



**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 91/2014 z dnia 19 maja 2014 r.**  
**o projekcie programu „Program profilaktyki**  
**raka gruczołu krokowego”, gmina Mieleno**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości negatywnie opiniuję projekt programu zdrowotnego „Program profilaktyki raka gruczołu krokowego” gminy Mieleno.

**Uzasadnienie**

Badanie przesiewowe dla wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego za pomocą swoistego antygeny sterczowego (PSA), stosowane są od kilkadziesiąt lat, lecz korzyści z nich płynące są często poddawane w wątpliwość, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych postępowania. Ostatni dostępny dokument, dotyczący badań przesiewowych z użyciem PSA – wytyczne American College of Physicians (Ann Intern Med. 2013;158:761-76) zaleca aby:

- mężczyzn pomiędzy 50 a 69 r. ż. informować o ograniczonych korzyściach i znaczących szkodach, związanych z tym badaniem przesiewowym, a decyzję o oznaczeniu PSA opierać na ryzyku zachorowania na raka stercza i dyskusji z pacjentem, dotyczącej korzyści i szkód tego postępowania oraz preferencji pacjenta
- nie powinno się stosować PSA u chorych poniżej 50 r.ż. z przeciętnym ryzykiem zachorowania ani u mężczyzn powyżej 69 r.ż., z oczekiwanym okresem przeżycia mniejszym niż 10-15 lat.

**Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Gminy Mieleno z zakresu profilaktyki raka gruczołu krokowego. Celem głównym programu jest poprawa stanu zdrowia i świadomości zdrowotnej mężczyzn w gminie Mieleno. Program jest skierowany jest do mężczyzn powyżej 45-go roku życia zameldowanych na pobyt stały oraz czasowy na terenie Gminy Mieleno. Program ma być realizowany między 2014 a 2020 rokiem. Koszty całkowite realizacji programu wynoszą 70 000 zł.

**Problem zdrowotny**

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.

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. Rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn z Polsce. Współczynnik



zachorowalności w Polsce w 2010 roku wynosił 32,2/100 000 plasując się tym samym na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe, natomiast współczynnik umieralności wynosił 12,4/100 000. Rak prostaty rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 roku życia. W Europie i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

#### **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**

Jako podstawę oceny programów wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego przeprowadzono przegląd aktualnych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności – przeglądów systematycznych i wytycznych praktyki klinicznej opartych na dowodach naukowych.

Oczekiwanym 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 dałby objawów klinicznych – stanowi istotny problem, ponieważ naraża 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 nadrozpoznawalności 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 palcem przez odbytnicę 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 10–15 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 jst pacjentów młodszych oraz starszych niż wskazują na to wytyczne postępowania klinicznego. Mając na uwadze sugestie, że badanie stercza palcem przez odbytnicę 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), niezadawalające wyniki leczenia raka stercza w Polsce, wynikające głównie z rozpoznawania nowotworu w późnych stadiach zaawansowania, niepozwalającego na wdrożenie skutecznej terapii leczniczej oraz wspomniany ograniczony dostęp 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 projektu programu Gminy Mielno:**

Celem głównym przedmiotowego programu jest poprawa stanu zdrowia i świadomości zdrowotnej mężczyzn w gminie Mielno. Program jest adresowany do mężczyzn powyżej 45-go roku życia zameldowanych na pobyt stały oraz czasowy. Nie podano liczebności populacji kwalifikującej się do objęcia programem – podano, że liczba objętych mieszkańców zostanie określona na etapie zawierania umowy, na podstawie której zostanie zaakceptowana zaproponowana stawka przez podmiot realizujący program.

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 10–15 lat (najczęściej wskazują na wiek do 75 lat). Rekomenduje się

niewykonywanie badań przesiewowych w populacji mężczyzn w wieku  $\geq 75$  lat. W tej grupie wiekowej szkody związane z leczeniem przewyższają korzyści. Zatem populacja została dobrana w sposób nieprawidłowy. Nie podano także górnej granicy wieku beneficjentów kwalifikowanych do badań.

