

Andrzej Zieliński

NAJCZĘŚCIEJ SPOTYKANE BŁĘDY W BADANIACH PRZESIEWOWYCH

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: W. Magdzik

Praca przedstawia teoretyczne założenia badań przesiewowych oraz ich podstawy metodologiczne. Analizie poddano źródła i rodzaje błędów występujących w badaniach przesiewowych.

Słowa kluczowe: badania przesiewowe, stronniczość selekcji, błąd pomiaru

Key words: screening, selection bias, measurement error

WSTĘP

Badania przesiewowe prowadzone w celu wczesnego wykrywania chorób lub stanów patologicznych poprzedzających choroby stanowią istotny element współczesnej medycyny i zdrowia publicznego. Ich specyfiką jest badanie ludzi zdrowych lub pozornie zdrowych (bezobjawowych), a zadaniem wykrycie wczesnych stadiów choroby lub stanów zagrażających rozwinięciem choroby w przyszłości w celu podjęcia właściwego działania terapeutycznego lub profilaktycznego.

ZAŁOŻENIA TEORETYCZNE BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Prowadzenie badań przesiewowych może mieć na celu:

- rozwiązanie naukowego problemu badawczego
- wskazanie sposobu rozwiązania istotnego problemu zdrowotnego w populacji, a więc zadanie z dziedziny zdrowia publicznego
- ochronę zdrowia poszczególnych osób.

Jednak niezależnie od pierwotnego celu w jakim badanie zostało podjęte, warunkiem etycznego ich uzasadnienia jest to, że osoby „wyłapanie” w badaniu przesiewowym zostaną poddane dalszej dokładniejszej diagnostyce, a następnie obserwacji i w zależności od wskazań, działaniom profilaktycznym lub leczniczym.

Nie we wszystkich chorobach prowadzenie badań przesiewowych jest uzasadnione lub możliwe. Na przykład brak jest uzasadnienia takich badań w chorobach, których wystąpienie nie jest poprzedzone zmianami przedklinicznymi, których początek jest nagły, a przebieg ostry i gwałtowny. Rzadkie występowanie niektórych chorób sprawia, że dotyczące ich badania przesiewowe mogłyby okazać się bardzo kosztowne w stosunku do efektów (1).

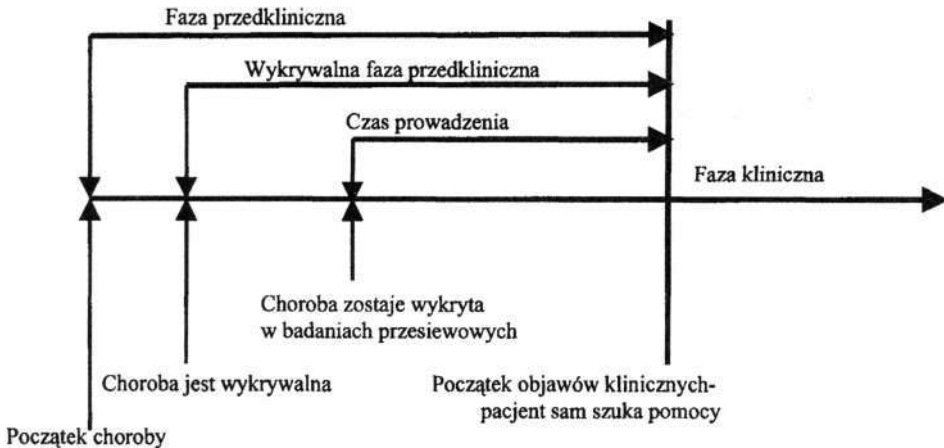
WARUNKI POPRAWNOŚCI METODYCZNEJ BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Warunki, od których spełnienia jest uzależnione efektywne i odpowiadające normom etycznym prowadzenie badań przesiewowych można sformułować następująco:

1. Choroba, której badanie dotyczy ma istotne znaczenie dla zdrowia jednostek lub dla zdrowia publicznego (2, 3).
2. Jej rozpowszechnienie stwarza prawdopodobieństwo wykrycia odpowiedniej (uzasadniającej podjęcie badań) liczby przypadków (4).
3. Choroba ta ma odpowiednio długą fazę przedkliniczną (utajoną), aby wykrycie choroby w badaniu przesiewowym istotnie poprzedzało pojawienie się objawów (5).
4. Istnieje konkretna możliwość wdrożenia działań zapobiegawczych lub leczniczych, których wczesne zastosowanie może zapobiec wystąpieniu choroby, doprowadzić do jej wyleczenia lub złagodzić jej przebieg (6, 7).
5. Są dostępne możliwości techniczne przeprowadzenia takich badań w postaci struktury organizacyjnej, odpowiednio czułych i specyficznych testów diagnostycznych oraz środków finansowych na przeprowadzenie samego badania i dalszej opieki nad osobami z dodatnimi wynikami testów przesiewowych (8, 9).

W historii choroby osoby poddanej badaniu przesiewowemu możemy wyróżnić następujące punkty czasowe:

- początek choroby (kontakt z czynnikiem etiologicznym, uzjadliwienie zarazka w wyniku mutacji i in.),
- czas gdy choroba staje się wykrywalna przez test przesiewowy,
- czas w którym rzeczywiście zastosowano ten test,
- czas wystąpienia objawów klinicznych.



Ryc. 1. Punkty i okresy czasowe choroby w odniesieniu do badań przesiewowych
Fig. 1. Time points and periods of the disease in relation to screening

Okres pomiędzy początkiem choroby, a pojawieniem się objawów klinicznych stanowi fazę przedkliniczną - okres utajenia choroby poprzedzający fazę kliniczną czyli okres objawowy. Część okresu utajenia, kiedy choroba może zostać wykryta przez

zastosowanie testów przesiewowych nosi nazwę rozpoznawalnej fazy przedklinicznej, a czas od wykrycia choroby do pojawienia się objawów klinicznych stanowi tzw. czas prowadzenia (*lead time*). Czas prowadzenia to okres, który dzięki badaniom przesiewowym dostajemy do dyspozycji na zastosowanie działań zapobiegawczych lub leczniczych. Rycina 1 przedstawia układ czasowy poszczególnych okresów rozwoju choroby w warunkach naturalnych oraz wczesnego jej wykrycia (10).

BŁĘDY CZUŁOŚCI I SWOISTOŚCI TESTÓW W BADANIACH PRZESIEWOWYCH

Osoby poddane badaniom przesiewowym kwalifikujemy w zależności od wyniku testu jako dodatnie lub ujemne. Zastosowaniu testów przesiewowych kryje ryzyko popełnienia błędów, to znaczy otrzymania wyników fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich czyli błędów czułości i swoistości. Cel jaki stawiany jest w projektowaniu badań przesiewowych oraz perspektywa dalszej, dokładniejszej diagnostyki wszystkich przypadków dodatnich, może wprowadzać asymetrię do oceny czułości i swoistości testu. Większą wagę przykładamy do czułości, gdyż za wynikiem fałszywie ujemnym kryje się człowiek, któremu dobrodziejstwo badań przesiewowych zostało odjęte i w perspektywie ma przed sobą pełny rozwój objawów klinicznych po okresie odpowiadającym czasowi prowadzenia. Są to tzw. przypadki interwałowe (*interval case*). Błąd swoistości pociąga za sobą mniej dramatyczne skutki, ale również niebagatelne. Wprowadza obciążenie psychiczne osoby fałszywie rozpoznanej jako chora lub zagrożona zachorowaniem oraz zwiększa koszty prowadzenia badań. Może też spowodować narażenie takiej osoby na dodatkowe koszty i uboczne skutki niepotrzebnego leczenia (11).

