

PROJEKT PETER: PRESEJANJE ZA RAKA PROSTATE

asist. mag. Janka Čarman, spec. radioterapije in
onkologije^{1, 2}

doc. dr. Blaž Grošelj, spec. radioterapije in onkologije^{1, 2}

doc. dr. Urška Ivanuš, spec. javnega zdravja^{1, 2}

Povzetek

v Sloveniji je število novo zbolelih in umrlih zaradi raka prostate nad evropskim povprečjem. Bolezni ni mogoče preprečiti, zgodnji simptomi in znaki niso poznani. Organizirano presejanje s testom PSA zmanjša umrljivost zaradi raka prostate, vendar predstavlja tveganje za prekomerno diagnostiko in zdravljenje. V Sloveniji je, podobno kot v drugih evropskih državah, razširjeno priložnostno presejanje. Slednje nima jasne koristi v izboljšanju preživetja in predstavlja večje tveganje za prekomerno diagnostiko in zdravljenje kot organizirano presejanje. Izraz klinično pomemben rak prostate opredeljuje raka, ki lahko povzroči obolevnost ali smrt.

1 Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

E-naslov: jcarman@onko-i.si

E-naslov: bgroselj@onko-i.si

E-naslov: uivanus@onko-i.si

Svet Evropske unije je v priporočilih za presejanje raka decembra 2022 države pozval, naj ocenijo izvedljivost in učinkovitost organiziranih programov presejanja za raka prostate na podlagi testiranja moških s PSA v kombinaciji z dodatnim magnetnoresonančnim slikanjem.

V okviru projekta PETER, multidisciplinarna strokovna skupina pripravlja izhodišča za uvedbo organiziranega presejanja za raka prostate v Sloveniji. Izvedljivost organiziranega presejanja za raka prostate na podlagi testa PSA v kombinaciji z dodatnimi diagnostičnimi testi pa bo ocenila pilotna raziskava PRO-PETER.

Uvod

Rak prostate je najpogostejši rak pri moških v Sloveniji. Tako po številu novo zbolelih kot tudi po številu umrlih zaradi raka prostate smo v Sloveniji nad evropskim povprečjem. Med letoma 2017 in 2021 je v Sloveniji povprečno letno zbolelo 1.674 moških, umrlo pa 461. Je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških v Sloveniji.

Najpomembnejši napovedni dejavnik raka prostate je stadij ob diagnozi. Petletno preživetje slovenskih bolnikov z na prostato omejeno boleznijo je več kot 98 %, tistih z razsejano boleznijo pa 29 %. Leta 2021 je imelo med moškimi z novoodkritim rakom prostate 24,3 % področno napredovali rak (razširjen v področne bezgavke), 10,8 % pa razsejanega (metastatskega).¹⁻³

Po priporočilih Evropske urološke zveze rak prostate z nizkim tveganjem za napredovanje aktivno spremljamo in aktivno zdravljenje odložimo.⁴ Vsa radikalna zdravljenja imajo namreč lahko neželene

stranske sopojava in predstavljajo tveganje za prekomerno zdravljenje.

Izraz *klinično pomemben* rak prostate se uporablja za opredelitev raka, ki lahko pri bolniku povzroči obolevnost ali smrt, v nasprotju z oblikami, ki tega skoraj nikoli ne povzročijo. Ta razmejitev je ključna, saj zdravljenje *klinično nepomembnega* raka prostate predstavlja tveganje za *prekomerno zdravljenje* – ta lahko povzroči škodljive stranske učinke za bolnika.⁴

Organizirano presejanje z za prostato specifičnim antigenom (PSA) zmanjša umrljivost zaradi raka prostate in delež metastatske bolezni, vendar predstavlja tveganje za prekomerno diagnostiko in zdravljenje.⁵⁻⁸

Priložnostno določanje vrednosti PSA pri zdravih moških brez simptomov – t. i. priložnostno ali oportunistično, neorganizirano presejanje za raka prostate, glede na podatke mednarodnih raziskav, nima jasne koristi v izboljšanju preživetja, hkrati predstavlja večje tveganje za prekomerno diagnostiko kot organizirano presejanje.⁹ Za preprečitev ene smrti zaradi raka prostate je s priložnostnim presejanjem potrebno diagnosticirati najmanj dvakrat toliko moških kot z organiziranim presejanjem.

