

Zgodnje odkrivanje in vloga presejanja pri raku prostate

Uroš Kacjan, dr. med., Oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Povzetek

Spremenjeni pogledi na določanje za prostato specifičnega antigena, boljše razumevanje raka prostate in nova orodja pri prepoznavanju klinično pomembne bolezni vodijo v novo strategijo zgodnjega odkrivanja raka prostate. V članku so opisani argumenti, zakaj bi bil potreben državni presejalni program za zgodnje odkrivanje raka prostate.

Uvod

Rak prostate predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Je drugi najpogostejši rak pri moških na svetu in tudi po vzroku smrti v Evropi na vodilnih mestih. Zgodnje odkrivanje raka prostate omogoča boljše rezultate zdravljenja. Odkritje za prostato specifičnega antigena (PSA) in njegova uporaba v zgodnjem odkrivanju je bistveno pripomogla k zmanjšanju umrljivosti zaradi raka prostate. Test PSA je prinesel tudi neželene posledice v smislu prekomernega diagnosticiranja (angl. *overdiagnosis*) in prekomernega zdravljenja (angl. *overtreatment*), kar smo kasneje ugotovili z boljšim poznavanjem poteka bolezni. Zato so uporabo testa PSA začeli odsvetovati. Leta 2012 je bila v smernicah v ZDA odsvetovana uporaba testa PSA za namen presejanja, leta 2018 pa so ublažili stališče. Posledice so, da je pojavnost raka v ZDA enaka kot pred odkritjem PSA, več je na novo odkritih bolnikov z napredovalo boleznijo, umrljivost pa ne upada več. Enaki trendi se kažejo v nekaterih evropskih državah in tega ne moremo več dovoliti.

Zato je Evropsko urološko združenje (angl. *European Association of Urology*, EAU) v svojih smernicah leta 2019 natančno opredelilo priporočila, ki so namenjena zgodnjemu odkrivanju raka prostate. Pobudo, da se ponovno ovrednoti vloga testa PSA v presejanju in zgodnjem odkrivanju raka prostate, je predstavil Hein Van Poppel letos v Evropskem parlamentu. Predstavljeni so bili argu-

menti za uvedbo nacionalnih programov presejanja, tako kot je to vpeljano za zgodnje odkrivanje rakavih in predrakavih sprememb na debelem črevesju in danki (SVIT), materničnem vratu (ZORA) in dojke (DORA).

Kontroverzni PSA

Z odkritjem PSA v 80-ih letih prejšnjega stoletja se je zgodila velika prelomnica pri odkrivanju in zdravljenju raka prostate. Odkrit je bil povsem naključno, gre pa za beljakovino, ki jo proizvajajo prostatične celice in je prisotna v semenski tekočini. Nekaj PSA prestopi v kri in to nam omogoča določanje njegove vrednosti v krvi. Je specifičen za prostato, vendar na njegovo zvišano vrednost vplivajo različni dejavniki, kot so vnetja, povečana prostata in tudi rak prostate. Danes je v uporabi mejna vrednost 3–4 ng/ml in ko je presežena, govorimo o povišani vrednosti PSA.

Zakaj se test PSA do danes ni uveljavil kot presejalni test?

V začetkih uporabe testa PSA se je evforično govorilo o serumskem označevalcu za adenokarcinom prostate in pričel se je uporabljati za presejanje ter zgodnje odkrivanje raka prostate. Pojavnost raka prostate je strmo narasla. Razvijalo se je kirurško zdravljenje, izrazilo se je povečalo število radikalnih prostatektomij. V 90-ih letih prejšnjega stoletja se je dodatno pojavila in uveljavila radioterapija in hormonsko zdravljenje v zdravljenju raka prostate. Vse to je vplivalo na izrazito zmanjšano smrtnost in to predvsem na račun zgodnjega odkrivanja bolezni, ki ga je omogočil test PSA.

Razdvojenost o vlogi testa PSA pri presejanju je prineslo leto 2009. Objavljeni so bili prvi rezultati dveh velikih multicentričnih, randomiziranih študij, ki sta moške razdelili v skupino z rednim določanjem PSA in kontrolno skupino brez presejanja: študija ERSPC (angl. *The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*), ki je potekala v Evropi (vključenih več kot 80.000 moških), in PLCO (angl. *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) v Ameriki (vključenih več kot 35.000). Prvi rezultati, objavljeni leta 2009, so pokazali, da ni razlike pri umrljivosti med obema skupinama.