Czułość i swoistość rozpoznawania w badaniach przesiewowych nie zależą wyłącznie od stosowanego testu. Zależą również od warunków w jakich test został przeprowadzony, stopnia zaawansowania choroby oraz innych nie związanych bezpośrednio z chorobą cech osoby badanej. Na przykład na wynik mammografii stosowanej w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi wpływa rodzaj stosowanego aparatu, liczba wykonanych projekcji, doświadczenie radiologa interpretującego wyniki testu, rozmiar guza, gęstość tkanki sutka i in. (12, 13).

NAJCZĘSTSZE BŁĘDY W OCENIE EFEKTÓW BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Ocena efektów programu badań przesiewowych może być dokonywana na podstawie rozmaitych wskaźników epidemiologicznych. Najprostszym z nich jest proporcja wczesniej wykrytych przypadków wśród osób poddanych badaniom. Z tej proporcji nie wynika jednak żaden mierzalny skutek dla zdrowia ludzi poddanych badaniom. Korzyści można dopiero ocenić porównując proporcję wyleczeń wśród rozpoznawanych wczesnych i przypadków rozpoznanych dopiero w okresie objawowym lub czas przeżycia obu grup. Czas przeżycia jest znacznie mocniejszą miarą epidemiologiczną niż ocena odsetka wyzdrowień, gdyż uwzględni sytuacje, w których nie doszło do całkowitego wyleczenia lecz został wydłużony czas życia pacjenta. Jednak bezkrytyczne stosowanie analizy czasu przeżycia w badaniach przesiewowych może prowadzić do błędów, które najczęściej polegają na zawyżeniu pozytywnych skutków programu (11). Pierwszym źródłem tego rodzaju błędów jest obliczanie w grupie przypadków rozpoznanych w badaniu przesiewowym czasu przeżycia od momentu uzyskania dodatniego wyniku testu, a w grupie

osób nie poddanych badaniom od pojawienia się objawów klinicznych. W ten sposób czas prowadzenia jest dodawany do czasu przeżycia dając ocenę zawyżoną. Innym źródłem zawyżenia wyników może być fakt, że do grupy przypadków wyłonionych w badaniu przesiewowym większe szanse trafienia mają osoby, u których okres bezobjawowy jest dłuższy niż osoby o krótszym okresie przedklinicznym. A jest bardzo prawdopodobne, że u osób o krótszym okresie utajenia choroby jej rozwój jest szybszy, a przebieg gwałtowniejszy również w okresie objawowym (11).

Innym ważnym źródłem błędów w badaniach przesiewowych może być też stronniczość selekcji uczestników badań. Przy doborze ochotniczym do badań przesiewowych nad rakiem sutka zaobserwowano zgłaszanie się większego niż w populacji ogólnej odsetka osób o podwyższonym ryzyku. W kanadyjskim badaniu przesiewowym prowadzonym w celu wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, więcej zgłaszało się osób mniej zagrożonych. Selekcja ochotnicza może wprowadzać również stronniczość poprzez wpływ na czas przeżycia, jeśli do badania zgłaszają się osoby szczególnie troszczące się o własne zdrowie. Można oczekiwać po nich większej dyscypliny w stosowaniu się do zaleceń lekarskich i regularnego przyjmowania leków (14-18).

Potencjalnym źródłem błędów w badaniach przesiewowych jest nierównomierny rozkład osób podatnych na chorobę w populacji poddanej badaniom przesiewowym i populacji kontrolnej. Jeśliby badania przesiewowe w kierunku anaplazji szyjki macicy były robione w populacji kobiet, których wysoki odsetek miał wykonaną histerektomię i porównywane z populacją osób nie operowanych, mierzenie efektów badania zapadalnością na inwazyjnego raka macicy w tych populacjach mogłoby prowadzić do błędnych wniosków.

