



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 11/2021 z dnia 19 lutego 2021 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program profilaktyki
i wczesnego wykrywania nowotworów gruczołu krokowego wśród
mieszkańców Gminy Kalisz Pomorski na lata 2021-2023”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości negatywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów gruczołu krokowego wśród mieszkańców Gminy Kalisz Pomorski na lata 2021-2023”.

Uzasadnienie

Opiniowany projekt zakłada prowadzenie w populacji bezobjawowych mężczyzn w wieku 50-69 lat przesiewu pod kątem wykrycia raka gruczołu krokowego, na który składa się oznaczenia stężenia PSA oraz wykonanie badania palpacyjnego prostaty *per rectum*. Negatywna opinia wynika przede wszystkim z faktu, że odnalezione rekomendacje zgodnie wskazują na niezasadność prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego w populacji bezobjawowej (PTOK 2013, UK NSC 2016, SEOM 2016, ESMO 2015, 2016, Prescrire 2013, 2012, 2009, Cancer Council Australia i NHMRC 2016, RACGP 2016, CTFPHC 2014, ACP 2013, NZGG 2013, USPSTF 2012, ICSI 2012, ACPM 2008). Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi, skryning w kierunku raka prostaty w oparciu o badanie PSA charakteryzuje się istotnym odsetkiem wyników fałszywie pozytywnych, a tym samym jest przyczyną niepokoju mimo faktycznego braku obecności nowotworu oraz prowadzi do wykonywania niepotrzebnych biopsji. Dodatkowo w rekomendacjach RACGP 2016 wskazano, że ze względu na niewystarczającą czułość w wykrywaniu raka prostaty na wczesnym etapie, badanie palpacyjne *per rectum* nie jest już badaniem rekomendowanym.

Pod uwagę wzięto także fakt, że oznaczenie stężenia PSA oraz wstępna ocena gruczołu krokowego są świadczeniami gwarantowanymi dostępnymi w ramach POZ i AOS, realizowanymi oportunistycznie, co jest zalecane przez ekspertów i zawiera się w rekomendacjach (ACS 2010, 2016, ACP 2013, AUA 2013, NHMRC 2016).

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest program polityki zdrowotnej z zakresu wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego. Program skierowany jest do mężczyzn w wieku 50-69 lat zamieszkałych na terenie gminy Kalisz Pomorski. Wśród planowanych interwencji wyróżniono oznaczenie stężenia markera PSA w surowicy krwi, palpacyjne badanie prostaty *per rectum* oraz działania edukacyjne. Całkowity koszt programu oszacowano na 14 400 zł. Program ma być realizowany w latach 2021-2023.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust.



4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398 z późn. zm.) wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

Oceniany projekt programu w sposób zdawkowy odnosi się do problemu zdrowotnego, jakim są nowotwory gruczołu krokowego. Wskazano na umiejscowienie gruczołu oraz czynniki związane z ryzykiem rozwoju raka w tym obrębie anatomicznym.

Program realizuje priorytet: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. z 2018 r. poz. 469).

W projekcie nie przedstawiono wykazu piśmiennictwa, na podstawie którego przygotowano treść programu, co jest bardzo istotnym uchybieniem.

Epidemiologię przedstawiono w sposób zdawkowy. Powołano się na dane odnośnie zachorowań i umieralności dla Polski, lecz nie odniesiono się do danych regionalnych. Należy podkreślić, że zaprezentowano dane sprzed 11 lat. W opisie epidemiologii nie odniesiono się do map potrzeb zdrowotnych.

Cele i efekty programu

Głównym celem programu jest „poprawa stanu zdrowia i świadomości zdrowotnej mężczyzn w wieku 50-69 lat zamieszkujących na terenie Gminy Kalisz Pomorski”. Cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany, precyzyjnie sformułowany i wytyczony w czasie. Jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności planowanych działań, czyli prowadzić do wykrywania i realizowania określonych potrzeb zdrowotnych oraz do poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców. Cel główny powinien opisywać stan, który ma zostać uzyskany po realizacji programu. Zaproponowane brzmienie celu głównego nie spełnia powyższych kryteriów. Zawiera jedynie ogólne założenia, przez co nie jest jasnym jakie warunki muszą zostać spełnione, aby w ramach ewaluacji cel mógł zostać uznany za zrealizowany.

W treści projektu programu zaproponowano następujące cele szczegółowe:

- (1) „zwiększenie wykrywalności wczesnych przypadków raka prostaty oraz łagodnego wzrostu prostaty u mężczyzn z ww. grupy”;
- (2) „poprawa zgłaszalności ww. grupy mężczyzn na badania przesiewowe”;
- (3) „edukacja zdrowotna i poprawa świadomości zdrowotnej u adresatów niniejszego Programu”.