V zadnjih letih so bili, z namenom zmanjšanja prekomerne diagnostike, razviti različni pristopi za oceno tveganja in opredelitev klinično pomembnih rakov prostate.^{10, 11}

Slikanje z magnetno resonanco (MR) omogoča prikaz klinično pomembnih lezij prostate in pomaga izbrati bolnike, ki potrebujejo biopsijo prostate in morebitno zdravljenje.¹⁰

Pri oceni tveganja za klinično pomemben rak prostate nam lahko pomagajo tudi druga orodja, npr. gostota PSA (angl. *PSA density*, PSA-D) in t. i. Indeks zdravja prostate (angl. *Prostate Health Index*, PHI).¹¹⁻¹⁷

Gostota PSA je eden najmočnejših napovednikov, vključenih v računalna tveganja za odločitev o biopsiji prostate, v kombinaciji z MR pa pomemben pri napovedi klinično pomembnega raka prostate.^{12, 17, 18} Gostota PSA upošteva PSA in volumen prostate (PSA deljeno z volumnom prostate). Višja kot je gostota PSA, večja je verjetnost, da je prisoten klinično pomemben rak prostate; zlasti pri manjših prostatah. Več raziskav je pokazalo, da gostota PSA nad 0,1–0,15 ng/mL/ccm napoveduje rak prostate.^{14, 16}

Indeks zdravja prostate, PHI, temelji na treh laboratorijskih parametrih: skupnem PSA, prostem PSA in [-2]proPSA. Ima višjo specifičnost in občutljivost za odkrivanje raka prostate kot PSA, zlasti pri vrednostih PSA 2–10 µg/l. Višje vrednosti PHI so povezane tudi z večjo verjetnostjo agresivnega raka.¹³

Kljub številnim orodjem, ki so nam v pomoč pri kliničnem odločanju, pa najprimernejši algoritem obravnave v organiziranem populacijskem presejanju še ni dorečen.

Projekt PETER

V Sloveniji je za raka prostate, podobno kot v drugih evropskih državah, razširjeno priložnostno presejanje. Glede na dokaze o učinkovitosti organiziranega presejanja in razširjenost priložnostnega presejanja je Svet Evropske unije decembra 2022 v priporočilih za presejanje države članice pozval, naj postopno, s pilotnim

presejanjem in drugimi raziskavami, ocenijo izvedljivost in učinkovitost implementacije organiziranih programov presejanja za raka prostate na podlagi testiranja moških s PSA v kombinaciji z dodatnim slikanjem z MR.

Pod okriljem Državnega programa za obvladovanje raka (DPOR) je bila v skladu s tem priporočilom oblikovana multidisciplinarna strokovna delovna skupina. V okviru projekta PETER (»Priprava strokovnih podlag za z dokazi podprto in vzdržno uvedbo organiziranega populacijskega Presejanja za raka prostate v Republiki Sloveniji, PETER«) pripravljamo izhodišča za uvedbo organiziranega presejanja za raka prostate v Sloveniji v skladu z navodili Državne komisije za presejalne programe. Projekt podpirata Ministrstvo za zdravje in Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije. Projekt vodi Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju z Univerzitetnim kliničnim centrom Ljubljana, Fakulteto za matematiko in fiziko ter drugimi posamezniki, ki se ukvarjajo z obravnavo moških z rakom prostate. Povezujemo se s tujimi strokovnjaki Mednarodne agencije za raziskave raka pri Svetovni zdravstveni organizaciji (IARC/WHO) in nizozemskim ERASMUS MC ter društvu.

Pričakujemo, da bo organizirano presejanje z uporabo PSA in MR ter dodatno oceno tveganja prispevalo k prepoznavi klinično pomembnih oblik bolezni in zmanjšanju škode zaradi prekomerne diagnostike ter zmanjšalo delež napredovalih oblik raka prostate. Poseben poudarek bo na izogibanju nepotrebnim invazivnim posegom in nepotrebnemu zdravljenju z dosledno uvedbo aktivnega sledenja za moške z rakom prostate z nizkim tveganjem za napredovanje.

Pilotna raziskava PRO-PETER

PRO-PETER je pilotna raziskava, v katero bomo povabili 10.000 naključno izbranih moških, starih 50–69 let, brez predhodne diagnoze raka prostate s stalnim prebivališčem v ljubljanski regiji.

Predlagani starostni interval je v skladu z mednarodnimi priporočili evropske urološke zveze za presejanje raka prostate, ki se trenutno uporablja v okviru priložnostnega presejanja in pilotnih raziskav organiziranega populacijskega presejanja za raka prostate, ki se izvajajo v okviru evropskega projekta PRAISE-U.¹⁹ Presejanje pri starejših od 70 let ni pokazalo statistično značilnega vpliva na umrljivost.

