosius du dešimtmečius. Buvo dedama didelių pastangų padidinti žinomumą apie krūties vėžį ir moterų sąmoningumą. Nuolat buvo organizuojamos įvairios akcijos, jų metu moterys supažindinamos su galimais krūties vėžio požymiais ir simptomais, raginamos pastebėjus pokyčių kreiptis į gydytojus, dalyvauti AMPP. Be to, buvo įsigyta pažangesnė vaizdinimo įranga. Šalyje tapo prieinama skaitmeninė mamografija, krūties MRT ir rentgenu kontroliuojama stereotaksinė biopsija. Tačiau atlikta analizė neleidžia atskirti galimo AMPP poveikio nuo padidėjusio žinomumo apie krūties vėžį ir geresnių diagnostikos galimybių.

Sergamumo ankstyvosiomis ir vėlyvosiomis krūties vėžio stadijomis pokyčiai laiko atžvilgiu pradėjus vykdyti AMPP yra patrauklus ir paprastas

būdas įvertinti vykdomą bendrosios populiacijos AMP. Šis faktas lėmė, kad tokių tyrimų atlikta daug įvairiose šalyse. Tačiau tokie tendencijų tyrimai turi keletą apribojimų, kurie gali turėti įtakos rezultatams. Pirmiausia sergamumo rodikliams gali turėti įtakos rizikos veiksnių paplitimo skirtumai populiacijose (nutukimas, reprodukciniai veiksniai, PHT ir kt.). Be to, rezultatus gali paveikti oportunistinės patikros mastas prieš įdiegiant organizuotą AMP ir jau vykdomos AMPP veiklos rodikliai.

Pagrindiniai šios tyrimo dalies apribojimai: ribotas stebėjimo laikotarpis po AMPP įdiegimo; mažas dalyvavimo AMPP dažnis; oportunistinis patikrinimas prieš įvedant organizuotą AMP.

Ribotas stebėjimo laikotarpis po AMPP įdiegimo galėjo turėti įtakos rezultatams, nes pradinio patikrinimo metu bus aptikta daugiau pažengusių vėžio atvejų, nes iki tol nebuvo organizuotos AMP, kad būtų galima juos aptikti. Analizuojant 50–69 metų moterų sergamumo ir stadijų pasiskirstymo duomenis 2006–2012 metais šie duomenys apima daugiau pradinių patikrinimų nei vėlesnės patikros, taigi, vargu galima tikėtis didesnio pažengusių stadijų sumažėjimo. Analizei buvo pasirinktas laikotarpis iki 2012 metų, nes vėlesnių metų Vėžio registro duomenys apie susirgimų skaičių ir stadijas nėra pilni. Žemas dalyvavimo AMPP lygis yra pagrindinis galimą AMPP poveikį ribojantis veiksnys. Pirmame etape (2005–2007 m.) jis siekė 18 proc. tikslinės populiacijos, o penktame etape tik 44,9 proc. Tai neatitinka ES rekomendacijose nurodomų reikalavimų, o esant žemesniam nei 75 proc. dalyvių skaičiui, vargiai galima tikėtis AMPP poveikio. Šiame etape nustatyti sergamumo ir stadijų pasiskirstymo pokyčiai gali būti nulemti AMPP įgyvendinimo sunkumų, dėl mažo dalyvavimo, negu rodyti pačios AMPP nenaudingumą.

### Mirtingumo pokyčiai

Siekiant įvertinti AMP įtaką mirtingumui nuo krūties vėžio vienas paprasčiausių ir patraukliausių metodų yra mirtingumo nuo krūties vėžio tendencijų įvertinimas. Tokiuose tyrimuose vertinamas mirtingumo kitimas populiacijoje įdiegus AMP. Siekiant atlikti palyginimus, vertinamas mirtingumas nuo krūties vėžio iki AMP įdiegimo ir ją įdiegus bei tendencijos amžiaus grupėse, kurios buvo arba nebuvo paveiktos atrankinės patikros.

Tiriamuoju laikotarpiu (1998–2017 m.) mirtingumas nuo krūties vėžio Lietuvoje mažėjo po -1,1 proc. kasmet. Pritaikius segmentinės regresijos modelį reikšmingų mirtingumo tendencijos pokyčių nenustatyta. Mirtingumas mažėjo tiek iki AMPP įdiegimo, tiek jos vykdymo metu. Taigi AMPP įtakos mirtingumui mažėti nenustatyta. Mirtingumas mažėjo tiek



tikslinės populiacijos, kuri yra veikiamą AMPP, tiek jaunesnių nei 50 metų moterų, kurios atrankoje nedalyvauja. Šios grupės moterų mirtingumo mažėjimas buvo netgi didesnis (-2,6 proc. kasmet). Vyresnių nei 70 metų amžiaus moterų grupėje mirtingumo mažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas, nors šios moterys yra netiesiogiai veikiamos AMPP (nustatčius ankstyvosios stadijos naviką iki 70 metų ir sėkmingai jį gydžius, turėtų mažėti mirtingumas ir šioje amžiaus grupėje).

Detalūs lyginamieji mirtingumo tendencijų tyrimai atlikti Ispanijoje, Italijoje, Nyderlanduose, Danijoje ir Švedijoje [117–119; 121–123]. Vienuose šių tyrimų nustatytas reikšmingas mirtingumo sumažėjimas pradėjus vykdyti AMPP, kituose tokio mažėjimo neužfiksuota arba mirtingumas mažėjo nepriklausomai nuo AMPP įdiegimo. Kai kurie autoriai nustatė mirtingumo mažėjimą tik tikslinėje populiacijoje, kitų autorių duomenimis, mirtingumo mažėjimas buvo ir amžiaus grupėse, kurios AMPP nedalyvauja. Moss su kolegomis, atlikę mirtingumo pokyčių tyrimų apžvalgą, priėjo prie išvados, kad pokyčių tendencijos tyrimuose nustatytas procentinis mirtingumo mažėjimas nuo 1 proc. iki 9 proc. kasmet per 10–12 metų laikotarpį, neatsižvelgiant į tai, ar pasirinktas pakankamas stebėjimo laikotarpis [127]. Vertinant AMPP įtaką mirtingumui, dažniausiai pirmiausia vertinamos mirtingumo tendencijos laikui bėgant. Tačiau svarbu pabrėžti, kad prireikia nemažai laiko, kol iš bendrų statistinių rodiklių išryškėja vykdomos bendros populiacijos AMP įtaka mirtingumui sumažėti. Taip pat paminėtina, kad šio tipo tyrimuose rezultatus gali lemti keletas veiksnių. Populiaciniai mirtingumo duomenys apima ir mirtis dėl krūties vėžio tų moterų, kurioms krūties vėžys diagnozuotas iki AMP įdiegimo, o tai sumažina bet kokią nustatytą AMP efektą mirtingumui sumažėti. Daugelyje tyrimų į skaičiavimus įtraukiamas periodas iš karto po AMP įdiegimo, tai taip pat gali sumažinti tikėtiną AMP efektą. Taip pat visada sunku tiksliai apskaičiuoti, kiek įtakos mirtingumui sumažėti turi kiti nei AMP veiksniai. Oportunistinė patikra dėl krūties vėžio prieš įdiegiant organizuotą AMP taip pat sumažins AMP įtaką mirtingumo pokyčiams [128]. Kadangi vyksta ir daug teigiamų pokyčių krūties vėžio gydymo srityje, šiuos mirtingumo tendencijų tyrimų rezultatus taip pat darosi sunkiau interpretuoti. Vertinant tokių tyrimų rezultatus svarbu žinoti ir mirtingumo rodiklius iki AMP įdiegimo, nes mirtingumas labiau sumažėja yra tose šalyse, kur buvo didesni pradiniai mirtingumo rodikliai [127].

Lietuvoje mirtingumo mažėjimą galima sieti su diagnostikos tobulėjimu (per tiriamąjį laikotarpį Lietuvoje įsigyta naujos radiologinės technikos, nuolat vyksta radiologų tobulinimo kursai) ir su naujomis gydymo galimybėmis (per tiriamąjį laikotarpį Lietuvoje atsirado naujų hormonų

terapijos, chemoterapijos ir biologinės terapijos preparatų, kurie visame pasaulyje labai pagerino susirgusiųjų krūties vėžiu gydymo rezultatus). Tai, kad Lietuvoje pradėta vykdyti AMPP neturėjo įtakos mirtingumui mažėti, gali lemti ir mažas dalyvių skaičius bei per mažas ankstyvų stadijų navikų, nustatomų AMPP metu, skaičius, taip pat kad nėra bendros sistemos, kuri užtikrintų kuo skubesnę ir efektyvesnę moterų, kurioms AMPP metu diagnozuoti krūties navikai, gydymą.

#### Krūties navikų patologiinių charakteristikų skirtumai atrankinėje mamografinėje patikroje dalyvavusių ir nedalyvavusių moterų grupėse

Randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose buvo nustatyta AMP įtaka mirtingumui nuo krūties vėžio sumažėti, navikų, nustatytų moterims, dalyvavusioms arba pakviestoms dalyvauti AMP, skirtumai nuo navikų, nustatytų kontrolinėje grupėje, ir leido sukurti pakaitinius rodiklius, pagal kuriuos būtų galima prognozuoti mirtingumo mažėjimą [97]. Prognostiniai krūties vėžio rodikliai gerai žinomi ir plačiai išnagrinėti. Daugiausia įtakos turi naviko stadija diagnozės metu, naviko dydis, metastazių sritiniuose limfmazgiuose buvimas, naviko diferenciacijos laipsnis, histologinis tipas, estrogenų ir HER2 receptorių būklė [284]. Kadangi AMP tikslas nustatyti naviką anksti, kol jis dar nesukėlė simptomų, tai AMP labiausiai ir turi įtakos naviko stadijai (naviko dydžiui ir pažeistų limfmazgių skaičiui). Atlikta nemažai tyrimų, kai vertinti navikų, kurie nustatyti AMP metu, ir navikų, diagnozuotų moterims, kurios kreipiasi dėl atsiradusių krūties vėžio požymių ar simptomų, skirtumai. Cortesi su bendraautorais atliko Modenos provincijoje vykdomos AMP vertinimą [285]. Jie nustatė, kad navikai, rasti vykdant AMP, buvo mažesni, dažniau be metastazių limfmazgiuose, geriau diferencijuoti, mažesnio proliferacinio aktyvumo ir dažniau estrogenų receptoriams teigiami. Panašių rezultatų gauta ir Chiarelli atlikto tyrimo metu, ir patvirtinta, kad navikai, nustatyti vykdant AMPP, būna ankstyvesnių stadijų ir jiems būdingi geresni prognostiniai rodikliai [286].

