

**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 8/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r.**  
**o projekcie programu zdrowotnego**  
**”Program badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania**  
**raka gruczołu krokowego z elementami profilaktyki uzależnień”**  
**przygotowanym przez miasto Zabrze**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam negatywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego z elementami profilaktyki uzależnień”.

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, C 61) – jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Ponadto jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysokorozwiniętych.<sup>3,4</sup>

Czynnikami ryzyka są 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 rokiem życia, zaś średni wiek zachorowania to 70 lat. W rozwoju nowotworu istotną rolę odgrywają androgeny. Mężczyźni, po zabiegu kastracji oraz mężczyźni z niedoczynnością przysadki rzadko chorują na raka stercza. Istnieją dowody na to, iż na zmianę ryzyka zachorowania wpływa także sposób odżywiania. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zachorowania może być pochodzenie etniczne. W Stanach Zjednoczonych standaryzowany współczynnik zapadalności na raka stercza 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.<sup>3,4,5</sup>

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.<sup>1</sup>

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem RGK zazwyczaj nie mają objawów lub mają objawy typowe dla łagodnego przerostu prostaty (częstomocz, nykturia, naglące 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.<sup>3,4</sup>

Badania stosowane w rozpoznawaniu raka gruczołu krokowego 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 nowotwór prostaty może być wykryty z wykorzystaniem badania *per rectum*. Jednakże przydatność tego badania jest ograniczona i zależy w dużej mierze od doświadczenia lekarza. Pomimo to zalecane jest regularne badanie *per rectum* mężczyzn po 50 roku życia. 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 raka gruczołu krokowego, 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  $\geq 4\text{ng/ml}$  oraz wolny PSA stanowi  $\geq 25\%$  całkowitego PSA. Należy zaznaczyć, że badanie to nie jest swoiste dla raka stercza.<sup>3-7</sup>

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.<sup>1</sup>

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 zauważyć w chwili rozpoczęcia hormonoterapii; zwykle ma miejsce w ciągu 18-36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, przeżywają zazwyczaj około 4,5 roku, zaś chorzy z przerzutami – około 1-3 lat.<sup>3,8</sup>

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, do której należą 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.<sup>1</sup>

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach, w tym: PUO (2010),<sup>4</sup> WHO (2007),<sup>9,10</sup> EAU (2009),<sup>11</sup> Prescrire (2009),<sup>12,13</sup> UKNSC (2010),<sup>14</sup> NICE (2008),<sup>15</sup> ACS (2010),<sup>8</sup> ICSI (2010),<sup>16</sup> AUA (2009),<sup>6</sup> PSTF (2008),<sup>17,18</sup> ACPM (2008).<sup>19</sup>

Podsumowując opinie ekspertów:<sup>1</sup>

- Wyniki leczenia RGK w Polsce są niezadowolające i u większości chorych nowotwór rozpoznawany jest w późnych stadiach zaawansowania.
- Z uwagi na częstość występowania, RGK stanowi istotny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny.
- Poprawa wyników może być uzyskana przez prowadzenie badań profilaktycznych i zapewnienie dostępu do leczenia zgodnego ze współczesnym stanem wiedzy.
- W obecnej sytuacji dostępność badań diagnostycznych w kierunku RGK (oznaczenia stężenia PSA, przezodbytniczego badania ultrasonograficznego i biopsji wykonywanej pod kontrolą

USG) jest ograniczona – lekarze podstawowej opieki zdrowotnej pozbawieni są możliwości kierowania pacjentów na oznaczenie stężenia PSA.

- Wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowaniem i wykonaniem badań, mogą przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały.
- W przypadku programów zakładających oznaczenie 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 projektu jest poprawa stanu zdrowia mężczyzn, mieszkańców Zabrze w wieku powyżej 65 roku życia poprzez przeprowadzenie badań profilaktycznych u ok. 600 osób rocznie. Cele szczegółowe programu obejmują: wczesne wykrycie zmian w obrębie gruczołu krokowego

u około 30% badanych, skierowanie do dalszej diagnostyki, zwiększenie świadomości na temat korzyści dotyczących wczesnego wykrywania nowotworów u około 70% uczestniczących w programie, zwiększenie świadomości i wiedzy na temat uzależnień u około 70% osób. Program będzie realizowany w latach 2011 – 2015, w okresie od września do grudnia danego roku. Adresatami programu są mężczyźni, mieszkańcy miasta Zabrze w wieku od 55 roku życia. Przewiduje się, że w trakcie 5 letniego okresu trwania programu, udział w nim weźmie 600 mężczyzn. Zaplanowano następujące etapy: przebadanie pacjentów przez lekarza (badanie ogólne i badanie fizykalne), który w trakcie badania przeprowadzi wykład dotyczący korzyści wynikających z uczestnictwa w okresowych badaniach profilaktycznych i wczesnego wykrywania nowotworów oraz profilaktyki i leczenia uzależnień; kierowanie pacjentów na badanie PSA; w uzasadnionych przypadkach kierowanie pacjentów na konsultację specjalistyczną i badanie USG (szacuje się, że badaniami zostanie objętych 30% interesariuszy).<sup>2</sup>

W toku oceny programu Agencja zwróciła uwagę na następujące zagadnienia:<sup>2</sup>

- Oceniany program odnosi się do określonego problemu zdrowotnego – wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego u mężczyzn. Jak wynika z przedstawionych danych epidemiologicznych problem zdrowotny jest obecny w badanej populacji.
- Planowane działania obejmują badanie USG gruczołu krokowego, oznaczenie poziomu PSA w surowicy krwi oraz badanie *per rectum*.
- W projekcie programu nie odniesiono się do skuteczności lub efektywności kosztowej planowanych działań. Opisano jedynie kwestie bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji oraz opinie ekspertów.
- Jednym z celów programu jest podniesienie świadomości pacjentów, jednakże poza planowaną akcją informacyjną nie zaplanowano żadnych działań edukacyjnych.
- Zaleca się, aby u mężczyzn powyżej 75 roku życia zaprzestać wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka prostaty.

