

22.9.17

בדיקת ממוגרפיה כסקר בגיל 49-40 לנשים בסיכון רגיל

מחקרים רבים הראו כי בסרטן שד קיים קשר ברור בין שלב האבחון לסיכויי הריפוי. ככל שהגידול מאובחן בשלב מוקדם יותר כך שיעור ההשרדות גבוה יותר.

בעשורים האחרונים חלה ירידה פרוגרסיבית בתמותה מסרטן שד בכל העולם המערבי. ירידה זו מיוחסת בעיקר למאמצים הרבים אשר הושקעו באבחון מוקדם של סרטן שד והובילו לשינוי בהתפלגות שלבי האבחנה כך שכיום רוב הגידולים מאובחנים בשלבים מוקדמים, ובמקביל לשיפור באיפיון תכונות הגידולים ובטיפול האונקולוגי.

הערכת יעילות הממוגרפיה בזמן הנוכחי, כבדיקת סקר אשר מטרתה הקטנת התמותה מסרטן שד, מורכבת מאד ובעייתית. מחקרי הממוגרפיה, רנדומלים ותצפיתיים, התקיימו בשנות ה-80-70 של המאה הקודמת. תוצאות מרביתם הדגימו יתרון לקבוצת הממוגרפיה בהשוואה לקבוצת המעקב (קבוצת הביקורת), יתרון אשר היה בעל מובהקות סטטיסטית ברוב המחקרים.

הקושי בהערכת יעילות הבדיקה כיום נובע מגורמים רבים. בבסיס קיימת שונות רבה בין המחקרים בהגדרת אוכלוסיית המחקר, תדירות בדיקות הממוגרפיה, המספר המצטבר של הבדיקות וטכניקת צילום הממוגרפיה עצמה. שונות זו משפיעה על התוצאות. בנוסף, חוסר מידע לגבי ביצוע בדיקות ממוגרפיה מחוץ למסגרת המחקר, בקרב חולות מקבוצת הביקורת, משפיע על התוצאות באופן בלתי ניתן למדידה (contamination).

בחלק מהמחקרים הוצגו דיווחים מעודכנים, לאחר מעקב ארוך טווח, אך אלה לא שפכו אור חדש על יעילות הבדיקה.

קושי נוסף בהערכת הבדיקה כיום, נובע מהבדלים ברגישות הממוגרפיה הרנטגנית אשר היתה בשימוש במחקרים הרנדומלים, לעומת הממוגרפיה הדיגיטלית המקובלת כיום (digital mammography), ונחשבת לבדיקה רגישה יותר.

כמו כן, השיפור בתוצאות הטיפוליות בעשורים האחרונים משפיע על הקטנת התרומה היחסית של בדיקת הממוגרפיה על הפחתת התמותה מסרטן שד. ככל שיעילות הטיפול עולה, הערך המוסף של גילוי מוקדם קטן.

חשיבות הממוגרפיה ולוח הזמנים האופטימלי הם נושאים חשובים המעסיקים את הקהילה הרפואית כבר זמן רב.

במטרה לקבל הערכות מדויקות יותר נעשו במשך השנים מספר עיבודים סטטיסטיים של נתוני המחקרים במשותף, מטאאנליזה, בנסיון להקטין את השונות ולחדד את המגמות, ע"י הגדלת המדגם. המטאאנליזות הדגימו, באופן כללי, הקטנה של כ-20%, עם מובהקות סטטיסטית, בתמותה מסרטן שד בקבוצה הממוגרפיה, לעומת קבוצת המעקב, בקרב נשים בגילאים 50-74. בקרב נשים בגילאים 39-49 חלה ירידה בתמותה, בחלק מהמחקרים, אך זו היתה נמוכה יותר ולא הגיעה למובהקות סטטיסטית. יתכן שהסיבה לכך היא השכיחות הנמוכה של סרטן שד בטווח גילאים זה¹. בחלק מהמטאאנליזות היתה מובהקות סטטיסטית לירידה בתמותה בקרב נשים בגילאים 39-49 אך זו הופיעה לאחר גיל 50. חשוב לציין שהאנליזה לפי קבוצת גיל היא רטרוספקטיבית, כלומר לא הופיעה בתכנון המחקרים, דבר הפוגם מראש בתקפותה הסטטיסטית.