Šio darbo metu nustatyta, kad moterims, kurios kada nors dalyvavo AMP, diagnozuoti navikai buvo mažesni, rečiau nustatytos metastazės limfmazgiuose, navikai buvo geriau diferencijuoti ir nustatyti ankstyvesnių stadijų, nei diagnozuoti moterims, kurios niekada nebuvo dalyvavusios AMP. Šis faktas įrodo, kad AMP metu galima diagnozuoti navikus anksčiau su geresniais prognostiniais rodikliais, tai rodo tinkamą radiologų darbo kokybę.

## Intervaliniai navikai ir atrankinės mamografinės patikros programos jautrumas

Vienas labai svarbių AMPP vertinimo kriterijų yra patikros jautrumas. Didelis patikros jautrumas yra būtina sąlyga pagrindiniam patikros tikslui pasiekti – sumažinti mirtingumą nuo krūties vėžio, nustatant ankstyvus pakitimus. Tai reiškia, kad tikrinantis pagal AMPP neturi būti daug intervalinių navikų. Intervaliniai navikai yra neišvengiami vykdant AMPP, bet turi būti siekiama kuo mažesnio jų skaičiaus. Kadangi intervalinių navikų skaičius rodo AMPP jautrumą, o moterims, dalyvaujančioms AMPP, intervaliniai navikai yra nepageidaujamas poveikis, intervalinių krūties navikų stebėseną yra reguliariai vykdoma daugelyje patikros programų ir griežtai rekomenduojama pagal ES gaires [13; 287]. Stebėsenai būtina, kad intervalinių navikų atvejai būtų identifikuojami, surenkama informacija apie kiekvieną konkretų atvejį ir išnagrinėjamos galimos priežastys.

Yra duomenų, kad moterų, reguliariai dalyvaujančių patikros programoje, apie 28–33 proc. navikų būna intervaliniai. Tornberg su bendraautoriais, atlikę jungtinę 6 Europos valstybių atrankinės mamografinės patikros programų analizę, apskaičiavo, kad intervalinių navikų skaičius 10 000 patikrintų 50–69 metų moterų, kurioms patikra atlikta kas 24 mėn., buvo nuo 8,4 iki 21,3 proc. [260]. Intervalinių navikų dažnis skaičiuotas pagal ES rekomendacijas, kur proporcinis intervalinių navikų dažnis = intervalinių navikų dažnis/tikėtinas bazinis sergamumas nesant atrankinės patikros.

Šiame tyrime apskaičiuotas intervalinių navikų dažnis buvo nuo 0,26 iki 0,67. Tyrėjai iš Danijos [261] yra pasiūlę paprastesnę intervalinių navikų santykio skaičiavimo formulę: intervalinių navikų santykinis dažnis = intervaliniai navikai / (intervaliniai navikai + patikros metu nustatyti navikai). Šie tyrėjai taip pat atliko ir minėto Tornberg tyrimo rezultatų perskaičiavimą pagal savo metodiką. Perskaičiuotas intervalinių navikų santykinis dažnis buvo 0,22–0,37.

Atlikus skaičiavimus pagal šią formulę Lietuvoje vykdant AMPP nustatytas intervalinių navikų santykinis dažnis yra 0,25. Šis dažnis, palyginti su kitų šalių duomenimis, yra nedidelis. Tai, kad pradinuose AMP cikluose aptinkamų navikų skaičius yra didesnis nei vėlesniais ciklais, lemia, kad pradinuose AMP cikluose intervalinių navikų santykinis dažnis bus mažesnis nei vėlesniais ciklais. Intervalinių navikų santykinis dažnis svyravo nuo 0,23 iki 0,33. Intervalinių navikų skaičius 10 000 patikrintų moterų buvo nuo 8,24 iki 14,46.

Keli tyrėjai pabrėžia, kad įvairūs metodiniai ir analitiniai skirtumai gali turėti reikšmingą įtaką intervalinių navikų dažniui ir kitų intervalinių

navikų epidemiologinių rodiklių vertinimams [217; 264; 288], o tai apsunkina intervalinių navikų palyginimus tarp atskirų šalių. Palyginti intervalinių navikų dažnį skirtingose šalyse gali būti sunku dėl daugelio priežasčių. Gali skirtis intervalinių navikų apibrėžimas (ar skaičiuojami tik invazyvios karcinomos atvejai ar ir *in situ* karcinoma), skaičiavimo metodika (ar skaičiuojami visi intervaliniai navikai ar klaidingai neigiami atvejai atmetami), bazinis sergamumas krūties vėžiu konkrečioje šalyje, AMPP vykdymo rodikliai (papildomų kvietimų dažnis, dviejų kryptių mamogramos, dviejų ar vieno radiologo vertinimas).

Darbo metu nustatytas nedidelis intervalinių navikų skaičius gali rodyti aukštą radiologų darbo kokybę, tačiau gali būti susijęs ir su dideliu kvietimų atlikti papildomų tyrimų skaičiumi vykdant AMPP Lietuvoje. Kvietimai atlikti papildomus tyrimus neaiškiais atvejais sumažina intervalinių navikų dažnį, tačiau gali būti susiję su hiperdiagnostika, nereikalingais tyrimais, apkrauna radiologus, didina programos kaštus. Tyrimo metu nebuvo galima įvertinti daugybės svarbių AMP veiklos rodiklių (pvz., techninio mamogramų kartojimo rodiklio, papildomų mamogramų skaičiaus AMP metu, papildomų kvietimų dažnio, biopsijų dėl piktybinės ir gerybinės patologijos santykio ir kt.), nes, kaip minėta, mūsų šalyje nėra sukurta AMPP registro, o jo užduotis ir yra kaupti visą svarbią informaciją apie programos vykdymo rodiklius. Tik įvertinus šiuos rodiklius būtų galima visavertiškai įvertinti ir intervalinių navikų dažnį bei palyginti su kitų šalių rodikliais.

Kalbant apie priežastis, kurias lemia moters organizmo savybės, literatūroje dažniausiai nurodoma, kad didesnę intervalinių navikų dažnį gali lemti jaunas moters amžius, būklė iki menopauzės, mažesnis kūno masės indeksas, hormonų terapija ir didesnis krūties audinio tankumas [221; 222]. Svarbiausias intervalinių navikų dažnį lemiantis veiksnys yra krūties audinio tankumas, nustatomas atlikus mamogramą. Tačiau visi minėti veiksniai yra labai glaudžiai susiję. Moterims, kurių krūties audinio tankumas yra labai didelis, yra šešis kartus didesnė intervalinių navikų rizika, neatsižvelgiant į amžių, KMI, menopauzės būseną arba PHT naudojimą [229]. Jaunesnėms moterims yra būdingas tankesnis krūties audinys nei vyresnio amžiaus moterims, o tai yra svarbiausia priežastis, kodėl intervaliniai navikai yra labiau paplitę tarp jaunesnių moterų [233]. Didesnis programos jautrumas didėjant amžiui, neatsižvelgiant į vėžio histologinį potipį, buvo nustatytas įvairių tyrėjų, kurie atliko AMPP vertinimus [260; 289]. Tyrimų, nagrinėjusių intervalinių navikų dažnį bei ryšį su histologiniu vėžio potipiu, nėra daug [211; 212; 232; 241]. Keletoje šalių vykdytų AMP programų vertinimų

duomenimis, lobulinių krūties navikų atvejais AMPP jautrumas buvo mažiausias.

Šio darbo metu buvo nustatyta, kad didžiausias programos jautrumas (75,8 proc.) buvo vyriausių dalyvių grupėje (65–69 metų amžiaus) ir toms, kurioms nustatytas duktalinis vėžio tipas (77,0 proc.). Gauti duomenys yra labai panašūs į vokiečių tyrimo [232], kuriame nustatyta, kad AMPP jautrumas nuosekliai didėjo su amžiumi ir buvo didžiausias tarp vyriausių AMPP dalyvių su nelobuline vėžio histologija, duomenis. Tarp jaunų dalyvių, ypač tų, kurioms nustatyta lobulinis vėžio tipas, programos jautrumas buvo kur kas mažesnis.

Bendras programos jautrumas Lietuvoje yra panašus į kitų šalių, kur vidutinis jautrumas yra apie 75 proc. Skirtingose šalyse nustatytas AMPP jautrumas turi gana plačias ribas. Trylikos skirtingų tyrimų apžvalgoje AMPP jautrumo diapazonas buvo 68–92 proc. [252]. Vokietijoje nustatytas vidutinis AMPP jautrumas buvo 78,2 proc. ir padidėjo nuo 72,1 proc. 50–54 metų amžiaus grupėje iki 82,4 proc. 65–69 metų amžiaus grupėje ( $p < 0,0001$ ) [232]. Išanalizavus Europos šešių šalių AMPP duomenis, vidutinis programos jautrumas buvo 72 proc. [260].

Kai kurie paskelbti tyrimai parodė, kad intervaliniams navikams ir AMPPP metu nustatytiems navikams būdingos skirtingos klinikopatologinės savybės. Intervaliniai krūties navikai dažniau nustatomi didesnio dydžio, dažniau su metastazėmis limfmazgiuose, jie dažniau būna blogai diferencijuoti su neigiamais hormonų receptoriais, jiems būdinga blogesnė prognozė [241; 242; 265–267].

Tačiau intervaliniai navikai yra heterogeninė navikų grupė ir vertinant skirtumus turi būti atsižvelgta į pagrindines intervalinių navikų grupes: tikrieji intervaliniai navikai ir klaidingai neigiami. Blogiausi prognostiniai rodikliai dažniausiai nustatyti tikrųjų intervalinių navikų atvejais [267; 270; 290].