KORYGOWANIE BŁĘDÓW STRONNICZOŚCI

Próby korygowania błędów stronniczości w analizie danych spowodowały powstanie licznych modeli matematycznych mających doprowadzić do uzyskania wyników bardziej wiarygodnych. Wszystkie one jednak opierają się na przyjętych założeniach nie do końca dających się zweryfikować empirycznie. Najbardziej pewną metodą analizy skutków zdrowotnych programów badań przesiewowych jest zastosowanie randomizowanych badań klinicznych z dwoma losowo dobranymi kohortami i w jednej z nich wprowadzenie badań przesiewowych, a w drugiej nie. Ale tego rodzaju badania są bardzo kosztowne i trudne do przeprowadzenia na skalę odpowiednią dla chorób stosunkowo rzadkich.

Ostateczny efekt programu badań przesiewowych dla zdrowia publicznego zależy od wielu czynników takich jak:

- ciężkość, rozpowszechnienie i przebieg badanej choroby,
- zastosowany test, jego czułość i swoistość,
- możliwości dalszej diagnostyki i leczenia,
- poprawa rokowania w wyniku wczesnego podjęcia leczenia,
- uczestnictwo w badaniach, szczególnie osób o podwyższonym ryzyku.

Jeżeli choroba jest rzadka w populacji ogólnej, a stosunkowo częsta w pewnych subpopulacjach - tzw. grupach ryzyka - uzasadnione jest stosowanie badań przesiewowych ograniczonych do tych właśnie grup. Przykładem może być badanie przesiewowe

w kierunku HIV osób przyjmujących dożylnie substancje odurzające. W tym wypadku stronniczość selekcji w odniesieniu do populacji ogólnej jest celem zamierzonym. Ale już w obrębie odpowiednio zdefiniowanej grupy ryzyka selekcja nie powinna być stronnicza.

Gdy planowane jest wprowadzenie badań przesiewowych w danym kraju lub regionie zwykle rozważane są różne strategie, które mogą różnić się między sobą, jeśli chodzi o efektywność i koszty. Tylko nieliczne strategie badań były rygorystycznie sprawdzane w randomizowanych badaniach klinicznych, a nawet jeśli były, to trudno odnieść wyniki takich badań do innych populacji różniących się zapadalnością i umieralnością, dyscypliną społeczną i zasobami materialnymi. Aby więc ocenić przewidywaną efektywność planowanego programu badań przesiewowych należałoby przeprowadzić nowe badania dostosowane do warunków, w których program ten będzie wprowadzony (5). Na wyniki analizy czasu przeżycia trzeba niekiedy czekać wiele lat. Pewne rozwiązanie może jednak przynieść stosowanie w tych badaniach wskaźników zastępczych. Są one dobierane w ten sposób, aby były dobrze skorelowane z ważnymi wskaźnikami epidemiologicznymi, jak np. czas przeżycia, a jednocześnie aby je można było uzyskać w stosunkowo krótkim czasie. Stwierdzono, na przykład, że obniżenie umieralności w programie przesiewowym raka sutka pozostaje w silnym związku statystycznym ze zmianami rozkładu gęstości prawdopodobieństwa stadiów zaawansowania tej choroby. Mówiąc prościej, te programy, które efektywnie zmniejszają umieralność z powodu raka sutka powodują, że odsetek przypadków wykrytych we wcześniejszym stadium jest większy, a w późniejszym mniejszy niż w populacji, gdzie nie działa program przesiewowy (19).

Znaczenie badań przesiewowych, a ściślej mówiąc wyników badań przesiewowych dla wykrywania chorób, poprawy wyników leczenia, zapobiegania i wielu innych elementów zdrowia publicznego jest tak ważne, że należy zawsze pilnie rozważać wszystkie możliwości zminimalizowania błędów w ich przeprowadzaniu i analizie ich wyników (19-22).

