

Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
Nr 58/2011 z dnia [REDACTED]
o programie zdrowotnym
„Program badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania
zmian przednowotworowych lub nowotworowych
jelita grubego oraz gruczołu krokowego”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej uważam, że projekt programu zdrowotnego „Program badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania zmian przednowotworowych lub nowotworowych jelita grubego oraz gruczołu krokowego” dotyczy istotnego problemu zdrowotnego. Część programu dotycząca jelita grubego powinna być skoordynowana z Narodowym Programem Zwalczania Chorób Nowotworowych. Część dotycząca wykrywania raka gruczołu krokowego (PSA) powinna uwzględnić informowanie badanych o ewentualnych korzyściach i działaniach niepożądanych tego badania przesiewowego i zapewniać dalszą opiekę urologiczną osobom z dodatnim wynikiem badania.

Powstanie i rozwój raka jelita grubego (RJG, C 18) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są genetyczne i środowiskowe. Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym należą: pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalenia jelit. Większość (85%) raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych (APC, DCC, p53) prowadzących do rozrostu nabłonka gruczołowego i uformowania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów (m.in. K-ras). Do czynników ryzyka powstania RJG zalicza się: polipy gruczołowe jelita grubego, choroby zapalne jelita grubego, czynniki środowiskowe-dietetyczne (częstsze występowanie RJG obserwuje się u osób pozostających na diecie z przewagą tłuszczów zwierzęcych i jednocześnie ubogiej w błonnik oraz wapń), wiek (zwiększone ryzyko zachorowania występuje po 50 roku życia, szczyt zachorowań przypada na 8 dekadę życia).

Dziedziczne i rodzinne uwarunkowania dotyczą kilkunastu procent wszystkich zachorowań na RJG. Podstawą do rozpoznania takich uwarunkowań są wywiady rodzinne obejmujące krewnych pierwszego i drugiego stopnia. Dziedziczne uwarunkowanie zachorowań można uznać za wysoce prawdopodobne, jeżeli: nowotwór rozpoznano u kilku krewnych w przynajmniej dwóch kolejnych pokoleniach; nowotwór rozpoznano bez obciążenia rodzinnego, przed 40 rokiem życia oraz w przypadkach z chronicznymi zachorowaniami na raka jelita grubego i inne nowotwory (zwłaszcza na raka błony śluzowej trzonu macicy).

Mutacje silnych genów predyspozycji są przyczyną około 3% zachorowań na RJG. Niezależnie od tego około 10% zachorowań ma charakter rodzinny. Do najczęściej rozpoznawanych zespołów uwarunkowanych przez znane geny predyspozycji należą: dziedziczny RJG bez polipowatości, czyli zespół Lynch – przyczyna około 2 % zachorowań; zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej – przyczyna poniżej 0,5% zachorowań; inne zespoły polipowatości (zespół Peutza i Jeghersa, zespół polipowatości młodzieńczej) – zacznie poniżej 0,5% zachorowań.

Rozpoznanie RJG opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych. W przypadkach nowotworu odbytnicy często zgłaszaną dolegliwością jest odczuwanie uciążliwego parcia na stolec i kilkakrotne w ciągu doby oddawanie niewielkich objętości stolca z domieszką śluzu lub krwi, co niekiedy nazywane jest „pseudobiegunką”. Celem ustalenia rozpoznania, należy wykonać: badanie przedmiotowe jamy brzusznej, badanie per rectum, badania endoskopowe (rektoskopia, fibrosigmoidoskopia – FS, kolonoskopia), badanie materiału biopsyjnego pobranego podczas endoskopii. W każdym przypadku obowiązują zasady ogólnego badania lekarskiego z oceną objawów otrzewnowych, napięcia powłok jamy brzusznej, osłuchiwania perystaltyki.

Zasadniczym sposobem leczenia raka odbytnicy lub okrężnicy jest resekcja odcinka jelita z guzem połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. Leczenie uzupełniające stanowi stosowanie chemioterapii opartej o 5-fluorouacylen (5-FU) i lewamizol przez rok po operacji. Obecnie stosuje się 5-FU z kwasem folinowym, niekiedy w połączeniu z oksaliplatyną.

Średnie przeżycie 5-letnie chorych na raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania klinicznego: I stopień – 70%, II stopień – 63%, III stopień – 46%, IV stopień – 12%.

Głównym celem badań przesiewowych w profilaktyce RJG jest ograniczenie umieralności. W badaniach przesiewowych stosuje się jedną z trzech metod: test na obecność krwi utajonej w kale (co rok), sigmoidoskopię wykonywaną za pomocą giętkiego aparatu (co 5 lat), pełną kolonoskopię (co 10 lat).

