

PRESEJANJE RAKA PROSTATE

Tomaž Smrkolj, Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Klinični oddelek za urologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

V prispevku obravnavamo presejanje pri raku prostate. Opisana so znanstvena izhodišča, pregled mednarodnih strokovnih priporočil, presejalnih programov v svetu, možne koristi in škoda ob uvedbi presejalnega programa raka prostate v Sloveniji ter diskusija o pogojih za izvedbo programa v Sloveniji.

Znanstvena izhodišča

V zahodnem svetu je rak prostate (RP) na prvem mestu po incidenci vseh solidnih rakov pri moških in je izrazito povezan s staranjem prebivalstva. Pojavnost naključno ugotovljenega RP pri obdukciji moških, umrlih v starosti pod 30 let, je približno 5 % ,in 59 % pri moških, starih nad 79 let. Z vsakim desetletjem starosti se tveganje za pojav RP poveča za 1,7-krat. Z iznajdbo in uvedbo tumorskega označevalca prostatični specifični antigen (PSA) v poznih 80. letih prejšnjega stoletja, smo dobili priložnost za zgodnejše odkrivanje RP v začetnih stadijih bolezni.

Mednarodna strokovna priporočila

Po sklepu RSK za urologijo se v Sloveniji uporabljajo smernice Evropskega urološkega združenja EAU, ki so vsako leto posodobljene in zajemajo večino najpogostejših uroloških bolezni in stanj, ki se pojavljajo v vsakodnevni klinični praksi. V prispevku so povzete smernice EAU iz leta 2020.

Navedene smernice za RP ločijo presejanje in zgodnje odkrivanje kot dva možna, a različna pristopa k izboljšanju preživetja in kakovosti življenja moških z RP.

Presejanje je po definiciji sistematično iskanje bolezni (RP) pri moški populaciji in je še vedno kontraverzna tema. Cilja presejanja sta zmanjšanje umrljivosti zaradi RP in ohranjanje kakovosti življenja moških z RP tekom poteka bolezni. Po uvedbi PSA je v ZDA potekala široka uporaba presejanja, kar je znižalo umrljivost zaradi RP, ki pa se jo ponovno pričela povečevati po letu 2012,

ko je U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) izdal priporočilo proti vsesplošni uporabi PSA. Povečal se je tudi delež novo odkritih bolnikov z napredovalo in metastatsko boleznijo. Zaradi tega je USPSTF leta 2017 priporočilo spremenil, tako da je potrebno moške med 55. in 69. letom seznaniti z možnimi dobrimi in slabimi posledicami presejanja s PSA, ker to vendarle pomeni majhno izboljšanje preživetja bolnikov z RP. Tako presejanje ponudimo izbranim bolnikom na podlagi individualne ocene.

Primerjava sistematičnega presejanja s presejanjem na zahtevo bolnika, svojcev ali zdravnika (oportunistično) je pokazala, da pri sistematičnem presejanju lahko pričakujemo zmanjšanje umrljivosti in prekomerno odkrivanje bolezni, pri oportunističnem pa prav tako pride do prekomernega odkrivanja bolezni z praktično nepomembnim podaljšanjem preživetja bolnikov z RP.

Pregled baze Cochrane je v letu 2013 pokazal naslednje ugotovitve:

- presejanje poveča ugotovitev diagnoze RP za 1,3 krat
- presejanje omogoči, da ugotovimo za 1,79 krat več RP v lokaliziranem stadiju
- pri pregledu 5 velikih randomiziranih raziskav s skupno 341.000 bolniki niso zaznali spremembe umrljivosti zaradi RP
- pri pregledu 4 velikih randomiziranih raziskav niso zaznali spremembe pri celokupni umrljivosti.

Zaradi teh izsledkov in možnosti zapletov med diagnostiko in zdravljenjem RP so sistematično presejanje odsvetovali, čeprav nikoli ni bilo dokazano, da bi diagnostika in zdravljenje pomembno zmanjšali kakovost življenja bolnikov z RP.

Pomembni so tudi rezultati velike evropske raziskave presejanja bolnikov z RP (ERSPC), ki je po 16 letih spremljanja ugotovila, da presejanje zmanjša umrljivost zaradi RP za 20 %, za preprečitev 1 smrti zaradi RP pa moramo po rezultatih 16 let presejati 570 moških, aktivno zdraviti pa 18 moških, kar je bistveno manj kot po opazovalnem obdobju 9 let, ko je potrebno presejati 1.410 moških in zdraviti 48 moških.