Atlikus skaičiavimus nustatyta, kad intervaliniai navikai buvo didesni, dažniau su metastazėmis limfmazgiuose, dažniau lobulinio tipo, tačiau reikšmingų skirtumų nepavyko rasti. Yra atlikta keletas tyrimų, kuriuose intervalinių navikų atvejai buvo peržiūrėti radiologų, jie suklasifikuoti į pagrindines kategorijas ir nustatytas kiekvienos kategorijos intervalinių navikų dažnis, ieškota galimų priežasčių bei biologinių ir prognostinių skirtumų [287]. Šio tyrimo metu atlikti tokios analizės nebuvo galimybės, nes nėra sukurta AMPP registro, mamografiniai vaizdai nėra saugomi viename archyve ir nėra galimybės peržiūrėti mamogramų, atliktų pagal AMPP, ir palyginti jų su diagnostinėmis mamogramomis. Toks intervalinių navikų suskirstymas į kategorijas pagal tai, ar jie buvo matomi pagal AMPP atliktose

mamogramose ir juos galima priskirti prie radiologo darbo klaidų, ar jie nebuvo matomi ir navikas susiformavo arba tapo matomas laikotarpiu tarp planuotų patikrų, leistų įvertinti radiologų darbo kokybę. Deja, Lietuvoje intervaliniai krūtų navikai – vienas iš svarbiausių rodiklių, leidžiančių įvertinti atrankinės mamografinės patikros programos jautrumą, o kartu jos organizavimo ir radiologų darbo kokybę, nėra skaičiuojami ir vertinami, nors pagal ES rekomendacijas tai yra būtinas AMPP vertinimo kriterijus [13].

Ieškant priežasčių, kodėl nebuvo jokio skirtumo tarp AMPP metu nustatytų ir intervalinių navikų, reikia pabrėžti AMPP metu nustatytų navikų charakteristikas: tik 48 proc. navikų nustatyti pirmos stadijos, dalyvauti AMPP dažnai siunčiamos akivaizdžių krūties vėžio požymių turinčios moterys. Problemos, susijusios su programos įgyvendinimu Lietuvoje, galėjo lemti, kad nebuvo nustatyta jokių skirtumų tarp AMPP metu diagnozuotų ir intervalinių navikų.

### 5.3 Atrankinės mamografinės patikros organizavimas ir vykdymas specializuotame centre

Mamogramos atlikimas ir vertinimas – vieni iš svarbiausių AMPP dėmenų. NVI šioje programoje dalyvauja kaip mamogramų atlikimo ir vertinimo centras. Paslaugos pradėtos teikti nuo 2005 metų – iš karto paskelbus ministro įsakymą. Nuo pat programos vykdymo pradžios NVI, kaip rodo TLK ataskaitos, pirmauja visoje Lietuvoje pagal mamogramų atlikimo ir vertinimo skaičių vykdant AMPP. NVI atliekama ir įvertinama beveik 9 proc. visų Lietuvoje pagal programą atliekamų mamogramų, todėl tikėtina, kad NVI sukauptų duomenų analizė ir rezultatai gerai atspindi visos Lietuvos situaciją.

Gauti rezultatai leidžia abejoti, ar AMPP Lietuvoje naudojama pagal paskirtį. Yra atvejų, kai moterys, turinčios anksčiau diagnozuotą krūties naviką, buvo siunčiamos tirtis pagal AMPP. Dažniausia to priežastis yra ilga vizito pas gydytoją onkologą laukimo trukmė, o mamogramos pagal programą moterims atliekamos labai greitai.

Navikų, nustatytų vykdant AMPP, pasiskirstymas pagal stadiją taip pat leidžia manyti, kad programa naudojama ne pagal paskirtį. ES rekomendacijose nurodoma, kad 75 proc. navikų turėtų būti nustatoma I stadijos. NVI atliktas tyrimas rodo, kad I stadijos aptikta tik 49 proc. navikų. NVI vykdant AMPP nustatytas navikų pasiskirstymas pagal stadijas mažai skyrėsi nuo pasiskirstymo bendrojoje populiacijoje. 2012 metų Lietuvos vėžio registro duomenimis, I stadijos krūties navikai sudarė 31,1 proc., II stadijos – 36,0 proc., III stadijos – 19,5 proc., IV stadijos – 6,9 proc. [2]. Šie duomenys

labai panašūs į duomenis, gautus analizuojant navikų, nustatytų vykdant AMPP, pasiskirstymą pagal stadijas visoje Lietuvoje. Taigi AMPP vykdymo NVI metu tik šiek tiek didesnė dalis navikų aptikta I–II stadijos, palyginti su bendrais populiacijos rodikliais. Net 19 proc. navikų, kurie aptikti atlikus mamogramą pagal AMPP, nustatyti pažengusios stadijos (III–IV stadijos). Tai yra tie atvejai, kai pokyčiai yra akivaizdžiai matomi arba užčiuopiami ir pati moteris turi skundų. Nagrinėjant šių moterų ambulatorines korteles buvo nustatyta, kad dažnai pagal AMPP tikrintis siunčiamos moterys, turinčios aiškiai užčiuopiamą naviką ar kitų krūties vėžio požymių: krūties deformaciją, išopėjimą, kraujingų išskyrų. Tokios moterys po pirminės šeimos gydytojo apžiūros turėtų iškart pakliūti pas krūtų ligų specialistą, nes pakitimai akivaizdūs. Anksčiau NVI atlikto tyrimo metu vertinant NVI vykdomą AMP, buvo išanalizuoti pakviestų pagal programą dėl galbūt piktybinių ir piktybinių pokyčių mamogramose moterų duomenys 2006–2011 metais [291]. Minimo tyrimo metu buvo konstatuota, kad į programą buvo siųstos moterys, turinčios išopėjusius navikus, akivaizdžiai matomus ar krūtį deformuojančius navikus. 1 proc. sudarė T3 navikai ir 1 proc. T4b navikai, kurie turėjo būti iš karto nustatyti po pirminės šeimos gydytojo apžiūros, o pacientės atsiųstos konsultuoti onkologui. Buvo operuoti net 8 cm augliai arba krūties odą infiltravę kraujuojantys navikai. Net 35 proc. atvejų nustatytos metastazės pažasties limfmazgiuose.

Analizuojant mamogramų vertinimą pagal BIRADS sistemą, nustatyta, kad radiologų atliktas atrankinių mamogramų vertinimas pagal BIRADS atitinka literatūroje nurodomus dažnius [292]. Šiek tiek skiriasi navikų diagnozavimo dažnis nustačius BIRADS 5 kategoriją. Literatūroje nurodoma, kad, įvertinus mamogramoje matomus pokyčius kaip BIRADS 5 kategorijos, krūties vėžio nustatymo dažnis 95 proc. [293; 294]. Mūsų tyrimo metu dažnis buvo 86 proc. Tačiau mažesnis dažnis gali būti paaiškintas. Analizuojant duomenis buvo pastebėta, kad kasmet 1 ar 2 moterys neatvyksta papildomiems tyrimams, nors visos moterys, nustačius joms piktybinius pakitimus mamogramoje, kviečiamos atvykti atlikti papildomų tyrimų diagnozei patvirtinti. Vėliau šios moterys dėl atsiradusių akivaizdžių krūties vėžio simptomų kreipiasi į onkologus savarankiškai, tačiau praėjus ilgesniam laikui. Jei naviko diagnozė patvirtinama praėjus daugiau kaip 24 mėn. po mamogramos pagal AMPP atlikimo, toks navikas lieka nepatvirtintas AMPP metu. Įvertinimas BIRADS 5 informacinėje sistemoje lieka, bet naviko diagnozė laikoma nepatvirtinta.

Atlikus intervalinių navikų analizę NVI tiriamuoju laikotarpiu, nustatyti 105 intervalinio invazinio krūties vėžio atvejai. Pagal tyrėjų iš

Danijos pasiūlytą formulę nustatytas intervalinių navikų santykinis dažnis siekia 0,19. Šis dažnis, palyginti su kitų šalių duomenimis, yra nedidelis [261]. Tai gali rodyti aukštą NVI radiologų darbo kokybę, tačiau gali būti susiję ir su dideliu kvietimų dėl papildomų tyrimų skaičiumi vykdant AMPP Nacionaliniame vėžio institute. Kvietimai atlikti papildomus tyrimus neaiškiais atvejais sumažina intervalinių navikų dažnį, tačiau gali būti susiję su hiperdiagnostika, nereikalingais tyrimais, apkrauna radiologus, didina programos kaštus. Kaip buvo minėta, ne mažiau svarbus ir intervalinių navikų suskirstymas į kategorijas pagal tai, ar jie buvo matomi pagal AMPP atliktose mamogramose ir juos galima priskirti prie radiologo darbo klaidų, ar jų nebuvo matoma ir navikas susiformavo arba tapo matomas laikotarpiu tarp planuotų patikrų. Toks skirstymas leistų įvertinti radiologų darbo kokybę. Deja, kadangi NVI, kaip ir visoje Lietuvoje, nėra kaupiami pagal programą atliktų mamogramų vaizdai, radiologai neturėjo galimybės peržiūrėti ankstesnių mamogramų, suklasifikuoti navikų į tikruosius intervalinius ir klaidingai neigiamus. Taigi liko neįvertinta radiologų darbo kokybė ir neatlikta detalesnė analizė, kodėl nebuvo nustatyta intervalinių navikų skaičiaus ir krūties audinio tankumo ryšio. Turime neužmiršti, kad dauguma autorių kaip vieną iš svarbiausių mamografinio tyrimo jautrumą ribojančių veiksnių nurodo didelį krūties audinio tankumą, o tai tiesiogiai susiję su intervalinių navikų dažniu [87; 223; 225; 226].