חוסר האחידות בין המחקרים והקושי בניתוח התוצאות לאורך זמן הובילו לכך שלא התפתחה מדיניות מוסכמת לגבי השימוש בממוגרפיה, וכיום קיימת שונות בהמלצות האיגודים המקצועיים השונים. מצד שני, תוצאות המטאאנליזות אשר הדגימו יעילות מובהקת לביצוע הבדיקה, מהוות חסם אתי לביצוע מחקרים רנדומלים נוספים.

חוסר האחידות בהמלצות בולט במיוחד בכל הנוגע לאוכלוסיית הנשים בגילאים 39-49. אוכלוסיה זו חשובה מאחר שכרבע מגידולי השד מאובחנים בקרב נשים הצעירות מגיל 50, רובן בטווח הגילאים 40-50.

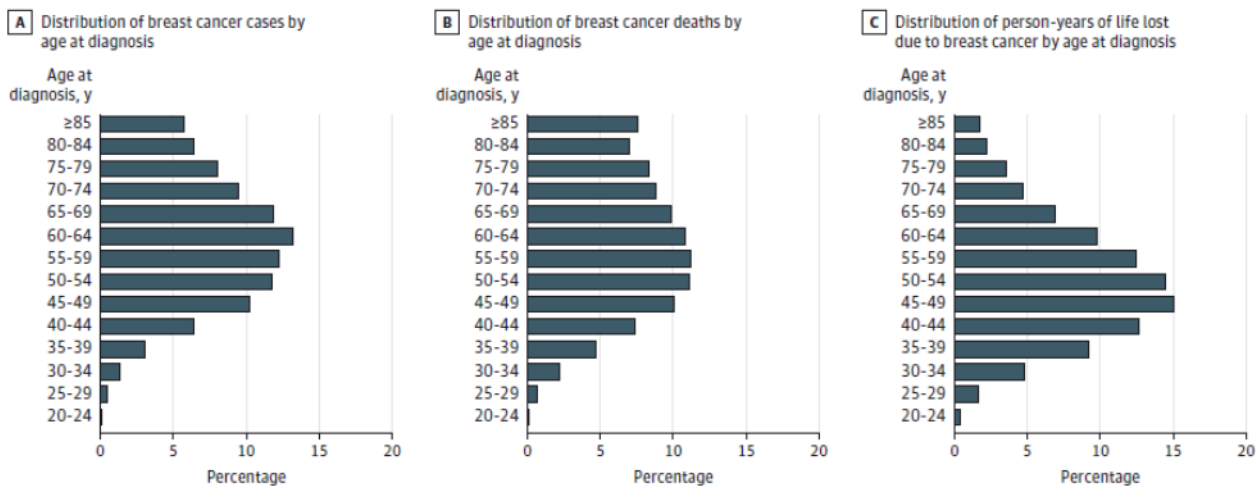
יש להדגיש שמדובר בנשים בסיכון רגיל. לגבי נשים המוכרות כבעלות סיכון גבוה ונשאיות מוטציה בגנים BRCA1&2, קיימות המלצות נפרדות.

בהעדר המלצות מוסכמות נערכו שוב, בשנים האחרונות, עיבודים סטטיסטיים נפרדים ע"י מספר גופים.

קבוצת ה-U.S. Preventive Services Task Force (USPSTC) פירסמה מטאנליזה מעודכנת בפברואר 2016.² במטאנליזה זו נמצאה ירידה של 8% בלבד בתמותה בקרב נשים בגילאים 39-49 אשר אינה בעלת מובהקות סטטיסטית, בעוד שבקרב נשים בגילאים 50-74 הירידה עומדת על 20%. בנוסף נמצא שבקבוצת הממוגרפיה, בגילאים 39-49 לא היתה ירידה משמעותית בשיעור הגידולים המאובחנים בשלב מתקדם, כתוצאה מבדיקות הממוגרפיה, לעומת ירידה מובהקת בשיעור גידולים אלה בקרב נשים בגילאים 50 ומעלה. המלצת ה-U.S. Preventive Services Task Force היא, לכן, להתחיל בדיקות ממוגרפיה בגיל 50. המלצתם לבצע את הבדיקה אחת לשנתיים.

