



Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 123/2013 z dnia 13 maja 2013 r.
o projekcie programu „Program wczesnego wykrywania
i zapobiegania rakowi gruczołu krokowego” miasta Sosnowiec

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości wydaję negatywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program wczesnego wykrywania i zapobiegania rakowi gruczołu krokowego” miasta Sosnowiec.

Uzasadnienie

Populacyjne programy przesiewowe w kierunku wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem. Szkody związane ze skринingiem obejmują wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich oraz działania niepożądane związane z biopsją wykonywaną pod kontrolą TRUS, takie jak: infekcje, krwawienie oraz ból. Nie ma dowodów naukowych świadczących o zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka stercza dzięki realizowaniu badań przesiewowych z wykorzystaniem PSA. Podkreśla się to zwłaszcza w odniesieniu do programów niemających charakteru ciągłego.

Transrektalne badanie USG (TRUS) jest przydatne w badaniu chorych z nieprawidłowymi wynikami badania *per rectum* lub stężenia PSA, natomiast nie ma dowodów naukowych na jego przydatność w badaniach przesiewowych.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest program z zakresu profilaktyki raka gruczołu krokowego wśród mieszkańców miasta Sosnowiec. Program jest skierowany do populacji mężczyzn w wieku 50-75 lat, a w przypadku zdiagnozowania w bliskiej rodzinie raka stercza mężczyzn od 40 roku życia, zamieszkałych i zameldowanych w Sosnowcu. Kryterium wykluczającym z udziału w programie jest wcześniejsza diagnoza zmiany nowotworowej o charakterze złośliwym w gruczole krokowym. Celem głównym programu jest zwiększenie wykrywalności stanów przednowotworowych i nowotworowych gruczołu krokowego we wczesnej fazie. Planowane interwencje to oznaczenie stężenia PSA w surowicy krwi oraz transrektalne USG u każdego pacjenta zakwalifikowanego do programu. Program ma być realizowany od 1 kwietnia 2013 roku – 30 listopada 2016 roku.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, ICD-10: C 61) - jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysokorozwiniętych.

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 niedoczynnnością 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.

Pod względem zachorowalności jak i umieralności z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, RGK zajmuje w Polsce 2 miejsce, za nowotworem złośliwym oskrzela i płuca

Alternatywne świadczenia

Badanie stercza *per rectum* jest podstawowym badaniem, które powinno być regularnie wykonywane przez urologa, ale także internistę lub lekarza rodzinnego.

Podobnie jak konsultacja urologiczna, oznaczenie stężenia PSA (całkowitego oraz wolnego) oraz ewentualne dalsze badania diagnostyczne w kierunku raka gruczołu krokowego (jak np. transrektalne USG) ograniczone są do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Konsultacja urologiczna w ramach ubezpieczenia zdrowotnego możliwa jest wyłącznie na podstawie skierowania od lekarza POZ lub innego lekarza udzielającego świadczenia w ramach ważnej umowy z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ). Lekarz POZ, kierujący pacjenta do lekarza specjalisty, zobowiązany jest dołączyć do skierowania wyniki niezbędnych badań diagnostycznych umożliwiających potwierdzenie wstępnego rozpoznania.

Jeżeli pacjent objęty opieką specjalisty – w tym wypadku urologa, wymaga wykonania dodatkowych badań diagnostycznych, jak oznaczenie PSA, skierowania na te badania wystawia świadczeniodawca udzielający świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Wnioski z oceny problemu zdrowotnego

Oczekiwany pozytywnym efektem skriningu w kierunku raka gruczołu krokowego opartego na oznaczeniu PSA jest redukcja chorobowości oraz umieralności spowodowanej rakiem gruczołu krokowego, uwarunkowana efektywnością testu w wykrywaniu potencjalnie inwazyjnych nowotworów, jak również efektywnością późniejszego leczenia.

W odniesieniu do dokładności dostępnych testów diagnostycznych w kierunku raka stercza, odnalezione opracowania wtórne nie są do końca zgodne. Według przeglądu Prescrire:

- Przy progu 4 ng/ml, czułość oznaczenia stężenia całkowitego PSA wynosi ok. 70%, a swoistość 85%, przy czym wartość tych parametrów zmniejsza się z wiekiem oraz wielkością stercza.
- Wartość predykcyjna wyniku dodatniego w przypadku skriningu w ogólnej populacji mężczyzn >50 r.ż. mieści się zakresie od 28-35%, co oznacza, że spośród mężczyzn z PSA >4 ng/ml u ok. 70% nie stwierdza się raka stercza.