Zgodnje odkrivanje RP temelji na principu posameznikovemu tveganju prilagojenega postopka zgodnjega odkrivanja, pri čemer izhajamo iz ugotovitev o dejavnih tveganja za nastanek RP. Moški, ki imajo povečano tveganje za nastanek RP, so stari nad 50 let oziroma nad 45 let z družinsko anamnezo RP po očetovi ali materini strani oziroma so črne rase. Nadalje imajo povečano tveganje za RP in pojav v mlajšem starostnem obdobju moški z okvaro gena BRCA2. Moški, ki imajo vrednost PSA nad 1 ng/ml pri starosti 40 let ter nad 2 ng/ml pri starosti 60 let, imajo povečano tveganje za razvoj metastatskega RP ali umrljivost zaradi RP. Pri zgodnjem odkrivanju uporabljamo tako merjenje PSA kot tudi digitorektalni pregled prostate (DRP).

V sklopu postopka zgodnjega odkrivanja je potrebno določiti tudi časovne okvire ponovitev merjenja PSA ter starosti, pri kateri je nadaljnje merjenje PSA nesmiselno. Vemo, da ena sama izmerjena vrednost PSA pri moških med 50. in 69. letom ne izboljša preživetja bolnikov z RP, zaradi česar EAU v svoji smernicah predlaga prilagoditev pogostosti in zaključek zgodnjega odkrivanja tveganju posameznika, da zboli za RP (tabela 1).

Tabela 1. Priporočila EAU za presejanje in zgodnje odkrivanje RP 2020.

| Priporočilo | stopnja dokazov | Moč priporočila |
|--|-----------------|-----------------|
| Ne opravljaj PSA merjenja, ne da bi moškega seznanil s koristmi in tveganji nadaljnjih postopkov. | 3 | močno |
| Priporočamo posameznikovemu tveganju prilagojeno strategijo zgodnjega odkrivanja predhodno poučenemu moškem s pričakovano življenjsko dobo vsaj 10 do 15 let. | 3 | šibko |
| Ponudimo zgodnje merjenje PSA dobro poučenemu moškem s povečanim tveganjem za RP: <ul style="list-style-type: none"> · starejši od 50 let; · starejši od 45 let z družinsko anamnezo RP; · moškimi črne rase, starejšim od 45 let; · moški z okvaro gena BRCA2, starejšim od 40 let. | 2b | močno |
| Ponudimo tveganju prilagojeno strategijo z merjenji PSA na 2 leti <ul style="list-style-type: none"> · moškimi z izhodiščnim PSA > 1 ng/mL pri starosti 40 let; · moškimi z izhodiščnim PSA > 2 ng/mL pri starosti 60 let; Pri vseh ostalih ponovimo merjenje čez 8 let. | 3 | šibko |
| Zaključimo z zgodnjim odkrivanjem RP glede na pričakovano življenjsko dobo in biološko starost. Moški s pričakovano starostjo manj kot 15 let ne bodo imeli koristi od nadaljnjega zgodnjega odkrivanja. | 3 | močno |

Za dokončno potrditev diagnoze RP je potrebno odvzeti biopsijski vzorec s transrektalno ali transperinealno biopsijo, ki sta invazivna in boleča posega ter

prinašata možnost resnih zapletov (okužba sečil, urosepsa, krvavitev). Rezultat presejanja/zgodnje diagnostike s PSA je tako priporočljivo dodatno ovrednotiti s pomočjo dodatnih tumorskih označevalcev (proPSA, SelectMDX) in/ali mpMRI slikovne preiskave prostate, ki je tudi osnova za ciljno biopsijo prostate.

Presejalni programi v svetu

Zaradi dilem o koristi in optimalni obliki presejanja v svetu ne poteka nacionalno presejanje, potekajo pa raziskave presejanja, ki vključujejo tudi po več 100.000 moških in katerih namen je najti najoptimalnejšo obliko presejanja. Za evropske države velja, da bodo presejalni programi vzpostavljeni v skladu z izsledki velikih presejalnih preiskav, katerih bistvo vsako leto sproti povzemajo smernice EAU.