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach, w tym: PUO (2009), WHO (2011), WGO (2007), ECO (2007), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} British Society of Gastroenterology (2009), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} American Society for Gastrointestinal Endoscopy (2006), New Zealand (2004). ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.}

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce drugie miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. W ostatnich latach obserwuje się wzrost współczynników zapadalności i umieralność na RJG. W 2007 roku standaryzowane współczynniki zachorowalności wyniosły 19/100 tys. i 29/100 tys. odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Rak odbytnicy i okrężnicy rzadko występują u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia.

Uchwała Rady Ministrów nr 43/2010 z dnia 16 marca 2010 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach wieloletniego „Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2010 oraz kierunków realizacji tego programu na lata 2011 i 2012, wskazuje na konkretne działania, które mają być realizowane m.in. w ramach walki z rakiem jelita grubego. W ramach programu, w latach 2011-2012 będą kontynuowane działania we wszystkich kierunkach wymienionych w ustawie o ustanowieniu programu wieloletniego „Narodowego programu zwalczania chorób nowotworowych”(Dz. U. Nr 143, poz. 1200). W ramach programu badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego zaleca się badania przesiewowe: u osób w wieku 50-65 lat, niezależnie od wywiadu rodzinnego; osób w wieku 40-65 lat, które mają krewnego pierwszego stopnia, u którego rozpoznano RJG; osób w wieku 25-65 lat z rodziny HNPCC (rodzinnego RJG niezwiązanego z polipowatością). W ramach badania wykonuje się kolonoskopię oraz usuwa polipy poniżej 10mm. Ośrodki kolonoskopowe współpracują z lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej. Ponadto w ramach programu realizowana jest kontrola jakości badań kolonoskopowych, prowadzona jest wysyłka zaproszeń do populacji oraz szkolenia dla kolonoskopistów i histopatologów a także koordynacja i monitorowanie programu.

Podsumowując opinie ekspertów:

- Programy dotyczące profilaktyki i wczesnego wykrywania RJG powinny być prowadzone pod warunkiem okresu badań min. 10 lat, zapewnienia odpowiedniego

poziomu finansowania; monitoringu programu przez firmę zewnętrzną, oceny jakości badań przez zewnętrzny autorytet medyczny.

- Z drugiej strony eksperci wyrażają wątpliwość, czy omawiane programy powinny być prowadzone przez samorządy ze względu na warunki ogólne i szczegółowe, wymagane dla tego typu badań. Ponadto samorządy mogą wesprzeć program Narodowy przez udostępnienie i zakup niezbędnej aparatury medycznej.

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, C61) – jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Ponadto jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysokorozwiniętych.

Czynnikami ryzyka jest wiek oraz obciążenie genetyczne. Ryzyko zachorowania wzrasta dwukrotnie, jeżeli w rodzinie chorował krewny 1 stopnia pokrewieństwa, oraz 5-11 krotnie, jeżeli chorowało 2 i więcej krewnych 1 stopnia pokrewieństwa. Nowotwór rzadko pojawia się przed 40 r.ż., zaś średni wiek zachorowania to 70 lat. W rozwoju nowotworu istotną rolę odgrywają androgeny. Kastraci oraz mężczyźni z niedoczynnością przysadki rzadko chorują na raka stercza. Istnieją dowody, iż na zmianę ryzyka zachorowania wpływa sposób odżywiania. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zachorowania może być pochodzenie etniczne. W Stanach Zjednoczonych standaryzowany współczynnik zapadalności na RGK wśród mężczyzn pochodzenia afrykańskiego w 2004 roku był o około 60% wyższy (165,8/100 tys.) niż u osób rasy kaukaskiej (105,5/100 tys.) RGK jest drugim nowotworem u mężczyzn pod względem częstości rozpoznawania. Rocznie diagnozuje się około 900 tys. nowych przypadków zachorowań z czego około 75% wykrywa się w państwach uprzemysłowionych.