## IŠVADOS

1. Atrankinėje mamografinės patikros programoje Lietuvoje dalyvauja tik apie pusę rekomenduojamo dalyvauti moterų skaičiaus. Krūties navikai, nustatyti vykdant atrankinę mamografinę patikrą, sudaro tik 25 proc. visų krūties navikų, diagnozuotų 50–69 metų amžiaus moterims, o I stadijos krūties navikai sudaro tik 49 proc. visų nustatytų navikų.
2. Lietuvoje sergamumas krūties vėžiu didėja, o mirtingumas nuo šios ligos mažėja nežymiai. Didėja, diagnozuotų ankstyvų stadijų krūties navikų skaičius ir mažėja nustatytų vėlyvų stadijų navikų, tačiau atrankinės mamografinės patikros programos įtaka šiems pokyčiams nebuvo nustatyta. Tiriamuoju laikotarpiu nustatyti pokyčiai gali atspindėti didesnio žinomumo apie krūties vėžį, diagnostikos tobulėjimo ir didesnių efektyvaus gydymo galimybių įtaką.
3. Moterims, kada nors dalyvavusioms atrankinėje mamografinės patikros programoje, diagnozuoti navikai buvo mažesni, geriau diferencijuoti, ankstyvesnių stadijų, rečiau su metastazėmis limfmazgiuose.
4. Intervalinių navikų santykinis dažnis Lietuvoje 2006–2012 metais buvo 0,25. Šis dažnis iš esmės nesiskiria nuo kitų šalių publikuotų duomenų.
5. Bendras Lietuvoje vykdomos atrankinės mamografinės patikros programos jautrumas siekia 75 proc. ir yra panašus kaip ir kitose Europos šalyse. Didžiausias atrankinės mamografinės patikros programos jautrumas buvo tarp vyriausių programos dalyvių ir esant duktalinei naviko histologijai.

## PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Būtina sukurti centralizuotą kvietimų dalyvauti atrankinėje mamografinės patikros programoje sistemą. Tai leistų gerokai padidinti dalyvaujančių programoje moterų skaičių, kartu tikėtis didesnio sergamumo ankstyvųjų stadijų krūties vėžiu ir mažesnio mirtingumo nuo krūties vėžio.
2. Turi būti atliekama nuolatinė atrankinės mamografinės patikros programos vykdymo stebėseną ir vertinimas. Šiam uždaviniui įgyvendinti būtina sukurti atrankinės mamografinės patikros programos informacinę sistemą, kurioje būtų kaupiami duomenys apie programos eigą ir vykdymą, o vėliau atliekama sukauptų duomenų analizė.
3. Turi būti atliekama nuolatinė atrankinės mamografinės patikros programos poveikio stebėseną ir vertinimas. Šio uždavinio įgyvendinimui būtina sukurti atrankinės mamografinės patikros programos poveikio rodiklių stebėsenos sistemą, kuri leistų įvertinti sergamumo, stadijų pasiskirstymo, mirtingumo, intervalinių navikų ir programos jautrumo pokyčius.
4. Tiek duomenų kaupimas, tiek analizė turėtų būti vykdoma nuolatos. Atsižvelgiant į gautus rezultatus, programa turi būti koreguojama ir tobulinama.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012 [December 9, 2012]; Internetinė prieiga: <http://globocan.iarc.fr>
2. Vėžys Lietuvoje 2012 m. Internetinė prieiga: <http://www.nvi.lt/index.php?1014526156>
3. EUCAN 2012. Internetinė prieiga: <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2>
4. Greif JM. Mammographic screening for breast cancer: An invited review of the benefits and costs. *Breast*. 2010; 19(4):268–72.
5. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997; 27–30.
6. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson Sg, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013; 108(11):2205–40.
7. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD001877.
8. Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, Lynge S. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*. 2012; 19 Suppl 1:33–41.
9. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *Med Screen* 2012; 19 Suppl 1:14–25.
10. Gabe R, Duff y SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*. 2005; 16 Suppl 2:ii153–62.
11. van Schoor G, Moss SM, Otten JDM, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer*. 2011; 104(6):910–4.
12. Day NE, Williams DR, Khaw KT. Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system. *Br J Cancer*. 1989; 59(6):954–8.
13. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toörnberg S, Holland R, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in breast cancer

- screening and diagnosis. 4th edn. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2006.
14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review 1975–2012 Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015 [updated based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015, January 6, 2016]; Internetinè prieiga: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/).
  15. Youlten DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer Biol Med*. 2014; 11(2):101–15.
  16. Song QK, Li J, Huang R, Fan JH, Zheng RS, Zhang BN, et al. Age of diagnosis of breast cancer in China: almost 10 years earlier than in the United States and the European Union. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(22):10021–5.
  17. Tao Z, Sgi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology et etiology. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 72(2):333–8.
  18. McCormack VA, Boffetta P. Today’s lifestyles, tomorrow’s cancers: Trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Oncol*. 2011; 22(11):2349–57.
  19. Stewart EW, Wild CP. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
  20. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356(16):1670–4.
  21. Cronin KA, Ravdin PM, Edwards BK. Sustained lower rates of breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117(1):223–4.
  22. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99:1152–61.
  23. Breen N, Cronin KA, Meissner HI, Taplin SH, Tangka FK, Tiro JA, McNeel TS. Reported drop in mammography: is this cause for concern? *Cancer* 2007; 109(12):2405–9.
  24. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res*. 2007; 9(3):R28.

25. Pelucchi C, Levi F, La Vecchia C. The rise and fall in menopausal hormone therapy and breast cancer incidence. *Breast*. 2010; 19:198–201.
26. Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer*. 2009; 45:1649–53.
27. Seradour B, Allemand H, Weill A, Ricordeau P. Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006. *Bull Cancer* 2009; 96:E1–6.
28. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust*. 2008; 188:641–4.
29. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC Sci Publ*. 1997; (138):177–206.
30. Desantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(6):409–18.
31. Curigliano G, Cardoso F. Breast cancer mortality in European Union: An outlook of good news and bad news in a two-speed Europe! *Breast*. 2017; 36:86–8.
32. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*. 2017; 36:89–95.
33. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(17):1784–92.
34. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005; 16(3):481–8.
35. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1374–403.
36. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010; 341:c3620.
37. Hermon C, Beral V. Breast cancer mortality rates are levelling off or beginning to decline in many western countries: analysis of

- timetrends, age-cohort and age-period models of breast cancer mortality in 20 countries. *Br J Cancer*. 1996; 73:955–60.
38. Levi F, Bosetti C, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Monitoring the decrease in breast cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer Prev*. 2005; 14:497–502.
  39. Vincerzevskiene I, Krilaviciute A, Smailyte G. Trends in cancer incidence in Lithuania between 1991 and 2010. *Acta medica Lithuanica*. 2013; 20(4):135–46.
  40. Smailytė G, Vincerževskienė I. Ilgalaikės mirtingumo nuo vėžio tendencijos Lietuvoje. *Visuomenės sveikata*. 2014; 2(65):37–44.
  41. Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*, 2008 5th ed. New York, NY Oxford University Press.
  42. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2):87–108.
  43. Casiato Da, Territo MC. *Manual of Clinical Oncology*. 6 th ed. 2009; 237–64.
  44. White J, Kearins O, Dodwell D, Horgan K, Hanby AM, Speirs V. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res*. 2011; 13(5):219.
  45. Brunßen A, Hübner J, Katalinic A, Noftz MR, Waldmann A. Breast Cancer Epidemiology. 125–38. In: I. Jatoi and A. Rody (eds.). *Management of Breast Diseases*. 2016.
  46. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. 2001; 38(1):103–13.
  47. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*. 2003; 237(4):474–82.
  48. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993; 15(1):36–47.
  49. Clavel-Chapelon F. E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer*. 2002; 86:723–7.
  50. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 72(2):107–15.
  51. Finlay-Schultz J, Sartorius CA. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2015; 20(1-2):39–50.

52. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer*. 2005; 92(1):167–75.
53. Hognas E, Kauppila A, Pukkala E, Tapanainen JS. Cancer risk in women with 10 or more deliveries. *Obstet Gynecol*. 2014; 123(4):811–6.
54. Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Role and impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan. *Eur J Cancer Prev*. 2007; 16(2):116–23.
55. Stankuniene V, Jasilioniene A. Lithuania: Fertility decline and its determinants. *Demographic Research*. 2008; 19:705–42.
56. Steponaviciene L, Vanseviciute R, Zabuliene L, Jasilionis D, Smailyte G. Reproductive factors and breast cancer risk in Lithuanian women: A population based cohort study. *Stendinis pranešimas konferenijoje EBCC11. Barselona, Ispanija 2018 kovo 21-23. Tezės: Eur J Cancer*. 2018; Suppl 3:S17-S160.
57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321–33.
58. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350(9084):1047–59.
59. Report of a WHO Scientific Group. Steroid contraception and the risk of neoplasia. *Technical Report Series 619*. Geneva: WHO. 1978; 56.
60. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):384–98.
61. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996; 347(9017):1713–27.
62. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and

- Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. 2007. Vol. 91, Lyon.
63. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71:800–9.
  64. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA*. 1993; 270(3):338–43.
  65. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA*. 1993; 270(3):1563–8.
  66. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001; 358(9291):1389–99.
  67. van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJ, de Vries J, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 124(3):643–51.
  68. Eberl MM, Sunga AY, Farrell CD, Mahoney MC. Patients with family history of cancer: identification and management. *JABFP*. 2005; 18:211–7.
  69. Iau PT, Macmillan RD, Blamey RW. Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. *Eur J Cancer*. 2001; 37(3):300–21.
  70. Irving M, Elmslie F, Berg J. Genetics of breast cancer. *Int J Clin Pract*. 2002; 56(9):677–82.
  71. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(8):579–91.
  72. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2003; 21(10):1961–6.
  73. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer – a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334(6):356–61.



74. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002; 87(11):1234–45.
75. Uleckienė S, Kazbarienė B. Alkoholis ir krūties vėžys. *Visuomenės sveikata*. 2003; 2(21):57–60.
76. Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, et al. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:710–5.
77. Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol*. 2005; 35(3):213–25.
78. Bessaoud F, Daures JP. Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France. *Ann Epidemiol*. 2008; 18(6):467–75.
79. Park SK, Yoo KY, Lee SJ, Kim SU, Ahn SH, Noh DY, et al. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(4):301–9.
80. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst*. 1977; 58(3):525–47.
81. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Consumption and Alcoholic Beverages and Ethyl Carbamate. France, Lyon. 2010; Vol. 96.
82. Juodžbalienė E. B. Jaunų moterų krūties vėžio rizikos veiksniai ir tyrimo ypatumai. *Biomedicina*. 2001;1:115–22.
83. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk of subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122(12):1053–5.
84. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 149(3):569–75.
85. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985; 312(3):146–51.

86. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2006; 15(6):1159–69.
87. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet.* 2000; 355:270–4.
88. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356:227–36.
89. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing Radiation, Part 1: X-and gamma ( $\gamma$ )-Radiation, and Neutrons. France, Lyon. 2000; Vol.75.
90. Linet MS, Slovis TL, Miller DL, Kleinerman R, Lee C, Rajaraman P, et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(2):75–100.
91. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(1):25–31.
92. Internetinė priedaga:  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>
93. Uleckienė S, Didžiapetrienė J, Gričiūtė L. L. Vėžio profilaktika: vadovėlis. Vilnius: VU Onkologijos institutas, VĮ Mokslo tyros institutas, 2008. 206 p.
94. Cancer screening. Internetinė priedaga:  
<http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/>
95. Armaroli P, Villain P, Suonio E, Almonte M, Anttila A, Wendy S, et al. European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39 Suppl 1:S139–52.
96. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Pap.* 1968; 34:1–163.
97. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Breast cancer screening. IARC Press. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Lyon, 2002; volume 7.
98. Anttila A, Lonnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW, von Karsa L. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur. J Cancer.* 2015; 51:241–51.
99. EUROSCREEN Working Group Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl 1:5–13.

100. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Cancer Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med.* 2002; 137:305–12.
101. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50–59 years. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1490–9.
102. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet.* 1999; 353:1903–8.
103. Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L, et al. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer.* 2003; 97(10):2387–96.
104. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997; 22:63–7.
105. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9):1123–32.
106. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002; 359:909–19.
107. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer.* 1995; 75: 2507–17.
108. Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist LE. Followup after 11 years-update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat.* 1997; 45:263–70.
109. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow up before and after introduction of screening. *Lancet.* 2003; 361(9367):1405–10.
110. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 151(10):727–37.

111. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *Can Med Association J.* 2011; 183(17):1991–2001.
112. Duffy SW, Yen Ming-Fang A, Chen TH, Chen SL, Chui SY, Fan JJ, et al. Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Manage.* 2012; 1(1):31–38.
113. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer.* 2003; 39:1718–29.
114. Ugarte MD, Goicoa T, Etxeberria J, Militino AF, Pollan M. Age-specific spatio-temporal patterns of female breast cancer mortality in Spain (1975–2005). *Ann Epidemiol* 2010; 20:906–16.
115. Quinn M, Allen E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. United Kingdom Association of Cancer Registries. *BMJ.* 1995; 311:1391–5.
116. Tornberg S, Kemetli L, Lynge E, Helene Olsen A, Hofvind S, Wang H, et al. Breast cancer incidence and mortality in the Nordic capitals, 1970–1998. Trends related to mammography screening programmes. *Acta Oncol.* 2006; 45(5):528–35.
117. Barchielli A, Paci E. Trends in breast cancer mortality, incidence, and survival, and mammographic screening in Tuscany, Italy. *Cancer Causes Control.* 2001; 12:249–55.
118. Gorini G, Zappa M, Miccinesi G, Paci E, Costantini AS. Breast cancer mortality trends in two areas of the province of Florence, Italy, where screening programmes started in the 1970 and 1990s. *B J Cancer.* 2004; 90:1780–3.
119. Pons-Vigues M, Puigpinos R, Cano-Serral G, Mari-Dell’Olmo M, Borrell C. Breast cancer mortality in Barcelona following implementation of a city breast cancer-screening program. *Cancer Detect Prev.* 2008; 32:162–7.
120. Cabanes A, Vidal E, Perez-Gomez B, Aragones N, Lopez-Abente G, Pollan M. Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol.* 2009; 33:169–75.
121. Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urtiaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J, Egüés N. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen.* 2007; 14(1):14–20.

122. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: A systematic review. *Lancet*. 2003; 361:1411–7.
123. Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, Otto SJ, de Koning HJ, Verbeek AL. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975–2006. *Int J Cancer*. 2008; 123:1929–34.
124. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990–8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ*. 2000; 321:665–9.
125. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen TH, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010; 17:25–30.
126. Jorgensen KJ, Zahl PH, Gotzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: Comparative study. *BMJ*. 2010; 340:c1241.
127. Moss S, Nystrom L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, Broedes M. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *Med Screen*. 2012; 19 Suppl 1:26–32.
128. Lynge E, Braaten T, Njor SH, Olsen AH, Kumle M, Waaseth M, Lund E. Mammography activity in Norway 1983 to 2008. *Acta Oncol*. 2011; 50:1062–7.
129. Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: Population based cohort study. *BMJ* 1997; 314:864–7.
130. Anttila A, Koskela J, Hakama M. Programme sensitivity and effectiveness of mammography service screening in Helsinki, Finland. *J Med Screen*. 2002; 9:153–8.
131. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: Cohort study. *BMJ*. 2005; 3309(7485):220.
132. Sarkeala T, Heinävaara S, Anttila A. Organised mammography screening reduces breast cancer mortality: A cohort study from Finland. *Int J Cancer*. 2008; 122:614–9.

133. Anttila A, Sarkeala T, Hakulinen T, Heinavaara S. Impacts of the Finnish service screening programme on breast cancer rates. *BMC Public Health*. 2008; 8:38.
134. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomised controlled trials. Organised mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*. 2001; 91:1724–3.
135. The Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Reduction in breast cancer mortality from organised service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:45–51.
136. Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organised mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. A collaborative evaluation. *Cancer*. 2002; 95(3):458–69.
137. Verbeek AL, Broeders MJ. Evaluation of cancer service screening: Case referent studies recommended. *Stat Methods Med Res*. 2010; 19:487–505.
138. Paap E, Verbeek ALM, Puliti D, Paci E, Broeders MJM. Breast cancer screening case-control study design: Impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol*. 2011; 22:863–9.
139. Gabe R, Tryggvadóttir L, Sigfússon BF, Olafsdóttir GH, Sigurdsson K, Duffy SW. A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. *Acta Radiol*. 2007; 48:948–55.
140. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, De Lisi V, Federico M, Ferretti S, et al. Effectiveness of service screening: A case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer*. 2008; 99(3):423–7.
141. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek ALM, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(1):66–73.
142. Paap E, Holland R, den Heeten GJ, van Schoor G, Botterweck AA, Verbeek AL, Broeders MJ. A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened vs unscreened women: A case-referent study. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(10):1569–73.

143. Duffy SW, Cuzick J, Tabar L, Vitak B, Chen TH-H, Yen MF, Smith RA. Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. *Appl Stat* 2002; 51:235–43.
144. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA*. 1999; 282:1270–80.
145. Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Periodic screening for breast cancer: the health insurance plan project and its Sequelae, 1963–1986. Baltimore: Johns Hopkins University; 1988.
146. Alexander FE. The Edinburgh randomized trial of breast cancer screening. *Monogr Natl Cancer Inst.* 1997; 22:31–5.
147. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian national breast screening study II. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J.* 1992; 147:1477–88.
148. Jatoi I. Breast cancer screening. 139–155. In: I. Jatoi and A. Rody (eds.). *Management of Breast Diseases*. 2016.
149. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Manikhas AG, Protsenko SA, Kharikova RS, Ivanov VG, et al. Role of breast self-examination in early detection of breast cancer: Russia/WHO prospective randomized trial in St. Petersburg. *Cancer Strategy.* 1999; 1:145–51.
150. Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 355–65.
151. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis panel members. Internetinè prieiga: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast-screening.pdf).
152. Teh W, Wilson AR. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for breast cancer screening. *Eur J Cancer.* 1998; 34(4):449–50.
153. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004; 351(5):427–37.
154. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004; 292(11):1317–25.

155. Jatoi I, Anderson WF. Management of women who have a genetic predisposition for breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2008; 88(4):845–61.
156. Lehman CD, Smith RA. The role of MRI in breast cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:1109–15.
157. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol.* 2010; 7(1):18–27.
158. Seigneurin A, Francois O, Labarere J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Overdiagnosis from non-progressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ.* 2011; 343:d7017.
159. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2007; 8(12):1129–38.
160. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA.* 2009; 302(15):1685–92.
161. Elmore JG, Fletcher SW. Overdiagnosis in breast cancer screening: time to tackle an underappreciated harm. *Ann Intern Med.* 2012; 156(7): 536–537.
162. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ.* 1988; 297(6654):943–8.
163. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Ramifications of screening for breast cancer: 1 in 4 cancers detected by mammography are pseudocancers. *BMJ.* 2006; 332(7543):727.
164. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, De Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012; 19 Suppl 1: 42–56.
165. Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med.* 2014; 174:448–454.
166. Health Protection Agency (2001) X-rays: How safe are they? Internetinè prieiga:



167. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice Jr JD. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res.* 2002; 158(2):220–35.
168. Berrington de Gonzalez A. Estimates of the potential risk of radiation-related cancer from screening in the UK. *J Med Screen.* 2011; 18(4):163–4.
169. Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by X-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol.* 2007; 80:261–6.
170. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005; 353:1773–83.
171. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med.* 2009; 151:738–47.
172. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, Hyde CJ. Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med.* 2012; 18(2):54–61.
173. Yousaf U, Christensen ML, Engholm G, Storm HH. Suicides among Danish cancer patients 1971–1999. *Br J Cancer.* 2005; 92(6):995–1000.
174. Schairer C, Brown LM, Chen BE, Howard R, Lynch CF, Hall P, et al. Suicide after breast cancer: an international population-based study of 723,810 women. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(19):1416–19.
175. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 365(1687):717.
176. Azim HA, JR, De Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Longterm toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22(9):1939–47.
177. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer.* 2009; 45:1916–23.
178. Bassett LW. Determinants of quality in mammography. *Surg Oncol Clin North Am.* 1997; 6:213–32.