ה-American Cancer Society בחנו גם הם את הנתונים ומצאו שהסיכון לסרטן שד (סיכון אבסולוטי ל-5 שנים) דומה בקבוצת הגיל 45-49 ו-50-54. הדבר נכון גם לגבי ההארעות והתמותה מסרטן שד כפי שניתן לראות בתרשים הבא.³

Figure 1. Breast Cancer Burden by Age at Diagnosis for the Period 2007-2011



A, Age distribution of invasive female breast cancer cases (n = 292 369). Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 18 registries.

B, Distribution of breast cancer deaths by age at diagnosis (n = 16 789), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries.

C, Distribution of person-years of life lost (PYLL) due to breast cancer by age at diagnosis (total = 326 560), with patients followed up for 20 years after diagnosis. Source: SEER 9 registries. The PYLL is based on the 2011 US Female Life Table.²⁸

JAMA October 20, 2015 Volume 314, Number 15

jama.com

בעקבות נתונים אלה המלצתם המעודכנת היא להתחיל ממוגרפיה בגיל 45. התדירות המומלצת על ידם היא ממוגרפיה שנתי בין הגילאים 45-54 ודו שנתי החל מגיל 55.

ה-American college of obstetricians and gynecologists - ACOG בחנו אף הם את הנתונים. להערכתם, אמנם בגילאים 40-50 הירידה בתמותה, כתוצאה מבדיקות הממוגרפיה, נמוכה מזו הקיימת בגילאים 50-74 אך מכיוון שבכל זאת קיימת ירידה בתמותה המלצתם היא להתחיל ממוגרפיה בגיל 40.⁴ הם מדגישים כי אמנם הירידה בתמותה מסרטן שד בקבוצת גיל 40-50 נמוכה מזו שבגילאים 50-74, כאמור, אך לעומת זאת, הרווח בשנות חיים גבוה משמעותית, כפי שניתן לצפות בהתחשב בגיל הצעיר. מאחר שהעלייה בהיארעות סרטן שד עולה באופן רציף החל מגיל 40, אין, לדעתם, הצדקה לקבוע באופן מלאכותי את גיל התחלת הממוגרפיה ל-45. המלצת ה-American college of obstetricians and gynecologists - ACOG היא לכן ממוגרפיה שנתי, אך ניתן לשקול דו שנתי, החל מגיל 40.

המלצות ה-NCCN – National comprehensive cancer network המעודכנות לינואר 2017 לנשים בסיכון רגיל כוללות גם הן ממוגרפיה שנתי החל מגיל 40.

כך שאם נתייחס לנשים בסיכון רגיל בגילאים 40-50 – שני גופים מקצועיים (ACOG ו-NCCN) ממליצים על ממוגרפיה החל מגיל 40, אחת לשנה. גוף אחד (ACS) ממליץ על ממוגרפיה החל מגיל 45 אחת לשנה וגוף אחד בלבד (USPSTC) ממליץ על ממוגרפיה מגיל 50 בתדירות אחת לשנתיים. כלומר, פרט ל-U.S. Preventive Services Task Force כל הגופים כוללים בהמלצותיהם ממוגרפיה שנתי לפני גיל 50.

בטבלה המצורפת, וגם, כמובן, בפרסומי האיגודים, ניתן לראות שגם הגופים הממליצים על התחלת ממוגרפיה בגיל מאוחר מ-40 ממליצים על שיחה והחלטה משותפת לגבי ביצוע בדיקת הממוגרפיה החל מגיל 40.

להלן טבלה המסכמת המלצות הגופים המקצועיים השונים:

Table 1. Recommendations for Breast Cancer Screening in Average-Risk Women ←

	American College of Obstetricians and Gynecologists	U.S. Preventive Services Task Force	American Cancer Society	National Comprehensive Cancer Network
Clinical breast examination	May be offered* every 1–3 years for women aged 25–39 years and annually for women 40 years and older.	Insufficient evidence to recommend for or against. [†]	Does not recommend [‡]	Recommend every 1–3 years for women aged 25–39 years. Recommend annually for women 40 years and older.
Mammography initiation age	Offer starting at age 40 years. [§] Initiate at ages 40–49 years after counseling, if patient desires. Recommend by no later than age 50 years if patient has not already initiated.	Recommend at age 50 years. Age 40–49 years: The decision to start screening mammography in women before age 50 years should be an individual one. [¶]	Offer at ages 40–45 years. [¶] Recommend at age 45 years. [¶]	Recommend at age 40 years.
Mammography screening interval	Annual or biennial [§]	Biennial	Annual for women aged 40–54 years [‡] Biennial with the option to continue annual screening for women 55 years or older [‡]	Annual
Mammography stop age	Continue until age 75 years. Beyond age 75 years, the decision to discontinue should be based on a shared decision-making process that includes a discussion of the woman's health status and longevity.	The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening mammography in women 75 years and older. [†]	When life expectancy is less than 10 years [‡]	When severe comorbidities limit life expectancy to 10 years or less

*Offer in the context of a shared, informed decision-making approach that recognizes the uncertainty of additional benefits and harms of clinical breast examination beyond screening mammography.