W Polsce co roku odnotowuje się około 7 tys. nowych zachorowań. Z powodu RGK każdego roku umiera ponad 3,5 tys. mężczyzn. Pod względem zachorowalności jak i umieralności z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, RGK zajmuje w Polsce 2. miejsce, za nowotworem złośliwym oskrzela i płuca. W 2007 r. RGK stanowił 11,8% wszystkich nowo diagnozowanych nowotworów u mężczyzn.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem RGK zazwyczaj nie mają objawów lub mają objawy typowe dla łagodnego przerostu prostaty (częstomocz, nykturia, nagłace parcie na mocz, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie objawem jest krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny (m.in. w okolicy lędźwiowego odcinka kręgosłupa), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy. Podczas badania per rectum możliwe jest wykrycie guza zlokalizowanego w tylnej i bocznych częściach stercza (25-30% guzów jest niewyczuwalnych palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście). Stosunkowo często rak stercza stwierdza się w badaniu histologicznym materiału sekcyjnego, co wskazuje na istnienie postaci utajonych, niepowodujących objawów klinicznych, a więc niezagrażających życiu i niewymagających leczenia.

Badania stosowane w rozpoznawaniu RGK obejmują badania laboratoryjne (stężenie PSA – swoisty antygen gruczołu krokowego, odsetek wolnego PSA), badania obrazowe (przezodbytnicza ultrasonografia) oraz badania mikroskopowe. Rozpoznanie ustala się na podstawie wyniku badania cytologicznego lub histologicznego. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych w biopsji gruboigłowej rdzeniowej, wykonanej pod kontrolą przezodbytniczego USG. Należy pobrać nie mniej niż 6 wycinków w celu zwiększenia prawdopodobieństwa znalezienia komórek nowotworowych i ustalenia stopnia złośliwości. Rzadziej pobiera się wycinki operacyjnie. W stadium bezobjawowym wskazaniem do badania mikroskopowego jest najczęściej stwierdzenie zwiększonego stężenia PSA w surowicy. W niektórych przypadkach RGK może być wykryty z wykorzystaniem badania per rectum. Jednakże przydatność tego badania jest ograniczona i zależy w dużej

mierze od doświadczenia wykonującego je lekarza. Pomimo to zalecane jest regularne badanie per rectum mężczyzn po 50 r.ż. Czynniki takie jak podwyższone stężenie PSA, obciążenie rodzinne, nieprawidłowe wyniki badania per rectum wskazują na podwyższone ryzyko wykrycia raka stercza w badaniu biopsyjnym, podczas gdy uprzednio uzyskane wyniki negatywne badania biopsyjnego świadczą o zmniejszonym ryzyku wykrycia raka stercza. Metody diagnostyczne stosowane do rozpoznawania RGK, pomimo zdolności do wykrywania wczesnych etapów choroby, nie pozwalają odróżnić nowotworu prowadzącego do zgonu od zmian stanowiących niewielkie zagrożenie dla życia. W badaniu laboratoryjnym oznacza się podwyższenie stężenia PSA oraz zwiększony odsetek wolnego PSA. W 85% przypadków RGK stężenie PSA ≥ 4 ng/ml oraz wolny PSA stanowi $\geq 25\%$ całkowitego PSA. Należy zaznaczyć, że badanie to nie jest swoiste dla raka stercza.

Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjenta oraz jego wieku. Leczenie radykalne (operacyjne) lub radioterapia jest wskazana w przypadku raka ograniczonego do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego nie mniejszym niż 10 lat. Leczenie radykalne związane jest z częstymi powikłaniami takimi jak nietrzymanie moczu i impotencja które występują u odpowiednio, 1/3 do 2/3 chorych.

Przeżycie chorych zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz zastosowanego sposobu leczenia. Po leczeniu radykalnym odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 70-85%, zaś odsetek przeżyć 10-letnich 50-75%. U mężczyzn z miejscowym lub lokalnym zaawansowaniem RGK przeżycie 5-letnie wynosi około 100%. W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby można podać chorych wstępnej hormonoterapii, ale leczenie to wprowadza się zwykle w ciągu 18-36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo przeżywają zazwyczaj średnio 4,5 roku, zaś chorzy z przerzutami – średnio 1-3 lat.

Wśród metod zapobiegania RGK wyróżnia się: profilaktykę pierwotną, polegającą na eliminowaniu narażenia na czynniki ryzyka zachorowania, takie jak palenie tytoniu, nadmierna ekspozycja na promieniowanie słoneczne czy nieprawidłowa dieta; profilaktykę wtórną – badania przesiewowe, oparte na: oznaczaniu PSA, badaniu per rectum oraz transrektalnym badaniu USG, których celem jest wykrywanie stanów przednowotworowych i nowotworów w fazie przedklinicznej lub we wczesnych stadiach klinicznych, co może prowadzić do zmniejszenia zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów.

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach, w tym: PUO (2010), WHO (2007), EAU (2009), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} Prescrire (2009), UKNSC (2010), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} NICE (2008), ACS (2010), ICSI (2010), AUA (2009), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} PSTF (2008), ACPM (2008).