Vloga testa PSA pri presejanju je postala vprašljiva, strokovne smernice so se začele spreminjati in z letom 2012 je bila v ZDA odsvetovana njegova vloga oz. pomen. Obe študiji pa sta se nadaljevali in začele so se kazati pomembne

razlike v evropski študiji ERSPC. Rezultati, objavljeni leta 2014, so po 13 letih pokazali za 21 % manjšo umrljivost zaradi raka prostate v skupini z rednimi kontrolami PSA. V Goeteborgovi skupini (del študije ERSPC) je po 18 letih spremljanja umrljivost nižja za več kot 50 %. Presejalno skupino so primerjali s kontrolno skupino iz Malma in po 17 letih se je smrtnost zmanjšala za 71 %. Tako se nedvomno kaže korist presejanja s testom PSA in njegov vpliv na zmanjšanje umrljivosti.

Ameriška študija ni pokazala razlik, ker se je izkazalo, da je imela kontrolna skupina moških enako število določitev PSA kot tista, ki je bila vključena v presejalni program.

Spoznanja o raku prostate

Rak prostate je zelo raznolika bolezen, ki ima velikokrat benigni potek in ne potrebuje nikakršnega aktivnega zdravljenja. Polovica moških, pri katerih smo s presejanjem odkrili raka prostate, ne bo razvila simptomov bolezni v času svojega življenja. Pri tistih, ki jih bodo, pa bo čas do pojava simptomov relativno dolg, to je od 5 do 10 let. Zato se postavlja starostna meja smiselneга zgodnjega odkrivanja oz. presejanja za rak prostate, in to je med 70. in 75. letom oz. je povezana s pričakovano življenjsko dobo, ki mora biti med 10 in 15 let. Pojavila se je tudi potreba po ločevanju klinično pomembnih bolezni od nepomembnih. Na osnovi ocene po Gleasonu in vrednosti PSA smo razdelili rak prostate na nizko, srednje in visoko rizične bolezni, kar nas usmerja pri odločitvi glede načina zdravljenja (tabela 1, tabela 2).

Tabela 1. International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 ocene.

Ocena po Gleasonu	Ocena ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ali 3+5 ali 5+3)	4
9-10	5

Tabela 2. EAU (Evropsko urološko združenje, angl. European Association of Urology) rizične skupine.

Nizko tveganje	Srednje tveganje	Visoko tveganje	
PSA < 10 ng/ml in GS < 7 (ISUP ocena 1) in cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml ali GS 7 (ISUP ocena 2/3) ali cT2b	PSA > 20 ng/ml ali GS > 7 (ISUP ocena 4/5) ali cT2b	Vsi PSA Vsi GS cT3b-4 Cn+
Omejen		Lokalno napredovali	

Začeli smo govoriti o prekomernem odkrivanju (angl. *overdiagnosis*) in prekomernem zdravljenju (angl. *overtreatment*) raka prostate z vsemi negativnim posledicami na posamezniku in družbi.

Kateri rak prostate ogroža bolnika, pri komu ga iskati, kdaj določati PSA, katere vrednosti so pomembne? Kdo bo imel koristi? Iskanje primernih slikovnih preiskav, dodatnih označevalcev za povečanje specifičnosti testa PSA oz. za pomoč pri ločevanju agresivnih bolezni od benignih bolezni.

Dejavniki tveganja za rak prostate

- *Starost*

Rak prostate je bolezen staranja moškega, s staranjem njegova pojavnost narašča – to je najpomembnejši dejavnik tveganja. Tako je bilo dokazano pri različnih serijah obdukcij, da pojavnost raka prostate narašča s starostjo in da ima okoli 60 % moških pri 80. letih rak prostate. Z daljšanjem življenjske dobe lahko trdimo, da bo večina moških imela raka prostate. Od 60 do 75 % odkritih bolnikov z rakom prostate so moški, starejši od 65 let.

- *Družinska obremenjenost*

Pozitivna družinska anamneza raka prostate pri svojcih prvega kolena poveča tveganje, da se bo bolezen pojavila prej in imela bolj agresiven potek bolezni.

- *Rasa*

Črnci imajo večje tveganje, da bodo zboleli prej in imeli bolj agresivno obliko bolezni.

- *Genske mutacije*

Odkrivanje le teh ima velik pomen za potomce v sklopu zgodnjega odkrivanja bolezni. Prisotnost mutacije gena BRCA2 8-krat poveča tveganje za razvoj agresivne oblike bolezni.