[†]Category I recommendation

[‡]Qualified recommendation

[§]Decision between options to be made through shared decision making after appropriate counseling

^{||}Category B recommendation

[¶]Category C recommendation. The Task Force notes that "Women who place a higher value on the potential benefit than the potential harms may choose to begin screening between the ages of 40 and 49 years."

[‡]Strong recommendation

Data from National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2016; Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society [published erratum appears in JAMA 2016;315:1406]. JAMA 2015;314:1599–614; and Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force [published erratum appears in Ann Intern Med 2016;164:448]. Ann Intern Med 2016;164:279–96.

כחלק מהדיון המתמשך פורסם לאחרונה עיבוד סטטיסטי המבוסס על נתוני ה-Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). בעיבוד זה נערכה השוואה של שיעור הירידה בתמותה מסרטן שד בקרב נשים בסיכון רגיל אשר ביצעו בדיקות ממוגרפיה עפ"י לוחות הזמנים השונים המשקפים את המלצות הגופים המקצועיים השונים.⁵

במחקר הושו 3 מסלולים:

1. ממוגרפיה שנתית בגילאים 40-84.
2. ממוגרפיה שנתית בגילאים 45-54, ואחת לשנתיים בגילאים 55-79.
3. ממוגרפיה אחת לשנתיים בגילאים 50-74.

עפ"י תוצאות המחקר הירידה הגדולה ביותר בתמותה מסרטן שד, ירידה של 39.6%, היתה במסלול 1, בו גיל התחלת הממוגרפיה היה 40 והתדירות – אחת לשנה. במסלול 2, בו גיל התחלת הממוגרפיה היה 45 והתדירות שנתית ב-10 שנים הראשונות ודו-שנתית בהמשך, נצפתה ירידה נמוכה יותר של 30.8% בלבד. במסלול 3 הירידה היתה הנמוכה ביותר, של 23.2%. במסלול זה גיל התחלת הממוגרפיה היה 50 ותדירותה דו שנתית. ממצאי מחקר זה תומכים בעיקר בהמלצות ה-National comprehensive cancer network – NCCN. כמו כן, מודגמת עדיפות גם ללוח הזמנים המומלץ ע"י ה-ACS. לוח הזמנים המומלץ ע"י ה-USPSTC, והמומלץ היום בישראל ע"י משרד הבריאות, הביא לתוצאה הנמוכה ביותר. חשוב לציין שלמודל מחקר זה, בדומה לכל העיבודים והמחקרים הקודמים, יש הגבלות סטטיסטיות מסוימות.

לצד היתרון הברור של ביצוע בדיקת הממוגרפיה כבדיקת סקר, המפחיתה את התמותה מסרטן שד, קיימים גם חסרונות לביצוע הבדיקה, ואלה מהווים חלק מהגורם להתנגדות הגופים המקצועיים להמליץ על התחלת הבדיקה בגיל מוקדם מ-50. החסרונות השכיחים הם חשיפה לקרינת רנטגן ואבחון ממצאים שהם false positive, כלומר ממצאים אשר יאובחנו כחשודים בממוגרפיה אך לאחר בירור מתאים ימצא שאינם ממאירים. ממצאים כאלה כרוכים בביצוע ביופסיות מיותרות, ולעיתים אף ניתוחים, על כל הסבל הפיזי והנפשי הכרוך בכך.

אולם החסרון העיקרי הוא אבחון יתר (overdiagnosis). כאן מדובר בגידולים סרטניים אשר אובחנו בבדיקת הסקר וללא טיפול לא היו מתקדמים למחלה ממושטת ולא היו מסכנים את חיי החולה בשום שלב. חלקם היו עוברים נסיגה ספונטנית, ככל הנראה. גידולים אלה, לאחר שאובחנו, מטופלים באופן מלא. כך שאבחון יתר מוביל, בהכרח, לטיפול יתר (overtreatment). קיים חשש שהרחבת האוכלוסיה הנבדקת תביא להגדלה כמות הגידולים העוברים אבחון יתר וטיפול יתר.