Program zakłada przeprowadzenie wywiadu epidemiologicznego o potencjalnych czynnikach ryzyka, stylu życia i sposobie odżywiania, wykonanie badania przez lekarza urologa polegającego na diagnostyce per rectum oraz badania PSA. Ocena wyników badania PSA ma być dokonywana przez lekarza urologa (jeżeli wynik będzie niezgodny z normą pacjent ma zostać skierowany przez specjalistę do etapu dalszej diagnostyki w ramach ubezpieczenia w NFZ).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że badanie PSA z lub bez badania stercza *per rectum* jest standardową metodą stosowaną w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka stercza, choć populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem.

W opublikowanych w 2013 roku wynikach badania ERSPC<sup>1</sup> Rotterdam (ramię holenderskie) w 13-letniej obserwacji, w grupie mężczyzn w wieku 55–69 lat poddanych badaniu skriningowemu polegającemu na oznaczeniu stężenia PSA, w porównaniu z brakiem skriningu stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego o 32%. Przeprowadzanie badań w grupie mężczyzn w wieku 70–74 lata nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.

W kolejnej publikacji z 2014 roku, przedstawiającej wyniki badania ERSPC Rotterdam (ramię holenderskie) stwierdzono, że przeprowadzanie badań przesiewowych, w populacji mężczyzn w wieku 55–69 lat, polegających na oznaczeniu stężenia PSA, w porównaniu z brakiem skriningu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu raka prostaty o 32%, a w analizie uwzględniającej wpływ czynników zakłócających (w grupie eksperymentalnej – niewykonanie badania pomimo przynależności do ramienia skriningu, w grupie kontrolnej – wykonanie oznaczenia stężenia PSA lub biopsji pomimo braku wskazań) redukcją tego ryzyka nawet o 51%.

Natomiast w przeglądzie Cochrane nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą mężczyzn poddanych skriningowi, w porównaniu z grupami kontrolnymi pod względem ryzyka zgonu z powodu raka prostaty (RR 1,00 [95% CI: 0,86–1,17]) oraz ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR 1,00 [0,96–1,03]; 4 RCT).

Program zakłada również edukację mężczyzn poprzez uświadamianie im jak ważne jest korzystanie z takich programów oraz uczulenie na fakt, że niezależnie od programu, w przypadku pojawienia się jakichkolwiek nieprawidłowości czy dolegliwości w obrębie gruczołu krokowego należy skorzystać z porady lekarza urologa.

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 prostacie 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.

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.

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.

Według opinii ekspertów klinicznych wszelkie działania związane z promocją badań przesiewowych, ułatwieniem dostępu do nich, finansowania i wykonania, mogą przynieść zakładane korzyści jedynie wówczas, gdy mają charakter stały. Przedmiotowy program zakłada realizację badań profilaktycznych aż do 2020 roku.

Projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.

Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki wydają się być adekwatne do planowanych interwencji oraz celów programu.

Podano planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszące 70 000 zł. Nie podano kosztu jednostkowego badania (konsultacji lekarskiej, badania *per rectum*, oznaczenia stężenia PSA oraz edukacji zdrowotnej i kampanii informacyjnej). Wskazano, że koszt jednostkowy ww. zadań zostanie określony po wybraniu wykonawcy zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Odnosząc projekt opiniowanego programu do ogólnych kryteriów dobrze zaprojektowanego programu zdrowotnego (sformułowanych przez *American Public Health Association*) można stwierdzić, że:

- I. Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego.
- II. Dostępność działań Programu dla beneficjentów – projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.
- III. Skuteczność działań – w projekcie Programu nie odniesiono się do skuteczności planowanych działań.
- IV. Podano planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszące 70 000 zł. Nie podano kosztu jednostkowego badania (konsultacji lekarskiej, badania *per rectum*, oznaczenia stężenia PSA oraz edukacji zdrowotnej i kampanii informacyjnej). Wskazano, że koszt jednostkowy ww. zadań zostanie określony po wybraniu wykonawcy zgodnie z obowiązującymi przepisami.
- V. Projekt zakłada monitorowanie i ewaluację. Podane mierniki wydają się być adekwatne do planowanych interwencji oraz celów programu.

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 (Dz. U. 2011 r., Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-441-225/2013 „Program profilaktyki raka gruczołu krokowego” realizowany przez: gminę Mielno, Warszawa, maj 2014 i aneksu: „Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, maj 2014.