Koristi/škoda predlaganega programa v Sloveniji

Na osnovi priporočil smernic EAU predlagamo presejanje in zgodnje odkrivanje, kot je opisano v tabeli 1, saj vključuje moške, ki bodo od ugotavljanja diagnoze RP imeli korist in se bo ta dolgoročno odrazila na izboljšanjem preživetju bolnikov z RP. Tveganje za neuspeh predlaganega presejanja/zgodnjega odkrivanja je v njegovi nepopolni oziroma neoptimalni izvedbi – neupoštevanju vključitvenih kriterijev za začetek diagnostike RP, ki bi bolj verjetno pripeljala do prekomernega diagnosticiranja in posledično tudi prekomernega zdravljenja moških z RP.

Pogoji za izvedbo programa (kadri, oprema, financiranje)

Ugotavljanje izpolnjevanja kriterijev za pričetek diagnosticiranja RP po sedanjih smernicah EAU ni enostavno, ker že v začetku vključuje oceno bolnikove biološke starosti, komorbidnosti in pričakovane življenjske dobe, kar je odločilno pri večinioma počasi potekajoči bolezni RP. Zato je ravno v identifikacijo moških, ki bodo od diagnostike in zdravljenja RP imeli korist, potrebno usmeriti ustrezna kadrovska in finančna sredstva. Začetna ocena moškega je časovno zahtevna in vključuje natančno osebno in družinsko socialno anamnezo ter pričakovanja in želje moškega. Smiselno je ovrednotiti komorbidnosti. Na področju kadrov, opreme in financ je potrebno zagotoviti sredstva za zadostno število meritev PSA, dodatnih tumorskih označevalcev in mpMRI slikanje prostate, s čimer po trenutno veljavnih smernicah EAU šele lahko postavimo dokončno indikacijo za biopsijo prostate. Prav tako je potrebno

zagotoviti sredstva vseh treh postavk za nakup, izobraževanje in izvajanje po mpMRI ciljanih biopsij prostate v vseh ustanovah, kjer se biopsije izvajajo.

Zelo pomembno je zdravstvene delavce in široko javnost izobraziti o načinu presejanja/zgodnjega odkrivanja ter pojasniti razloge, zakaj se izvaja na ta način. Tovrstno ozaveščanje mora potekati kontinuirano v obliki medijskih kampanj in nasvetov moškim s strani družinskih zdravnikov, kar vse zahteva kadrovska in finančna sredstva.

Ena od možnosti učinkovitega in hitrega izvajanja prediagnostične ocene moškega in diagnostike RP na enem mestu je uvedba uroloških ambulant na primarnem nivoju po zgledu ginekologije, saj so sedanje kadrovske, prostorske in tehnične kapacitete bolnišnic, v katerih delujejo urološke ambulante, premajhne za obsežnejši program presejanja/zgodnjega odkrivanja in povečanih potreb po diagnostiki, ki bodo neizogibno sledile morebitnemu organiziranemu programu odkrivanja RP v Sloveniji.

Zaključek

Prispevek je predstavil pregled s področja presejanja RP ter izpostavil možnosti za uvedbo presejalnega programa v Sloveniji. Opisane so potrebe po kadrovskih in finančnih sredstvih, predvsem v smislu pravilne usmeritve teh sredstev pri uvajanju presejalnega programa. Uvedba programa presejanja mora biti skrbno načrtovana in še pred začetkom podprta z zadostnimi kadrovskimi in finančnimi sredstvi ter opremo.

Literatura

1. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015;75(4):390-8.
2. Bancroft EK, Page EC, Castro E, Lilja H, Vickers A, Sjoberg D, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014;66(3):489-99.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-57.
4. Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Maattanen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(1):39-47.
5. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric On-

- cology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019;116:116-36.
6. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2296.
 7. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017;71(1):46-52.
 8. Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e404-14.
 9. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*. 2013;51(4):295-300.
 10. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*. 2017;14(1):26-37.
 11. Gulati R, Cheng HH, Lange PH, Nelson PS, Etzioni R. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(2):222-7.
 12. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-71.
 13. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014;311(11):1143-9.
 14. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367(7):595-605.
 15. Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoag J, Wright JD, et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(5):705-7.
 16. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76(1):43-51.
 17. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA*. 2015;314(19):2054-61.

18. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24(14):2137-50.
19. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*. 2014;114(3):323-5.
20. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(9):883-95.
21. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020. European Association of Urology Guidelines 2020 Edition. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
22. Shah N, Ioffe V, Huebner T, Hristova I. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. *Rev Urol*. 2018;20(2):77-83.
23. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317(15):909-16.
24. Vasarainen H, Malmi H, Maattanen L, Ruutu M, Tammela T, Taari K, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol*. 2013;52(8):1615-21.
25. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2023.