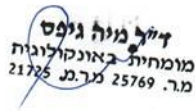
כיום אין בידינו היכולת להבדיל בין גידולים אשר יתקדמו ויתפשטו לבין אלה שלא. שיעור אבחון היתר, לכן, אינו מדיד. הערכתו מבוססת על חישוב סטטיסטי של הפער בין העליה באבחון גידולים בשלבים התחלתיים, כתוצאה מבדיקה הממוגרפיה, לבין הירידה הנמוכה מהצפוי באבחון גידולים בשלבים מתקדמים. השיעור המדויק של אבחון היתר אינו ידוע. בחישובים שונים הוא נע בין 0% ל-54%. ברוב המחקרים הוא נע בין 20%-30%. בכמצאת המחקרים מדובר באבחון יתר של גידולים טרום סרטניים – DCIS.

לסיכום:

1. תרומתה של בדיקת הממוגרפיה בהקטנת התמותה מסרטן שד, בקרב נשים בסיכון רגיל, בגילאים 40-50, קשה להערכה עקב חוסר אחידות ניכר בין מחקרי הממוגרפיה, הבדלים טכניים באופן ביצוע הבדיקה והתקדמות בטיפול בסרטן מאז קיום המחקרים.
2. למרות הקושי, בעיבודים סטטיסטיים חוזרים נמצא שקיימת ירידה בתמותה מסרטן שד בקרב נשים בסיכון רגיל בגילאים 40-50, אך היא אינה בעלת מובהקות סטטיסטית, כפי שמודגם בקרב נשים מעל גיל 50.
3. במחקר סטטיסטי חדש נמצא שהפחתת התמותה המקסימלית הושגה בקרב נשים בגילאים 40-84 המבצעות בדיקת ממוגרפיה שנתית, כפי שמומלץ ע"י ה-ACOG וה-NCCN. ההפחתה הנמוכה ביותר נמצאה בקרב נשים אשר עברו ממוגרפיה אחת לשנתיים בגילאים 50-74.
4. ביצוע בדיקות ממוגרפיה מוביל גם לאיבחון גידולים אשר היו נסוגים ללא טיפול, ואבחונם מהווה אבחון יתר ומוביל לטיפול יתר.
5. כתוצאה משיקולים אלה קיים שוני בהמלצות האיגודים המקצועיים השונים לגבי גיל התחלת הממוגרפיה ותדירותה האופטימלית.

המלצתי:

בהתחשב בכך שרבע מגידולי השד מאובחנים מתחת לגיל 50, רובם בין הגילאים 40-50, ובכך שקיימת ירידה בתמותה מסרטן שד כתוצאה מממוגרפיה גם בגילאים אלה, אשר אינה מתבטלת נוכח האפשרות של אבחון יתר, ולאור ממצאי המחקר המעודכן⁵ המדגים נחיתות למשטר המבוסס על ביצוע ממוגרפיה בין הגילאים 50-74 בלבד ובתדירות אחת לשנתיים, אני ממליצה על התחלת ביצוע בדיקת הממוגרפיה מגיל 40, בתדירות אחת לשנה. בכך אני מצטרפת להמלצות ה-ACOG וה-NCCN על התחלת ממוגרפיה מגיל 40, אחת לשנה ותומכת בבקשה להרחבת הגדרת סל הבריאות לכלול משטר זה.



References:

- ¹ Myers ER et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening A Systematic Review. JAMA. 2015;314(15):1615-1634
- ² Nelson H. et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Annals of Internal Medicine • Vol. 164 No. 4 • 16 February 2016
- ³ Oeffinger KC et al. Breast cancer screening for women at average risk. 2015 guidelines update from American Cancer Society. JAMA 2015, 314(15): 1599-1614
- ⁴ ACOG practice bulletin. Breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, no. 179, July 2017
- ⁵ Arleo EK et al. Comparison of Recommendations for Screening Mammography Using CISNET Models. Cancer online, Aug 21, 2017
- ⁶ Bleyer A et al. Effect of Three Decades of Screening Mammography on Breast-Cancer Incidence. N Engl J Med 2012;367:1998-2005