Podsumowując opinie ekspertów:

- Wyniki leczenia RGK w Polsce są niezadawalające i u większości chorych nowotwór rozpoznawany jest w późnych stadiach zaawansowania.
- Z uwagi na częstość występowania, RGK stanowi duży problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny.
- Poprawa wyników może być uzyskana przez prowadzenie badań profilaktycznych i zapewnienie dostępu do leczenia zgodnego ze współczesnym stanem wiedzy.
- Wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowania i wykonania, mogą przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały.
- W przypadku programów zakładających oznaczanie PSA oraz konsultacje lekarskie z badaniem palpacyjnym stercza jednego dnia, należy zapewnić, by krew do badania PSA pobrana była przed badaniem per rectum; w innym razie stężenie PSA w surowicy krwi należy określić przynajmniej po 7 dniach od badania per rectum.

Nieprzestrzeganie tych zasad może prowadzić do podwyższenia stężenia PSA i niepotrzebnie włączać pacjentów do dalszych badań, generując tym samym niepotrzebne koszty.

Celem głównym omawianego programu jest zwiększenie wykrywalności stanów przednowotworowych i nowotworowych jelita grubego oraz gruczołu krokowego we wczesnej fazie, a celami szczegółowymi: obniżenie umieralności na raka jelita grubego w skali miasta, zwiększenie odsetka raków wykrywanych we wczesnych stadiach zaawansowania, wydłużenie przeciętnego trwania życia mężczyzn i kobiet z wykrytymi zmianami chorobowymi, upowszechnianie zasad zdrowego żywienia (dieta śródziemnomorska), uwrażliwienie osób badanych na czynniki ryzyka związane z chorobami nowotworowymi. Program będzie realizowany w ramach Miejskiego Programu Promocji Zdrowia i Profilaktyki Chorób Społecznych na lata 2011 – 2014. Populacje docelową stanowią kobiety i mężczyźni powyżej 45. r.ż. zamieszkali i zameldowani w [REDAKTOR]. Wnioskodawca planuje objąć programem populację 500 osób. Zaplanowano następujące etapy: przygotowanie szczegółowego planu organizacji badań przesiewowych oraz zapoznanie z nim osób bezpośrednio odpowiedzialnych za ich wykonanie; przygotowanie szczegółowego harmonogramu prowadzenia kampanii informacyjno-edukacyjnej w trakcie wdrażania programu; prowadzenie telefonicznej i bezpośredniej rejestracji osób chętnych do udziału w programie; wykonywanie badań przesiewowych; etap badań podstawowych; pokierowanie osób z nieprawidłowymi wynikami badań do dalszej diagnostyki lub leczenia; prowadzenie odpowiedniej dokumentacji programu i sporządzenie sprawozdania merytoryczno-finansowego.

Komentarz:

Zakres programu jest zgodny z NPZ na lata 2007-2015 – (cel strategiczny „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” oraz cel operacyjny „Usprawnienie wczesnej diagnostyki nad osobami zagrożonymi m.in. nowotworami”).

Projekt programu został szczegółowo opracowany. Zamieszczono opis problemu zdrowotnego, ogólną charakterystykę programu, przeprowadzono szczegółową diagnozę społeczną (populacja programu), diagnozę epidemiologiczną z przedstawieniem lokalnej sytuacji epidemiologicznej grupy docelowej oraz diagnozę administracyjną i taktyczną, w trakcie której przedstawiono możliwości potencjalnych realizatorów. Dodatkowo zwrócono uwagę na trudności i ograniczenia realizacji programu. Szczegółowo omówiono propozycję i harmonogram działań.

Programem zostaną objęte kobiety i mężczyźni powyżej 45. r.ż. zamieszkali i zameldowani w [REDAKTOR]. Wnioskodawca planuje objąć programem populację 500 osób. Miasto [REDAKTOR] zamieszkuje 37 152 osoby kwalifikujące się do udziału w programie, zatem tylko 1,34% populacji docelowej będzie miało możliwość wzięcia udziału. Brak wyjaśnienia kryteriów kwalifikacji do programu.

Zaproponowano kampanię informacyjną o programie, zarówno na terenie domów pomocy społecznej, jak i skierowanej do mieszkańców miasta.

Zaplanowano dokładną ewaluację programu obejmującą ocenę efektów na kilku płaszczyznach: strategii działań i podjętych metod, realizacji celów, zaspokojenia potrzeb zdrowotnych oraz poniesionych kosztów.