- *Geografske razlike*

- *Vrednost PSA*

Vrednost PSA v srednjih letih je močan napovedni dejavnik dolgoročnega tveganja za pojav življenjsko ogrožajočega raka prostate. To so potrdile različne študije in je zato pomembno določiti oz. imeti referenčno vrednost PSA med 40. in 50. letom, saj bo lahko le-ta razslojila tiste z večjim tveganjem od tistih z nižjim tveganjem za razvoj življenjsko ogrožajočega raka prostate in narekovala časovne okvire kontrolnih pregledov v želji po zgodnjem odkrivanju klinično pomembnih bolezni. Npr. študija v Malmo na Švedskem je pokazala, da je vrednost PSA pri 60. letih dober napovedni dejavnik tveganja za pojav metastaz in smrti zaradi raka prostate. Izkazalo se je, da je bilo 90 % smrti zaradi raka prostate do 85. leta pri moških, ki so imeli PSA > 2 ng/ml, pri 60. letih. Tisti s PSA < 1 pa so imeli tveganje za smrt zaradi raka prostate le 0,2 %.

Kako lahko zmanjšamo smrtnost zaradi raka prostate?

- *Preventiva*

Pri raku prostate ni prepričljivih zunanjih dejavnikov tveganja – karcinogenov. V okviru splošnih ukrepov bi lahko rekli, kar je dobro za srce, je dobro za prostatato (prehrana, gibanje, nekajenje).

- *Zgodnje odkrivanje*

Zgodnje odkrivanje predstavlja najpomembnejši dejavnik za zmanjševanje smrtnosti. Pojav kliničnih znakov bolezni pri raku prostate je najpogosteje znak napredovale in neozdravljive bolezni. Zato je toliko bolj pomembna vloga presejanja.

- *Učinkovito zdravljenje*

Kako lahko preprečimo prekomerno odkrivanje raka prostate in zmanjšamo število nepotrebnih biopsij

Do sedaj uveljavljena praksa za indicirano biopsijo prostate je temeljila na povišani vrednosti PSA (3–4 ng/ml) in/ali na sumljivem digitorektalnem pregledu (DRP). Večina moških s povišano vrednostjo PSA nima raka prostate in je zato težava v številnih nepotrebnih biopsijah prostate. Taka praksa vodi v tveganja zaradi možnih zapletov posega in odkrivanje klinično nepomembnih rakov prostate.

Zato je svetovana uporaba dodatnih testov in preiskav za boljše vrednotenje povišane vrednosti PSA, katerih cilj je zmanjšati nepotrebne biopsije in odkrivati klinično pomembne bolezni (tabele 3–7).

- Ponoviti PSA, ponoviti DRP, razmerje med prostim in celokupnim PSA, gostota PSA, hitrost spreminjanja PSA.
- Orodje za izračun tveganja ali kalkulator tveganja (angl. *risk calculator*) - <http://myprostatecancerrisk.com/>.
- Test Prostate Health Index (PHI).
- Test 4K (test PHI in 4K so krvni testi, določajo se različne oblike PSA in kalikreina).
- Urinski testi: test PCA3, test Select MDX.
- Uporaba slikovnih preiskav, multiparametrična magnetna resonanca – mpMRI.

Smernice Evropskega urološkega združenja (EAU) 2019

Tabela 3. EAU smernice za presejanje in zgodnje odkrivanje.

Priporočila	Stopnja dokazov	Moč priporočil
Brez seznanitve o možnih tveganjih in prednostih bolnika ne napotimo na določitev vrednosti PSA.	3	Močno
Ponuditi osebno prilagojeni načrt glede na tveganje za zgodnje odkrivanje pri dobro obveščnem moškem, z dobro zmogljivostjo (angl. <i>performance status</i>) in s pričakovanim preživetjem od 10 do 15 let.	3	Močno
Ponudi zgodnjo določitev PSA dobro obveščnemu moškemu s povišanim tveganjem za raka prostate: <ul style="list-style-type: none"> • Moški > 50 let • Moški > 45 let s pozitivno družinsko anamnezo raka prostate • Črnci > 45 let 	2b	Močno
Ponudi prilagojeno strategijo glede na tveganje (osnova je začetni PSA), z dvoletnimi kontrolami PSA pri tistih s povečanim tveganjem: <ul style="list-style-type: none"> • Moški z vrednostjo PSA > 1 ng/ml pri 40. letih • Moški z vrednostjo PSA > 2 ng/ml pri 60. letih Tistim brez tveganja se predlaga kontrolni test PSA čez 8 let.	3	Šibko
Prekini zgodnje odkrivanje raka prostate na osnovi pričakovane življenjske dobe in stanja zmogljivosti. Moški, ki ima pričakovano življenjsko dobo < 15 let, najverjetneje ne bo imel koristi od tega.	3	Močno

Tabela 4. EAU smernice.