Informacje dotyczące potencjalnego ryzyka związanego ze skriningiem są znacznie ograniczone. Ogólnie szkody związane ze skriningiem w kierunku raka gruczołu krokowego obejmują wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich, wysoką nadwykrywalność oraz działania niepożądane związane z biopsją wykonywaną pod kontrolą TRUS, jak infekcje, krwawienie oraz ból.

Wyniki fałszywie dodatnie testu są częstym powodem niepokoju oraz niepotrzebnych biopsji. W badaniu europejskim ok. 21% mężczyzn w grupie objętej skriningiem miało wynik fałszywie dodatni.

Nadwykrywalność (*overdiagnosis*) tj. wykrycie w wyniku skriningu nowotworu, który w innym przypadku nie zostałby zdiagnozowany, ponieważ przez całe życie pacjenta nie dały objawów klinicznych – stanowi istotny problem, przez narażenie pacjenta na zbędne leczenie (prostatektomia, radioterapia itp.) i jego działania niepożądane (nietrzymanie moczu, zaburzenia erekcji). W europejskim badaniu ERSPC skrining prowadził do wzrostu liczby mężczyzn leczonych z powodu raka stercza o 86%.

- W chwili obecnej rutynowy skrining w kierunku raka prostaty oparty na oznaczeniu stężenia PSA z lub bez wykonania badania stercza *per rectum* nie jest uzasadniony.
- W praktyce mężczyźni rozważający skrining w kierunku raka prostaty powinni zostać poinformowani, że nie udokumentowano żadnych konkretnych korzyści dla tego działania oraz że istnieje ryzyko nadrozpoznowalności i związanych z nią działań niepożądanych.

Wyniki przeglądu polskich i światowych rekomendacji dotyczących wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego można podsumować w następujących punktach:

- Wytyczne wskazują na oznaczenie PSA z lub bez badania stercza *per rectum* jako standardową metodę diagnostyczną, stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza. Podkreślają jednak, że żadna z dostępnych metod nie jest doskonała.
- Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że dostępne dane z będących jeszcze w toku dobrej jakości badań klinicznych są niewystarczające, aby uznać za uzasadnione prowadzenie populacyjnego skriningu w kierunku raka stercza u bezobjawowych mężczyzn.
- Większość wytycznych kładzie silny nacisk na istotność przedstawiania pacjentom rzetelnych informacji w zakresie korzyści oraz ryzyka związanego z udziałem w badaniu przesiewowym w kierunku raka stercza. Na podstawie tych informacji oraz rozmowy z lekarzem pacjent powinien osobiście podejmować decyzję co do udziału w badaniu.
- Proces podejmowania świadomej decyzji powinien składać się z następujących etapów: zrozumienia przez pacjenta podstawowych informacji na temat raka stercza oraz roli badania skriningowego, zrozumienia niepewności, ryzyka i potencjalnych korzyści związanych z poddaniem się lub niepoddaniem badaniom diagnostycznym, rozważenia własnych preferencji, ustalenia stopnia udziału w podejmowaniu decyzji (wspólnie z lekarzem) oraz podjęcia (lub odroczenia) decyzji na temat realizacji badania, na podstawie własnych preferencji i wartości.
- Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA. Zdecydowana większość zaleca jednak, by w przypadku bezobjawowych mężczyzn oznaczenie PSA wykonywać od 50 r.ż.; w przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem choroby, wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania PSA przed 50 r.ż. (najczęściej od 40. r.ż.).
- Wytyczne raczej zgodnie wskazują wiek 75 lat lub oczekiwany czas przeżycia wynoszący <10 lat jako moment, w którym powinno się zaprzestać udziału w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza;

- Wytyczne nie są zgodne w kwestii górnej granicy prawidłowego stężenia PSA stosowanej w badaniach przesiewowych w kierunku raka stercza; część wytycznych zaleca stosowanie określonych wartości granicznych w zależności do wieku, najczęściej jednak za górną granicę przyjmuje się stężenie PSA 4 ng/ml; podkreśla się jednak, że nie zostało dotychczas określone stężenie PSA, poniżej którego bardzo mało prawdopodobna jest obecność raka stercza, a powyżej którego prawdopodobieństwo nowotworu jest wystarczająco wysokie, aby uzasadnić dalsze inwazyjne badania diagnostyczne.

Nie należy włączać do programu pacjentów młodszych oraz starszych niż wskazują na to wytyczne postępowania klinicznego. Mając na uwadze sugestie, że badanie stercza *per rectum* pozwala wykryć niektóre nowotwory nie wychwycone przez oznaczenie PSA, zalecane jest uwzględnienie w ramach programów jst obu tych badań.