179. Klabunde C, Bouchard F, Taplin S, Scharpantgen A, Ballard-Barbash R. Quality assurance for screening mammography: an international comparison. *J Epidemiol Community Health*. 2001; 55:204–212.
180. McLelland R, Hendrick RE, Zininger MD, Wilcox PA. The American College of Radiology Mammography Accreditation Program. *AJR*. 1991; 157(3):473–9.
181. Hendrick RE, Bassett LW, Dodd GD. Mammography quality control manuals. Reston, VA: American College of Radiology, 1999.
182. National Health Service Breast Screening Programme. Quality assurance guidelines for radiologists. Sheffield: NHSBSP Publication. 1997; no 15.
183. de Wolf CJM, Perry NM, eds. European guidelines for quality assurance in mammography screening. 2nd ed. Luxembourg: European Commission, Europe Against Cancer Programme. 1996.
184. National Program for the Early Detection of Breast Cancer. National accreditation requirements. Canberra: Commonwealth Department of Health and Human Services, 1994.
185. National Committee of the Breast Cancer Screening Initiative. Quality determinants of organized breast cancer screening programs. Ottawa: Health Canada, 1996.
186. Gotzsche PC. On the benefits and harms of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol*. 2004; 33(1):56–64.
187. European Parliament, Committee on Women’s Rights and Equal Opportunities, JOENS. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union (2002/2279(INI)). OJ C 68 E. Office for Official Publications of the European Communities. 2004 March 18; 611–17.
188. European Parliament. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the Enlarged European Union P6\_TA(2006)0449. Internetiné prieiga:  
<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=TA&reference=P6-TA-2006-0449&language=EN>.
189. Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol*. 2008; 13:102–11.
190. Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, de Wolf C, Lancucki L, et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen*. 2012; 19 Supp 1:72–82.

191. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Ann Oncol.* 2008; 19(4):614–22.
192. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol* 2003; 4:251–4.
193. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet.* 1985; 1(8433):829–32.
194. Collette HJA, Rombach JJ, Day NE, De Waard F. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. *Lancet.* 1984; 323(8388):1224–6.
195. Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet.* 1984; 1(8388):1222–4.
196. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer.* 2003; 106(3):416–22.
197. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000– 2007: a population-based study. *Br J Cancer.* 2013; 108(5):1195–208.
198. Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer.* 1987; 55(5):547–51.
199. Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Preventive Medicine* 2011; 53(3):108–14.
200. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am.* 2004; 42:793–806.

201. Autier P, Hery C, Haukka J, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5919–23.
202. Tabar L, Yen AM, Wu WY, Chen SL, Chiu SY, Fannet JC, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015; 21(1):13–20.
203. Autier P, Boniol M. Breast cancer screening: evidence of benefit depends on the method used. *BMC Med.* 2012;10:163.
204. Schouten LJ, de Rijke JM, Huveneers JA, Verbeek AL. Rising incidence of breast cancer after completion of the first prevalent round of the breast cancer screening programme. *J Med Screen.* 2002; 9:120–4.
205. Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JAAM, Broeders MJM, Verbeek ALM, de Koning HJ and National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB). Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer.* 2004; 91:861-7.
206. McCann J, Stockton D, Day N. Breast cancer in East Anglia: the impact of the breast screening programme on stage at diagnosis. *J Med Screen.* 1998; 5:42–8.
207. Schouten LJ, de Rijke JM, Schlangen JT, Verbeek AL. Evaluation of the effect of breast cancer screening by record linkage with the cancer registry, the Netherlands. *J Med Screen.* 1998; 5:37–41.
208. Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population. *Cancer Control.* 2004; 11:222–30.
209. Foca F, Mancini S, Bucchi L, Puliti D, Zappa M, Naldoni C, et al. Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer.* 2013; 119(11):2022–8.
210. Simbrich A, Wellmann I, Heidrich J, Heidinger O, Hense HW. Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiol.* 2016; 44:44–51.
211. Hofvind S, Sorum R, Thoresen S. Incidence and tumor characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening-program. *Acta Oncol.* 2008; 47:225–31.

212. Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, Louwman MW. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in the Netherlands: a population based study [serial online]. *Breast Cancer Res.* 2012; 14:R10.
213. Verkooijen HM, Fioretta G, Vlastos G, Morabia A, Schubert H, Sappino A, et al. Important increase of invasive lobular breast cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Int J Cancer.* 2003; 104:778–81.
214. Autier P, Boniol M, Middleton R, Dore JF, Hery C, Zheng T, Gavin A. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol.* 2011; 22(8):1726–35.
215. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012; 367(21):1998–2005.
216. Lousdal ML, Kristiansen IS, Moller B, Stovring H. Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health.* 2014; 24(6):1017–22.
217. Bulliard JL, Sasieni P, Klabunde C, De Landtsheer JP, Yankaskas BC, Fracheboud J. Methodological issues in international comparison of interval breast cancers. *Int J Cancer.* 2006; 119:1158–63.
218. NHS Breast Screening Radiologists Quality Assurance Committee . Quality Assurance Guidelines for Breast Cancer Screening Radiology. NHSBSP Publications: Sheffield; 2005.
219. Warren RM, Duffy S. Interval cancers as an indicator of performance in breast screening. *Breast Cancer.* 2000;7(1):9–18.
220. Boyd NF, Huszti E, Melnichouk O, Martin LJ, Hislop G, Chiarelli A, et al. Mammographic features associated with interval breast cancers in screening programs. *Breast Cancer Research.* 2014; 16:417
221. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2000; 11:653–62.
222. Hofvind S, Skaane P, Elmore JG, Sebuodegard S, Hoff SR, Lee C. Mammographic performance in a population-based screening program: before, during, and after the transition from screen-film to full-field digital mammography. *Radiology* 2014; 272:52–62.
223. Kavanagh AM, Byrnes GB, Nickson C, Cawson JN, Giles CG, Hopper JL, et al. Using mammographic density to improve breast

- cancer screening outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:2818–20.
224. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Day N, Luben R. Mammographic parenchymal patterns and mode of detection: implications for the breast screening programme. *J Med Screen.* 1998; 5:207–12.
225. Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2004; 329:477.
226. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med.* 2003;138:168–75.
227. De Groot R, Rush BF Jr, Milazzo J, Warden MJ, Rocko JM. Interval breast cancer: a more aggressive subset of breast neoplasias. *Surgery.* 1983; 94:543–7.
228. Frisell J, von Rosen A, Wiege M, Nilsson B, Goldman S. Interval cancers and survival in a randomised breast cancer screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 24:11–6.
229. Taylor R, Page A, Bampton D, Estoesta J, Rickard M. Age-specific interval breast cancers in New South Wales and Meta-analysis of studies of women aged 40e49 years. *J Med Screen.* 2004; 11(4):199–206.
230. Chiarelli AM, Halapy E, Nadalin V, Shumak R, O'Malley F, Mai V: Performance measures from 10 years of breast screening in the Ontario breast screening program, 1990/91 to 2000. *Eur J Cancer Prev.* 2006; 15:34–42.
231. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics.* 2015; 35(2):302–15.
232. Heidinger O, Heidrich J, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Heindel W, Hense HW. Digital mammography screening in Germany: Impact of age and histological subtype on program sensitivity. *Breast.* 2015; 24(3):191–6.
233. Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M. Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening. *Br J Cancer.* 2004; 90:393–6.

234. Erbas B, Amos A, Fletcher A, Kanagh Am, Gertig DM. Incidence of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in a screening programme by age: should older women continue screening? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1569–73.
235. Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br J Cancer.* 2004; 90:1138–43.
236. Sibbering DM, Burrell HC, Evans AJ, Yeoman LJ, Wilson AR, Robertson JF, Blarney RW. Mammographic sensitivity in women under 50 presenting symptomatically with breast cancer. *Breast.* 1995; 4:127–9.
237. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rosenberg R, Redlich G, Key CR. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:743–9.
238. Simpson ER, Clyne CD, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K, et al. Aromatase-a brief overview. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64:93–127.
239. Simpson ER, McInnes KJ, Brown KA, Knowler KC, Chand AL, Clyne CD. Characterisation of aromatase expression in the human adipocyte cell line SGBS. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112:429–35.
240. Hofvind S, Vacek PM, Skelly J, Weaver DL, Geller BM. Comparing screening mammography for early breast cancer detection in Vermont and Norway. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:1082–91.
241. Kirsh VA, Chiarelli AM, Edwards SA, O'Malley FP, Shumak RS, Yaffe MJ, et al. Tumor characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario breast screening program. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:942–50.
242. Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen-detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14:1108–12.
243. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007; 13:4429–34.
244. Baines CJ, McFarlane DV, Miller AB. Sensitivity and specificity of first screen mammography in 15 NBSS centres. *Can Assoc Radiol J.* 1988; 39(4):273–6.
245. Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography. *Am J Prev Med.* 1998; 14(2):143–53.

246. Lynde JL. Low-cost screening mammography: results of 21,141 consecutive examinations in a community program. *South Med J.* 1993; 86:338–43.
247. Robertson, CL. A private breast imaging practice: medical audit of 25,788 screening and 1,077 diagnostic examinations. *Radiology.* 1993; 187:75–9.
248. Sienko, DG, Hahn, RA, Mills, EM et al, Mammography use and outcomes in a community. The Greater Lansing Area Mammography Study. *Cancer.* 1993; 71:1801–9.
249. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology.* 2002; 225(1):165-75.
250. McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: Outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol.* 2016; 2(6):737–43.
251. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol.* 2017; 27:2737–43.
252. Yankaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of Breast Cancers Missed During Routine Screening Mammography: A Community-Based Study. *AJR.* 2001; 177:535–41.
253. Hendrick RE, Botsco M, Plott CM. Quality control in mammography. *Radiol Clin North Am.* 1995; 33:1041–57.
254. Taplin SH, Rutter CM, Finder C, Mandelson MT, Houn F, White E. Screening Mammography: Clinical Image Quality and the Risk of Interval Breast Cancer. *AJR.* 2002; 178:797–803.
255. Rawashdeh MA, Lee W., Bourne R, Ryan E, Pietrzyk M, Reed W, et al. Markers of good performance in mammography depend on number of annual readings. *Radiology.* 2013; 269(1):61–7.