Priporočila	Stopnja dokazov	Moč priporočil
Za preprečitev nepotrebnih biopsij ponudi dodatne postopke za oceno tveganja asimptomatskemu moškemu z normalnim digitorektalnim pregledom in z vrednostjo PSA 2–10 ng/ml pred biopsijo prostate. Uporabi eno od naslednjih orodij: <ul style="list-style-type: none"> • Kalkulator tveganja • Slikovno preiskavo mpMRI • Dodatni krvni ali urinski test 	3	Močno

Tabela 5. EAU smernice za slikovne preiskave. PI-RADS – angl. prostate imaging reporting and data system.

Priporočila za vse bolnike	Stopnja dokazov (LE)	Moč priporočil
Ne uporabljaj mpMRI kot orodje za začetno presejanje.	3	Močno
Upoštevaj smernice PI-RADS.	3	Močno

Tabela 6. Priporočila za bolnike pred prvo biopsijo.

Priporočila za bolnike pred prvo biopsijo	Stopnja dokazov (LE)	Moč priporočil
Izvedi mpMRI pred biopsijo prostate.	1a	Šibko
Če je mpMRI pozitiven (PI-RADS ≥ 3), izvedi ciljno in sistemsko biopsijo.	2a	Močno
Če je mpMRI negativen (PI-RADS ≤ 2) in klinični sum za raka prostate majhen, ne izvedi biopsije z deljeno skupno odločitvijo z bolnikom.	2a	Šibko

Tabela 7. Priporočila za bolnike s predhodno biopsijo.

Priporočila za bolnike s predhodno biopsijo	Stopnja dokazov	Moč priporočil
Izvedi mpMRI pred biopsijo prostate.	1a	Močno
Če je mpMRI pozitiven (PI-RADS ≥ 3), izvedi samo ciljno biopsijo.	2a	Šibko
Če je mpMRI negativen (PI-RADS ≤ 2) in klinični sum za raka prostate visok, izvedi sistemsko biopsijo z deljeno skupno odločitvijo z bolnikom.	2a	Močno

Zaključek: Argumenti in izhodišča za državni program presejanja raka prostate

1. Rak prostate je pomemben javnozdravstveni problem.
2. Presejanje omogoča zgodnje odkrivanje raka prostate in glede na daljše opazovanje v randomiziranih kliničnih raziskavah tudi zmanjšuje umrljivost.
3. Zdravljenje zgodnje oblike bolezni ima manj stranskih učinkov. Tisti raki, ki so odkriti zaradi simptomov, ki jih povzročajo, so večinoma napredovali in neozdravljivi.
4. Ne presejati tistih, ki od tega ne bodo imeli koristi.
5. Podaljšanje povprečnega preživetja moških vodi v to, da bo več moških trpelo in umrlo zaradi raka prostate.
6. Zdravljenje napredovalih bolezni minimalno izboljša preživetje in je zelo drago.
7. Stranski učinki zdravljenja so se zmanjšali zaradi boljše kirurške tehnike in natančnejše radioterapije.
8. Z uporabo dodatnih orodij je možno zmanjšati število nepotrebnih biopsij prostate.
9. Z aktivnim spremljanjem nizko rizične bolezni lahko preprečimo prekomerno zdravljenje.

Literatura

1. European Association of Urology Guidelines. EAU-EAM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: Nizozemska; 2019.
2. Bangma, C. (2019). Prostate cancer: Early detection and screening of Pca. Prispevek predstavljen na EAU 2019, Barcelona, Spain. Dosegljivo na: https://urosource.uroweb.org/urosource?page=12&search=prostate%20cancer&types=webcast&paging=5&sort=publish_date&order=desc
3. Van Poppel, H. (2019). Reconsider structured population-based PSA screening for Prostate Cancer. Prispevek predstavljen na European Prostate Cancer Awareness Day, European Parliament, Brussels, Belgium. Dosegljivo na: https://urosource.uroweb.org/urosource?page=1&search=PSA%20screening&types=webcast&paging=5&sort=publish_date&order=desc
4. Carlsson, S. (2019). Who, when, and how often to screen and when to stop? An illustrated risk-adapted strategy . Prispevek predstavljen na EAU 2019, Barcelona, Spain. Dosegljivo na: https://urosource.uroweb.org/urosource?page=1&search=Cancer%20screening&types=webcast&paging=5&sort=publish_date&order=desc