Ljubljanska regija omogoča izvedljivost raziskave ter bližino prebivališča moških od lokacije presejalnega testa, ki se bo izvajala na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana.

Vzorec 10.000 moških je bil izbran na podlagi kadrovskih zmožnosti ob predvidevanju 50-odstotne odzivnosti. Ocenjujemo, da bo 5.000 moških opravilo test PSA. Pri vrednosti nad 3 µg/l bosta sledila triažna testa: določitev gostote PSA in PHI, določen iz istega vzorca krvi (500 moških). Volumen prostate, potreben za izračun gostote PSA, bo določen s transabdominalnim UZ (TAUZ). Moški s povišanim tveganjem za raka prostate glede na gostoto PSA ali PHI bodo napoteni na multiparametrično MR prostate (350 moških). Ob prisotnosti lezij PIRADS 4–5 ali PIRADS 3 s povišano gostoto PSA (z upoštevanim volumnom prostate, ocenjenim na MR), bodo moški napoteni k urologu in nato na fuzijsko biopsijo prostate (90 moških).

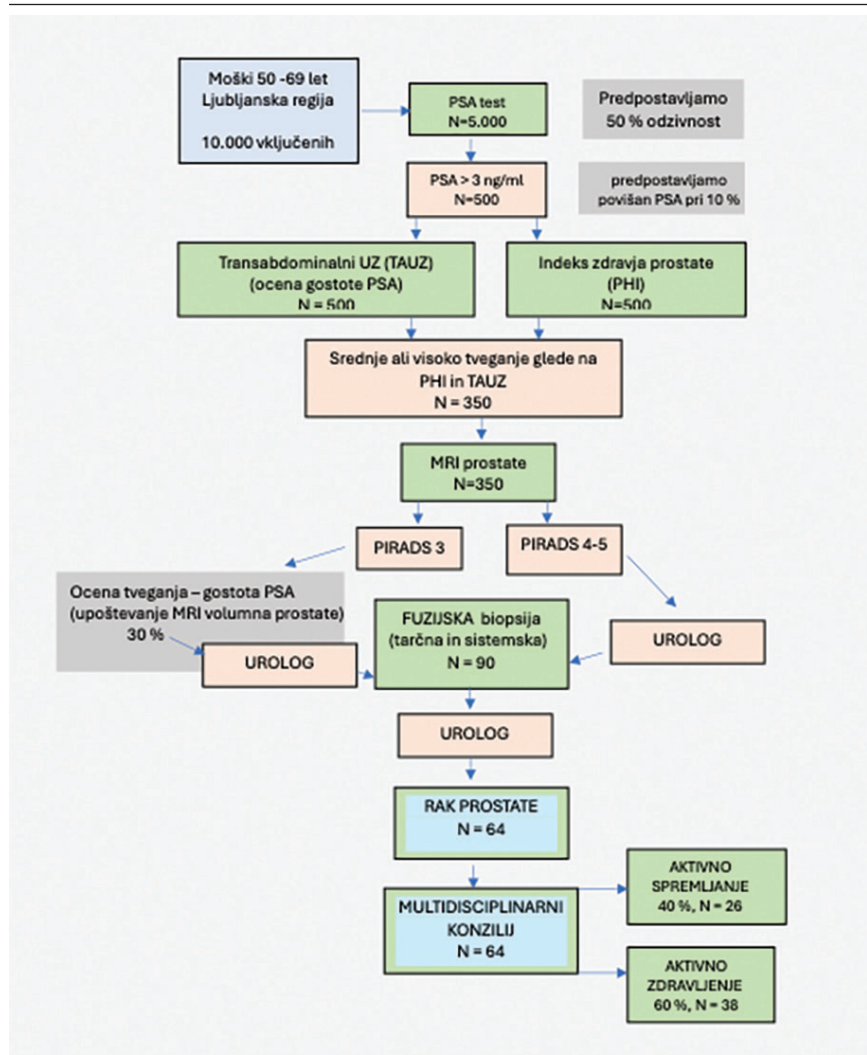
Vsi s potrjenim rakom prostate bodo obravnavani na multidisciplinarnem konziliju; ocenjeno število novo odkritih primerov raka

prostate je 64, od tega naj bi jih bilo 38 za aktivno zdravljenje in 26 za aktivno sledenje (Slika 1).

Pri odzivnosti ter številu pozitivnih testov in preiskav moških gre za oceno na podlagi rezultatov raziskav iz tujine in odziva v slovenske organizirane populacijske presejalne programe. Dejansko odzivnost in delež pozitivnih testov ter dodatnih preiskav pa bomo ugotovili šele v raziskavi.