256. Pauli R, Hammond S, Cooke J, Ansell J. Comparison of radiographer/radiologist double film reading with single reading in breast cancer screening. *J Med Screen*. 1996; 3:18–22.
257. Brown J, Bryan S, Warren R. Mammography screening: an incremental cost effectiveness analysis of double versus single reading of mammograms. *BMJ*. 1996; 312:809–12.
258. Anderson ED, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol*. 1994; 49:248–51.
259. Duffy S, Blamey RW. Long-term mortality results from the UK Breast Screening Frequency Trial Eur J Cancer Suppl (EBCC-6, European Breast Cancer Conference Berlin, Germany 15–19 April 2008) 6pp ii,48.
260. Tornberg S, Kemetli L, Ascunce N, Hofvind S, Anttila A, Seradour B, et al. A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(2):87–93.
261. Andersen SB, Tornberg S, Lyng E, Euler-Chelpin M, Njor SH. A simple way to measure the burden of interval cancers in breast cancer screening. *BMC Cancer*. 2014; 14:782.
262. Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Zappa M. The detectability of breast cancer by screening mammography. *Br J Cancer*. 1995; 71:337–9.
263. Peeters PH, Verbeek AL, Hendricks JH, Holland R, Mravunac M, Vooijs GP. The occurrence of interval cancer in the Nijmegen screening programme. *Br J Cancer*. 1989; 59:929–32.
264. Houssami N, Irwig L, Ciatto S. Radiological surveillance of interval breast cancers in screening programmes. *Lancet Oncol*. 2006; 7:259–65.
265. Sihto H, Lundin J, Lehtimäki T. Molecular subtypes of breast cancer detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:4103–10.
266. Domingo L, Sala M, Servitja S, Corominas J, Ferrer F, Martinez J, et al. Phenotypic characterization and risk factors for interval breast cancers in a population-based breast cancer screening program in Barcelona, Spain. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(8):1155–64.
267. Rayson D, Payne JI, Abdolell M, Barnes PJ, Macintosh RF, Foley T, et al. Comparison of clinical-pathologic characteristics and outcomes of true interval and screen-detected invasive breast cancer among participants of a Canadian breast screening program: a nested case-control study. *Clin Breast Cancer*. 2011; 11:27–32.

268. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, Cafferty FH, Houssami N, Warwick J, et al. Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *Am J Epidemiol.* 2008; 168:98–104.
269. Lawrence G, Wallis M, Allgood P, Nagtegaal ID, Warwick J, Cafferty FH, et al. Population estimates of survival in women with screen-detected and symptomatic breast cancer taking account of lead time and length bias. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 16:179–85.
270. Renart-Vicens G, Puig-Vives M, Albanell J, Castaner F, Ferrer J, Carreras M, et al. Evaluation of the interval cancer rate and its determinants on the Girona health region's early breast cancer detection program. *BMC Cancer.* 2014; 14:558.
271. Evans AJ, Kutt E, Record C, Waller M, Bobrow L, Moss S. Radiological and pathological findings of interval cancers in a multi-centre, randomized, controlled trial of mammographic screening in women from age 40–41 years. *Clinical Radiology.* 2007; 62: 348–52.
272. Vitak B, Olsen K, Manson JC, Arnesson LG, Stal O. Tumour characteristics and survival in patients with invasive breast cancer classified according to mammographic findings at the latest screening: a comparison of true interval and missed interval cancers. *Eur Radiol.* 1999; 9:460–9.
273. Holmberg LH, Adami HO, Tabar L, Bergstrom R. Survival in breast cancer diagnosed between mammographic screening examinations. *Lancet.* 1986; 2:27–30.
274. Schroen AA, Wobbes T, van der Sluis RF. Interval carcinomas of the breast: a group with intermediate outcome. *J Surg Oncol.* 1996; 63:141–4.
275. Bordas P, Jonsson H, Nystrom L, Lenner P. Survival from invasive breast cancer among interval cases in the mammography screening programmes of northern Sweden. *Breast.* 2007; 16:47–54.
276. Torrnberg S, Codd M, Rodrigues V, Segnan N, Ponti A. Ascertainment and evaluation of interval cancers in population-based mammography screening programmes: a collaborative study in four European centres. *J Med Screen.* 2005; 12:43–9.
277. Nie NH, Bent DH, Hull HC. *SPSS: Statistical package for the social sciences.* New York: McGraw-Hill Book Co., 1970.
278. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2001;20(4):655.

279. Broeders MJ, Scharpantgen, A, Ascunce N, Gairard, B, Olsen A H, Mantellini P, et al. Comparison of early performance indicators for screening projects within the European Breast Cancer Network: 1989–2000. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14(2):107–16.
280. Cancer Screening in the EU: 2nd Report on the Implementation of the Council Recommendation. Internetinė prieiga: [https://ec.europa.eu/health/major\\_chronic\\_diseases/publications\\_en](https://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/publications_en). (žiūrėta 2018 m. vasario 06 d.).
281. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer.* 2002; 39:1718–29.
282. Threlfall AG, Collins S, Woodman CB. Impact of NHS breast screening on advanced disease and mortality from breast cancer in the North West of England. *Br J Cancer.* 2003; 89:77–80.
283. Jacklyn G, McGeechan K, Irwig L, et al. Trends in stage-specific breast cancer incidence in New South Wales, Australia: insights from 25 years of screening mammography. *Breast Cancer Res and Treat.* 2017; 166(3):843–54.
284. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred C, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(7):966–78.
285. Cortesi L, Chiuri VE, Ruscelli S, Bellelli V, Negri R, Rashid I, et al. Prognosis of screen-detected breast cancers: results of a population based study. *BMC Cancer.* 2006; 6:17.
286. Chiarelli AM, Edwards SA, Sheppard AJ, Mirea L, Chong N, Paszat L, et al. Favourable prognostic factors of subsequent screen-detected breast cancers among women aged 50–69. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21(6):499–506.
287. Houssami N, Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer.* 2017; 3:12.
288. Hofvind S, Yankaskas BC, Bulliard JL, Klabunde CN, Fracheboud J. Comparing interval breast cancer rates in Norway and North Carolina: results and challenges. *J Med Screen.* 2009; 16:131–9.
289. National Evaluation Team for Breast cancer screening. National evaluation of breast cancer screening in the Netherlands 1990–2011/2012. Thirteenth evaluation report, revised version August 2014. Rotterdam: Erasmus MC, afd. Maatschappelijke

- Gezondheidszorg, Radboud Universiteit Nijmegen, afd. Epidemiologie, Biostatistiek en HTA; 2014.
290. Domingo L, Salas D, Zubizarreta R, Bare M, Sarriugarte G, Barata T, et al. Tumor phenotype and breast density in distinct categories of interval cancer: results of population-based mammography screening in Spain. *Breast Cancer Res.* 2014; 16:R3.
  291. Gudaviciene D, Briediene R, Skaisgiryte A, Kanapiene D, Steponaviciene L, Sniriene R, Obzigailovas J. Breast cancer screening results in Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania. *Breast.* 2013; 22S1:S36.
  292. Eberl MM, Fox CH, Edge SB, Carter CA, Mahoney MC. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *The Journal of the American Board of Family Medicine.* 2006; 19(2):161–4.
  293. Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB. Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Surg.* 1999; 189(1):34–40.
  294. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BIRADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology.* 1999; 211:845–50.

# MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

## **Straipsniai leidiniuose, turinčiuose cituojamumo rodiklį (Impact Factor) Clarivate Analytics Web of Science (CA WoS) duomenų bazėje:**

1. Steponavičienė L, Briedienė R, Vanseviciute R, Smailyte G. Trends in Breast Cancer Incidence and Stage Distribution Before and During the Introduction of the Mammography Screening Program in Lithuania. *Cancer Control*. 2019; 26:1–7.
2. Steponavičienė L, Vincerzevskienė I, Briedienė R, Smailyte G. Breast cancer screening program in Lithuania: interval cancers and program sensitivity after seven years of mammography screening. *Įteiktas spaudai*

## **Straipsniai Lietuvos recenzuojamuose periodiniuose mokslo leidiniuose:**

1. Gudavičienė D, Steponavičienė L, Lachej N. Krūties vėžys Lietuvoje. *Acta Medica Lituanica*. 2015; 3(22):150–60.
2. Steponavičienė L, Vansevičiūtė R. Krūties vėžio rizikos veiksniai ir diagnostika. *Lietuvos akušerija ir ginekologija*. 2017; 2(20):160–5.
3. Steponavičienė L, Briedienė R, Šenbergė S, Gudavičienė D, Smailytė G. Atrankinės mamografinės patikros vykdymo patirtis Nacionaliniame vėžio institute. *Sveikatos mokslai*. 2017; 27(6):161–8.
4. Steponavičienė L, Gudavičienė D, Smailytė G. Intervaliniai navikai ir atrankinės patikros dėl krūties vėžio programos jautrumas. *Literatūros apžvalga. Visuomenės sveikata*. 2018; 1(80):11–21.
5. Steponavičienė L, Vincerževskienė I, Vansevičiūtė-Petkevičienė R, Smailytė G. Atrankinės mamografinės patikros programos įgyvendinimas 2006–2017 metais Lietuvoje. *Visuomenės sveikata*. 2019; 1(84):39–46.

## **Straipsniai kituose leidiniuose:**

1. Steponavičienė L, Gudavičienė D, Smailytė G. Krūties vėžys: epidemiologinė padėtis Lietuvoje ir pasaulyje. Atrankinės mamografinės patikros įtaka epidemiologiniams rodikliams. *Internistas*. 2017; 1(20):17–9.

## **Tezės leidiniuose, turinčiuose cituojamumo rodiklį (Impact Factor)**

### **Clarivate Analytics Web of Science (CA WoS) duomenų bazėje:**

1. Steponavičienė L, Vanseviciute R, Zabuliene L, Jasilionis D, Smailyte G. Reproductive factors and breast cancer risk in Lithuanian women: A population based cohort study. *European Journal of Cancer*. 2018; Suppl.3:S17-S160.
2. Steponavičienė L, Vincerzevskienė I, Smailyte G. Overall and breast cancer mortality in breast cancer patients by participation in mammography screening program in Lithuania. *The Breast*. 2019; 44S1:S15–S78.