W przeciwieństwie do innych krajów, gdzie badanie *per rectum* oraz oznaczenie PSA realizowane są na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, w Polsce dostępność tych badań diagnostycznych jest ograniczona (oznaczenie stężenia PSA możliwe jest wyłącznie w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, natomiast proste badanie stercza *per rectum* rzadko wykonywane jest przez lekarzy poz).

Ze względu na skalę problemu (wysoką chorobowość) i niezadawalające wyniki leczenia raka stercza w Polsce, wynikające głównie z rozpoznawania nowotworu w późnych stadiach zaawansowania, niepozwalającego na wdrożenie skutecznej terapii leczniczej oraz wspomnianym ograniczeniom w dostępie do badań przesiewowych, w opinii ekspertów prowadzenie przez jst programów profilaktyki raka gruczołu krokowego opartego na badaniu przesiewowym PSA z badaniem *per rectum* uznawane jest za wartościowe.

Wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowaniem i wykonaniem, mogą zdaniem ekspertów przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały.

Poza badaniami przesiewowymi w kierunku raka stercza określonej grupy mężczyzn, wskazana jest realizacja działań edukacyjnych z wykorzystaniem mediów (prasa, internet, ulotki, plakaty). Mając na uwadze niepewność korzyści związanych ze wczesnym wykryciem i leczeniem raka stercza, ważne jest, by przekazywane informacje zawierały rzetelne dane co do spodziewanych korzyści, jak też ryzyka związanego z uczestnictwem w badaniu przesiewowym.

Mając na uwadze, że stosowane w badaniach przesiewowych oznaczenie PSA z lub bez badania *per rectum* nie jest wystarczające do postawienia diagnozy, konieczne jest zapewnienie wszystkim pacjentom z nieprawidłowymi wynikami jednego lub obu badań biopsji stercza pod kontrolą TRUS, potrzebnej do potwierdzenia diagnozy; optymalnie byłoby, by biopsja wykonana była w ramach programu, w innym przypadku należy zastanowić się i wypracować sposób zapewnienia dostępu do dalszej diagnostyki w ramach świadczeń finansowanych przez NFZ wszystkim wymagającym tego pacjentom.

Dostępne obecnie metody diagnostyczne nie pozwalają na różnicowanie nowotworów stercza istotnych klinicznie i wolno rosnących, niezagrażających życiu pacjenta. Dostępne terapie w raku stercza zastosowane na odpowiednio wczesnym etapie choroby pozwalają na skuteczne wyleczenie, jakkolwiek wiążą się z działaniami niepożądanymi wpływającymi na życie codzienne pacjentów. W związku z powyższym konieczne wydaje się zapewnienie pacjentom z rozpoznaniem raka stercza (na podstawie przeprowadzonej biopsji) odpowiedniej konsultacji, mającej na celu omówienie dostępnych opcji postępowania oraz

przedstawienie rzetelnych informacji dotyczących korzyści oraz ryzyka związanego z ich zastosowaniem, aby uwzględniając własne wartości oraz preferencje pacjent mógł w porozumieniu z lekarzem podjąć świadomą decyzję co do dalszego postępowania

Wnioski z oceny programu miasta Sosnowiec

Program odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego. Celem głównym programu jest zwiększenie wykrywalności stanów przednowotworowych i nowotworowych gruczołu krokowego we wczesnej fazie. Programem mają zostać objęci mężczyźni w wieku 50 - 75 lat, a w przypadku zdiagnozowania w bliskiej rodzinie raka stercza mężczyźni od 40 roku życia, zamieszkali i zameldowani w Sosnowcu. Rocznie 250 osób, 1000 mężczyzn w ciągu 4 lat. Kryterium wykluczającym z udziału w programie jest wcześniejsza diagnoza zmiany nowotworowej o charakterze złośliwym w gruczole krokowym.

Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA w badaniach przesiewowych. W większości rekomendacji zalecane jest rozpoczęcie skringingu PSA po 50 r.ż. Wytyczne podkreślają również, że badania przesiewowe w kierunku raka stercza powinny być realizowane u pacjentów, dla których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lat (najczęściej wskazują na wiek do 75 lat). Rekomenduje się niewykonywanie badań przesiewowych w populacji mężczyzn w wieku ≥ 75 lat. W tej grupie wiekowej szkody związane z leczeniem przewyższają korzyści. W przypadku mężczyzn z wysokim ryzykiem choroby, wytyczne zalecają lub dopuszczają rozpoczęcie badania PSA przed 50 rokiem życia (najczęściej od 40 roku życia). Zatem populacja dobrana została w sposób prawidłowy.