Andrzej Zieliński

THE MOST PREVALENT ERRORS IN SCREENING STUDIES

SUMMARY

The article presents theoretical foundations of screening research in epidemiology. In planing of screening study several features of the disease should be considered such as severity and prevalence of studied disease as well as availability of treatment for it and also availability of appropriate tests which enable screening program at the affordable cost. Evaluation of screening may be based on the number of early diagnoses or on the difference in survival time between people who are screened and those who are not. Any analysis of the effects of screening program may have pitfalls leading to incorrect assessment. The most prevalent errors such as selection bias and measurement error are discussed.

PIŚMIENNICTWO

1. Morrison AS. Screening in Chronic Diseases. Oxford University Press: New York;1985.
2. Walter SD. Evaluating the survival of cancer cases detected by screening. *Statistics in Med* 1987;6:885-900.

3. Rich S, McLaughlin W. Detection of subclinical cardiovascular disease: the emerging role of electron beam computed tomography. *Prev Med* 2002;34:1-10.
4. Symonds RP. Is screening for cervical cancer effective? *Clin Oncol* 2001;13:473-5.
5. Smith RA, Cokkinides V, Lewin B, i in. American Cancer Society guidelines for early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:8-22.
6. Mays RM, Zimet GD, Winston Y, i in. Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women. *Health Care Women Int* 200;21:361-74.
7. Smith RA. Principles of successful cancer screening. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8:587-609.
8. Loeve F, Brown ML, Boer R, i in. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:557-63.
9. Kodish E. Commentary: risks and benefits, testing and screening, cancer, genes and dollars. *J Law Med Ethics* 1997;25:252-5.
10. Stephenson C. Screening, Models of. W: *Encyclopedia of Epidemiologic Methods*, Gail MH, Benichou J. Wiley&Sons Ltd: Chichester:2000;817-39.
11. van Oortmarssen GJ. Screening, Overview. W: *Encyclopedia of Epidemiologic Methods*, Gail MH, Benichou J. Wiley&Sons Ltd: Chichester:2000;839-47.
12. Boyes DA, i in. A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clin Invest in Med* 1982;5:1-29.
13. Valanis BG, Glasgow RE, Mullooly J, i in. Screening HMO women overdue for both mammograms and Pap tests. *Prev Med* 2002;34:40-50.
14. Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J, Vik SA. Factors important in promoting cancer screening among Canadian women: findings from the 1996-97 National Population Health Survey (NPHS). *Can J Public Health* 2001;92:127-33.
15. Murphy MFG. Twenty years screening for cervical cancer of the uterine cervix in Great Britain, 1964-84: further evidence for its ineffectiveness. *J Epidemiol Comm Health* 1988; 42:49-53.
16. Taplin SH, Ichikawa LE, Kerlikowske K, i in. Concordance of breast imaging reporting and data system assessments and management recommendations in screening mammography. *Radiology* 2002;222:529-35.
17. Eaker S, Adami HO, Sparen P. Attitudes to cervical cancer: a population-based study in Sweden. *Cancer Causes Control* 2001;12:519-28.
18. Eaker S, Adami HO, Sparen P. Reasons women do not attend screening for cervical cancer: a population-based study in Sweden. *Prev Med.* 2001;32:482-91.
19. Mondragon D, Brandon JE. Two major ethical issues in health education and promotion: assessing stage of change and cancer screening. *Fam Community Health* 2001;23:50-61.
20. Blostein J, Clark PA. Cost-effectiveness of preimmunization hepatitis B screening in high-risk adolescents. *Public Health Rep* 2001;116:165-8.
21. Michielutte R, Sheldon B, Paskett ED, i in. Use of interrupted time-series design to evaluate a cancer-screening program. *Health Educ Res* 2000;15:615-23.
22. Clemen RT, Lacke CJ. Analysis of colorectal cancer screening regimens. *Health Care Manag Sci* 2001;4:257-67.

Adres autora:

Andrzej Zieliński
Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny
ul Chocimska 24, 00-791 Warszawa