### **Moksliniai pranešimai:**

1. Steponavičienė L. Krūties vėžio epidemiologija Lietuvoje. Lietuvos senologijos draugijos kasmetinė tarptautinė konferencija „Šiuolaikinės krūties vėžio gydymo tendencijos“. 2016 m. gegužės 27 d. Vilnius.
2. Steponavičienė L, Briedienė R, Grigienė R, Cechanovičienė I. Breast Cancer Services in Lithuania. Plenary of the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). 2016 m. gruodžio 9–11 d. Baveno, Italija.
3. Steponavičienė L, Smailyte G, Briedienė R, Gudavičienė D. Opportunistic screening does not improve early breast cancer (BC) detection and does not reduce BC mortality. 15-oji tarptautinė St. Gallen'o krūties vėžio konferencija. 2017 m. kovo 15–18 d. Viena, Austrija.
4. Steponavičienė L. Krūties vėžys Lietuvoje ir pasaulyje: epidemiologija, diagnostikos metodai ir galimybės. Profilaktinės patikros reikšmė ankstyvo krūties vėžio diagnostikai. Konferencija „Ankstyvoji vėžio diagnostika“. 2017 m. balandžio 28 d. Vilnius.
5. Steponavičienė L. Krūties vėžys Lietuvoje. Sergamumo bei mirtingumo pokyčiai. Lietuvos senologijos draugijos kasmetinė tarptautinė konferencija „Šiuolaikinės krūties vėžio gydymo tendencijos“. 2017 m. gegužės 19 d. Vilnius.
6. Steponavičienė L, Smailyte G, Vincerzevskienė I, Gudavičienė D. Breast cancer screening in Lithuania: trends in incidence and stage distribution. Tarptautinė vėžio registrų konferencija „Ensuring quality and use of data from cancer registries in the 21 th century“. 2017 m. spalio 17–19 d. Utrechtas, Nyderlandai.

7. Steponavičienė L. Atrankinės mamografinės patikros programa Lietuvoje. Programos eiga ir įtaka epidemiologinei situacijai. 10-oji jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“. 2017 m. gruodžio 7 d. Vilnius.
8. Steponavičienė L. Screening for breast cancer. Experience at the National Cancer Institute. Pirmoji tarptautinėje doktorantų konferencija „Science for Health 2018“. 2018 m. balandžio 13 d. Kaunas.
9. Steponavičienė L. Atrankinės mamografinės patikros įtaka epidemiologinių rodiklių pokyčiams. Atrankinės mamografinės patikros vykdymo patirtis NVI. Lietuvos senologijos draugijos kasmetinė tarptautinė konferencija „Šiuolaikinės krūties vėžio gydymo tendencijos“. 2018 m. gegužės 11 d. Vilnius.
10. Steponavičienė L, Vincerzevskienė I, Gudavičienė D, Briedienė R, Smailytė G. Breast cancer screening in Lithuania: interval breast cancers and sensitivity of the programme. 11th European Public Health Conference. 2018 m. lapkričio 28 – gruodžio 1 d. Liublijana, Slovėnija.
11. Steponavičienė L, Vincerzevskienė I, Smailytė G. Breast cancer screening program implementation in Lithuania. International Cancer Screening Conference. 2019 m. birželio 3–5 d. Roterdamas, Nyderlandai.

# PRIEDAI

## 1 priedas. Nutarimas dėl mokslo temų vykdymo

### NACIONALINIO VĖŽIO INSTITUTO MOKSLO TARYBA

#### NUTARIMAS DĖL MOKSLO TEMŲ VYKDYMO

2016 m. rugsėjo 28 d. Nr. A37-5  
Vilnius

Nacionalinio vėžio instituto Mokslo taryba n u t a r i a:

1. Pritarti mokslo temos „Perspektyvinis observacinis kohortinis klinikinis tyrimas optimaliam storosios žarnos rezekciniam ilgiui esant storosios žarnos vėžiui nustatyti (t-rex studija) vykdymui ir kreipimuisi į Bioetikos komitetą dėl leidimo išdavimo.
2. Pritarti mokslo temos „Jonizuojančiosios spinduliuotės sukulto ūminio odos pažeidimo vertinimas remiantis individualiu radiojautrumu ir in vivo konfokalia atspindžio mikroskopija“ vykdymui ir kreipimuisi į Bioetikos komitetą dėl leidimo išdavimo.
3. Pritarti mokslo temos „E3 ubikvitino ligazių FBW7 ir MDM2 bei jų substratų raiškos tyrimai displastinių apgamų ir melanomos pacientų ėminiuose“ vykdymui ir kreipimuisi į Bioetikos komitetą dėl leidimo išdavimo.
4. Pritarti mokslo temos „Molekuliniai įrankiai prostatos vėžio ilgalaikės stebėsenos ir gydymo individualizavimui“ vykdymui ir kreipimuisi į Bioetikos komitetą dėl leidimo išdavimo.
5. Pritarti mokslo temos „Mamografinės patikros ir priešinės liaukos ankstyvosios diagnostikos programų eigos ir poveikio onkologinei situacijai šalyje analizė“ vykdymui ir kreipimuisi į Bioetikos komitetą dėl leidimo išdavimo.
6. Pritarti mokslo temos „Nesmulkialąstelinio plaučių vėžio (NSLPV) imuninės mikroaplinkos analizė bei jos prognostinė ir predikcinė vertė“ vykdymui ir kreipimuisi į Bioetikos komitetą dėl leidimo išdavimo.

Tarybos pirmininkas



Ernestas Janulionis



## 2 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS  
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. info@er.vu.lt  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlonio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,  
el. p. mf@mf.vu.lt  
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
M.K. Čiurlonio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2016-12-13 Nr.158200-16-879-388

Tyrimo pavadinimas:

Mamografinės patiktros ir priešinės liaukos ankstyvosios diagnostikos programų eigos ir poveikio onkologinei situacijai šalyje analizė

Protokolo Nr.: I-2016-5

Versija: 2

Data: 2016-11-28

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: neteikiama

Pagrindinis tyrėjas: Ciedrė Smalytė

Įstaigos pavadinimas: Nacionalinis vėžio institutas

Adresas: Santariškių 1, LT-08660, Vilnius

Padalinio pavadinimas: Mokslinių tyrimų centras

Adresas: P. Baublio g 3b, LT-08406, Vilnius

Leidimas galioja iki: 2020-12-31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2016/12), vykusio 2016 m. gruodžio 13 d. sprendimu.

Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	nariai
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzytė	slauga	taip
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
6	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
7	Eglė Zubienė	psichologija	taip
8	prof. Saulius Vosylius	medicina	taip
9	Ugnė Šakiniene	pacientų teisės	taip

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

### 3 priedas. Leidimas atlikti asmens duomenų tvarkymo veiksmus



#### VALSTYBINĖ DUOMENŲ APSAUGOS INSPEKCIJA

Nacionalinio vežio instituto  
Sausuikių g. 1, LT-08660 Vilnius  
*(per šį prielaidymo informacinį sistemą  
ir el. p. adresu: [paaisinama@vsi.lt](mailto:paaisinama@vsi.lt))*

2017-04- Nr. 2R- (2.6.)  
[2017-03-29 Nr. R3-523]

#### SPRENDIMAS DĖL LEIDIMO NACIONALINIAM VEŽIO INSTITUTUI ATLIKTI ASMENS DUOMENŲ TVARKYMO VEIKSMUS

2017 m. balandžio 5 d. Nr. 2R- ~~523~~ (2.6-1.)  
Vilnius

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, išnagrinėjusi Nacionalinio vežio instituto 2017-03-29 raštu Nr. R3-523 pateiktą prašimą dėl išankstinės patikros (toliau – Prašymas) dėl asmens duomenų tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo tikslu (Inspekcijoje gauta 2017-03-30, reg. Nr. LR-2407),  
**n u s t a t ė,**

kad Prašime nurodyti asmens duomenų tvarkymo veiksmai atitinka Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatyme nustatytus asmens duomenų tvarkymo ir duomenų subjekto teisių įgyvendinimo reikalavimus bei numatytas tinkamas organizacines ir technines duomenų saugumo priemones.

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, vadovaudamasi Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatyme 33 straipsniu, Išankstinės patikros atlikimo taisyklų, patvirtintų Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos direktoriaus 2016 m. birželio 22 d. įsakymu Nr. IT-23(1.12.E), 12 ir 19.2 punktais,

#### n u s p r e n d ė j i a

Nacionaliniam vežio institutui išleisti leidimą atlikti Prašime nurodytą asmens duomenų apie sveikata tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo „Mamografinės patikros ir priešinės liaukos ankstyvosios diagnostikos programos eigos ir poveikio onkologinei situacijai šalyje analizė“, prot. Nr. I-2016-5, tikslu veiksmus.

Šis sprendimas Administracinių bylų teisenos įstatymo nustatyta tvarka per vieną mėnesį nuo jo įteikimo dienos gali būti skundžiamas Vilniaus apygardos administraciniam teismui.

Direktorius pavedantį,  
atliekanti direktoriaus funkcijas



Dijana Sinkūnienė



V. Pavolaitis, tel. (8 5) 2197279, el. p. [vanda.pavolaitis@vsi.lt](mailto:vanda.pavolaitis@vsi.lt)

Būdželinė įstaiga  
A. Juozapavičiaus g. 5,  
09310 Vilnius

Tel. (8 5) 275 1145  
Faks. (8 5) 261 9454  
El. p. [ada@ada.lt](mailto:ada@ada.lt)

Duomenys kaupjami ir saugomi:  
Juridinių asmenų registre  
Kodas: 188607912

# UŽRAŠAMS

Kalbos redaktorės: Gražina Pruskuvienė,  
Danutė Petrauskienė

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, LT-10222 Vilnius  
El. p. [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt),  
[www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
Tiražas 15 egz.