Planowane interwencje to oznaczenie stężenia PSA w surowicy krwi oraz transrektalne USG u każdego pacjenta zakwalifikowanego do programu.

W opisie postępowania nie określono granicznej wartości stężenia PSA, powyżej której wynik będzie stanowił wskazanie do dalszego postępowania diagnostycznego. Wytyczne nie są zgodne w tej kwestii. Za górną granicę prawidłowego stężenia PSA najczęściej przyjmuje się 4 ng/ml. Według niektórych wytycznych (np. ACS) stanowi to rozsądne podejście w przypadku mężczyzn o przeciętnym ryzyku zachorowania na raka stercza. W ostatnich latach obserwowana jest jednak tendencja do obniżania tej granicy. Należy mieć na uwadze, że obniżenie granicznego stężenia PSA wpłynie na zwiększenie liczby wyników fałszywie pozytywnych.

Zgodnie z rekomendacjami American College of Preventive Medicine, badanie USG transrektalne (TRUS) nie jest obecnie testem diagnostycznym z wyboru w diagnostyce raka stercza. Może być przydatne w badaniu pacjentów o nieprawidłowych wynikach badania per rectum lub stężenia PSA. TRUS jest też stosowane podczas wykonywania biopsji. American Urological Association (AUA) podaje, że po stwierdzeniu podwyższonego stężenia PSA bądź zmian w badaniu per rectum, badanie TRUS nie daje żadnych dodatkowych informacji. Może być natomiast przydatne przy wykonywaniu biopsji.

Wnioskodawca nie zawarł dokładnych informacji o planowanych działaniach edukacyjnych, które powinny być nieodłącznym elementem tego typu programów. Wskazano jedynie, że edukacja ma się odbywać poprzez rozdanie mężczyznom ulotek. Dowody naukowe wskazują, że edukacja powinna być realizowana przy okazji konsultacji urologicznej w formie indywidualnej rozmowy o charakterze edukacyjnym dotyczącej chorób gruczołu krokowego (np. przedstawienie na fantomach podstawowych informacji o prostatie i jej chorobach, przekazanie ulotek informacyjnych dotyczących raka gruczołu krokowego) albo skierowane do szerszej grupy – realizowane jeszcze przed przystąpieniem do akcji badań przesiewowych.

We wszystkich wytycznych podkreśla się, że warunkiem przeprowadzenia badania przesiewowego w kierunku raka stercza jest świadoma decyzja pacjenta. Według rekomendacji Prescrire, w praktyce mężczyźni rozważający skrining w kierunku raka prostaty powinni zostać poinformowani, że nie udokumentowano żadnych konkretnych korzyści z tego działania oraz że istnieje ryzyko nadrozpoznawalności i związanych z nią działań niepożądanych. Według ACS bez procesu świadomego podejmowania decyzji, badanie przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego nie powinno mieć miejsca. W opisie programu nie ma na ten temat żadnej informacji.

Nie przedstawiono szczegółowego opisu schematu postępowania medycznego. Należy pamiętać, że stężenie PSA nie jest swoiste i mogą na nie wpłynąć inne czynniki jak: łagodny rozrost prostaty, zapalenie prostaty, uraz układu moczowego, urazy i infekcje prostaty, wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych w ostatnich 48 godzinach, a także ejakulacja oraz badanie per rectum. W związku z powyższym wydaje się, że pacjenci powinni być odpowiednio poinformowani o sposobie przygotowania się do badania (np. za pośrednictwem ulotek informacyjnych o programie), dobrze byłoby wykluczyć obecność czynników mogących zakłócić wynik oznaczenia lub co najmniej uwzględnić dodatkowe pytania w kwestionariuszu pomocne w określeniu występowania czynników zakłócających.

Projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej możliwości skorzystania z bezpłatnych badań profilaktycznych, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Zaplanowano ocenę efektywności programu, zgłaszalności oraz jakości świadczeń w programie. Podane mierniki efektywności wydają się być adekwatne do planowanych działań i celów programu.

Autorzy podali koszty jednostkowe jednego badania PSA (37,5 zł), badania USG (40 zł) oraz pakietu badań na osobę (77,5 zł). Planowane koszty całkowite oszacowano na 77 500 zł w ciągu 4 lat (19 375 zł rocznie).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wydaję opinię jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu o programie: „Program wczesnego wykrywania i zapobiegania rakowi gruczołu krokowego” realizowanym przez miasto Sosnowiec, nr: AOTM-OT-441-322/2012, Warszawa maj 2013 oraz aneksu „Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny” Warszawa, styczeń 2012

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.