Pričetek vabljenja načrtujemo v začetku novembra 2025, raziskava pa bo predvidoma trajala do decembra 2026. Vabljenje bo trajalo šest mesecev, v preostalem času pa bo zaključena morebitna dodatna diagnostika in odločitev o nadaljnjih postopkih.

Cilj pilotne raziskave PRO-PETER je pridobiti kazalnike kakovosti za oceno učinkovitosti presejanja, definiranih po metodologiji evropskega projekta PRAISE-U; oceniti vpliv presejanja na kakovost življenja vabljenih moških; identifikacija ovir za udeležbo v presejanju in klinično obravnavo ter longitudinalno spremljanje zbolevanja za rakom prostate v povezavi z udeležbo v raziskavi, negativnimi izvidi preiskav v raziskavi ter nadaljnjim presejanjem za raka prostate (bodisi priložnostnim ali organiziranim).¹⁹ Raziskava bo opredelila optimalno vrsto MR v presejalnem programu (multiparametrična ali biparametrična MR) in model interpretacije izvidov MR prostate za uporabo v presejanju za raka prostate. Analiza rezultatov bo ključna za načrtovanje varnih protokolov v bodočem organiziranem populacijskem presejalnem programu za raka prostate.



Slika1: PRO-PETER, shema pilotne raziskave

PSA: za prostato specifični antigen; UZ: ultrazvok; PHI: angl. Prostate Health Index ali t. i. Indeks zdravja prostate; MR: magnetnoresonančno slikanje

Zaključek

Izzivi, povezani z rakom prostate v Sloveniji, so povezani z visokim bremenom bolezni v populaciji in dejstvom, da ne poznamo učinkovite primarne preventive in zgodnjih kliničnih kazalnikov bolezni. V skladu z evropskimi usmeritvami multidisciplinarna strokovna skupina v sodelovanju s tujimi strokovnjaki in predstavniki društev v okviru projekta PETER pripravlja izhodišča za uvedbo organiziranega presejanja za raka prostate v Sloveniji. Pričakovane koristi organiziranega presejanja so nadzorovana kakovost obravnave, zmanjšanje deleža metastatske bolezni, izboljšanje kakovosti življenja moških in dolgoročno zmanjšanje umrljivosti zaradi raka prostate.

Korak na poti k razvoju organiziranega presejanja za raka prostate v Sloveniji predstavlja pilotna raziskava PRO-PETER. Z multidisciplinarnim pristopom, uporabo sodobnih diagnostičnih orodij, upoštevanjem kakovosti življenja moških ter oceno stroškovne učinkovitosti bo ključna za načrtovanje varnega, sprejemljivega in učinkovitega organiziranega populacijskega presejalnega programa za raka prostate.

Literatura:

1. ECIS - European Cancer Information System. Dostopno 08.6.2025 na spletni strani: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
2. Register raka Republike Slovenije. Domov – Slora. Dostopno 08.06.2025 na spletni strani: <http://www.slora.si/>
3. Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2024.
4. Eau European Association of Urology: Oncology Guidelines. Dostopno sept. 2025 na spletni strani: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>

5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet*, 2014. 384(9959): 2027–2035.
6. Osses DF, Remmers S, Schröder FH, et al. Results of Prostate Cancer Screening in a Unique Cohort at 19 yr of Follow-up. *European Urology*, 2019. 75(3): 374–377.
7. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *European Urology*, 2015. 68(3): 354–360.
8. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med*, 2017. 167(7): 449.
9. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *European Urology*, 2015. 68(3): 354–360.
10. The Prostate Cancer Risk Calculators – SWOP – The Prostate Cancer Research Foundation, Reeuwijk. <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>, <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>.
11. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *New England Journal of Medicine*, 2022.
12. Fb, D. et al. Risk calculators for the detection of prostate cancer: a systematic review. *Prostate cancer and prostatic diseases* 27, 2024.
13. L, A. et al. Prostate health index (PHI) as a reliable biomarker for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 60, 2022.
14. Nordström, T., Akre, O., Aly, M., Grönberg, H. & Eklund, M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 21, 57–63, (018).

15. M, M. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology focus* 6, 2020.
16. I, Y, M, K, E, M, V, N & Nj, M. The use of prostate specific antigen density to predict clinically significant prostate cancer. *Scientific reports* 10, 2020.
17. S, W. et al. Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology oncology* 7, 2024.
18. A, H.-M. et al. Magnetic Resonance Imaging, Clinical, and Biopsy Findings in Suspected Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA network open* 7, 2024.
19. <https://uroweb.org/praise-u>