Za wskazaniem Rady uważam, że kluczową przesłanką decydującą o negatywnym zaopiniowaniu projektu jest brak danych naukowych, sugerujących, że badania przesiewowe w kierunku raka stercza przynoszą istotne korzyści zdrowotne oraz brak systemowego podejścia do informowania o korzyściach i zagrożeniach związanych z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrywania raka gruczołu krokowego. Istniejące dowody naukowe są niewystarczające, aby definitywnie ocenić bilans korzyści i ryzyka związanego z realizacją badań przesiewowych.

Dodatkowo, w opinii wielu amerykańskich towarzystw naukowych, w tym: American Cancer Society, Institute for Clinical Systems Improvement, American Urological Association, U.S. Preventive Services Task Force, American College of Preventive Medicine, reprezentowane jest negatywne stanowisko wobec badań przesiewowych w kierunku wykrywania RGK. Dla przykładu U.S. Preventive Services Task Force w opublikowanym w 2011 roku przeglądzie, zwraca uwagę na ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń lub zatrzymania moczu po biopsji prostaty (od 0,5% do 1,0% przypadków).

Ponadto na podstawie dowodów pierwotnych stwierdzono, że leczenie metodą prostatektomii powodowało przypadki nietrzymania moczu i występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem krążenia (od 0,6% do 3% przypadków) oraz było związane z ryzykiem wystąpienia zgonu (około 0,5% przypadków).<sup>20</sup>

## Piśmiennictwo

1. Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny (ocena projektów programów zdrowotnych). Aneks do raportów nr AOTM-OT-441-102/2011, AOTM-OT-441-110/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa styczeń 2012.
2. "Program badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego z elementami profilaktyki uzależnień" realizowany przez: Miasto Zabrze (ocena projektu programu). Raport nr: AOTM-OT-441-110/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa styczeń 2012.
3. Szczeklik A. (red). Choroby wewnętrzne, stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
4. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r. , Nowotwory układu moczowo-płciowego (aktualizacja 22.04.2010 r.) <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/wydanie.phtml?id=14&VSID=bc32f379f933aaf8a5bd57299ab46e8e>
5. Baade PD, Youlden DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(2):171-8.
6. Thompson IM, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 19;98(8):529-34. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/98/8/529.full.pdf+html>
7. Thompson IM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239-46. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1470. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa031918>
8. Wolf AM, et al. American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010 Mar-Apr;60(2):70-98 <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/60/2/70>
9. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/cancer/detection/en/>
10. World Health Organization. Cancer control : knowledge into action : WHO guide for effective programmes ; Early Detection. WHO Geneva 2007 <http://www.who.int/cancer/modules/Early%20Detection%20Module%203.pdf>
11. Heidenreich A, et al. "Guidelines on Prostate Cancer". European Association of Urology 2010 <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>
12. PSA-based screening for localized prostate cancer. Uncertain benefits, potential adverse consequences and many outstanding questions. *Prescrire International*; Oct 2009; 18 (103): 225.
13. PSA et dépistage des cancers localisés de la prostate. Des bénéfices mal démontrés, des effets indésirables avérés et des questions en suspens. *Rev. Prescrire*; June 2009; 29 (308): 437-443.
14. Mackie A. Screening for Prostate Cancer. Review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. UK NSC 2010. <http://www.screening.nhs.uk/prostatecancer>
15. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58FullGuideline.pdf>.
16. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Preventive Services for Adults. ICSI Sixteenth Edition 2010. [http://www.icsi.org/preventive\\_services\\_for\\_adults/preventive\\_services\\_for\\_adults\\_4.html](http://www.icsi.org/preventive_services_for_adults/preventive_services_for_adults_4.html)
17. Preventive Services Task Force, Screening for prostate cancer. PSTF. *Ann Intern Med.* 2008; 149(3):185-91. <http://www.annals.org/content/149/3/185.full.pdf+html>
18. Lin K, et al. Preventive Services Task Force. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008 Aug 5;149(3):192-9. <http://www.annals.org/content/149/3/192.full.pdf+html>
19. Lim LS, Sherin K, ACPM Prevention Practice Committee. Screening for Prostate Cancer in U.S. Men ACPM Position Statement on Preventive Practice, *Am J Prev Med* 2008;34(2):164-170. [http://www.acpm.org/PROSTATEScreening\\_AJPM.pdf](http://www.acpm.org/PROSTATEScreening_AJPM.pdf)
20. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. USPSTF. *Ann Intern Med.* 2011; 155;149(3):762-771.