Cele szczegółowe powinny odnosić się do skutków zastosowania interwencji, stanowić uzupełnienie celu głównego, zaś ich osiągnięcie powinno być elementem warunkującym osiągnięcie celu głównego. Podobnie jak cel główny, powinny być mierzalne i możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu polityki zdrowotnej. Każdy z celów powinien zawierać wartość docelową, do osiągnięcia której dąży realizacja programu. W treści projektu powinno znaleźć się uzasadnienie dla przyjętych wartości. W uzasadnieniu należy opisać spodziewany wpływ na stan zdrowia populacji, który odzwierciedlony zostanie w danych epidemiologicznych. Zaproponowane cele szczegółowe nie spełniają powyższych kryteriów, a tym samym zostały sformułowane niepoprawnie. Należy podkreślić, że „poprawa świadomości” jest w istocie niemierzalna, zaś pożądanym efektem prowadzenia edukacji jest uzyskanie określonego poziomu wiedzy.

W treści projektu programu zaproponowano następujące mierniki efektywności interwencji:

- (1) „liczba mężczyzn biorących udział w Programie w stosunku do populacji kwalifikującej się do włączenia do Programu (na podstawie sprawozdań Realizatora)”;
- (2) „liczba osób z prawidłowym wynikiem badania (na podstawie sprawozdań Realizatora)”;
- (3) „liczba osób z wykrytymi zmianami chorobowymi (na podstawie sprawozdań Realizatora)”.

Mierniki efektywności interwencji powinny umożliwiać ocenę na ile zastosowane interwencje były pomocne w osiągnięciu zakładanych celów; powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji wyznaczonych celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Mierniki muszą dotyczyć rezultatów, nie zaś podjętych działań. Wartości mierników powinny być określane według stanu przed realizacją programu polityki zdrowotnej i po zakończeniu realizacji. Zapisy przedstawione jako mierniki efektywności interwencji nr 1, 2 i 3 nie spełniają tych funkcji, gdyż uzyskiwane w nich wartości nie są wynikiem skuteczności planowanych w programie działań. W istocie stanowią elementy monitorowania realizacji programu, gdyż dotyczą zbierania danych dotyczących przebiegu programu. Tym samym nie zaproponowano żadnego prawidłowo sformułowanego sposobu pomiaru skuteczności interwencji w uzyskiwaniu wynikających z niej efektów.

Populacja docelowa

Populację docelową programu stanowią zamieszkujący na terenie gminy Kalisz Pomorski mężczyźni w wieku 50-69 lat. Rocznie przebadanych ma zostać ok. 150 mężczyzn. Działaniami edukacyjnymi ma zostać objęta populacja ogólna gminy. Na podstawie danych zamieszczonych na stronie internetowej GUS, populacja mężczyzn w wieku 50-69 lat w 2019 r. na terenie Kalisza Pomorskiego wynosiła 917 osób.

Projekt zawiera kryteria włączenia i wyłączenia, co jest podejściem poprawnym. Przedstawione zapisy nie budzą zastrzeżeń.

Należy podkreślić, że praktycznie wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują, że prowadzenie badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego w populacji bezobjawowych mężczyzn, nie ma uzasadnienia (PTOK 2013, UK NSC 2016, SEOM 2016, ESMO 2015, 2016, Prescrire 2013, 2012, 2009, Cancer Council Australia i NHMRC 2016, RACGP 2016, CTFPHC 2014, ACP 2013, NZGG 2013, USPSTF 2012, ICSI 2012, ACPM 2008). Wytyczne (ACS 2010, 2016, ACP 2013, AUA 2013, NHMRC 2016) oraz eksperci w przesłanych opiniach zwracają uwagę, że warto skoncentrować się na realizacji programów skryningu oportunistycznego.

Interwencja

W projekcie zaplanowano oznaczenie stężenia markera PSA w surowicy krwi, palpacyjne badanie prostaty *per rectum* oraz działania edukacyjne.

Oznaczenie stężenia markera PSA w surowicy krwi

W programie zaplanowano oznaczenie stężenia markera PSA w surowicy krwi. Skryning w kierunku raka prostaty w oparciu o badanie PSA charakteryzuje się wysokim poziomem nadwykrywalności i przeddiagnozowania. Przegląd systematyczny USPSTF – Fenton 2018 określa ryzyko nadwykrywalności na 20-50%. Z kolei wytyczne UK NSC 2016 wskazują na dość znaczną redukcję liczby zgonów (spadek o 21%) jednakże główne szkody leczenia mężczyzn na podstawie fałszywie pozytywnego wyniku badania PSA nadal przewyższają korzyści.

W projekcie nie podano jakie stężenie PSA będzie interpretowane jako wynik dodatni, co jest podejściem nieprawidłowym.

Palpacyjne badanie prostaty per rectum

RACGP w swoich rekomendacjach z 2016 r. stwierdza, że badanie *per rectum* nie jest już dłużej rekomendowanym badaniem, ze względu na niewystarczającą czułość w wykrywaniu raka prostaty na wczesnym etapie. Należy nadmienić, że badanie *per rectum* nie jest rekomendowane jako rutynowe badanie wykonywane dodatkowo z PSA w ramach podstawowej opieki medycznej (badanie *per rectum* może być istotne jako część procesu diagnostycznego u lekarza urologa lub innego specjalisty, przy rozważaniu wykonania biopsji) (NHMRC 2016).

Działania edukacyjne

W projekcie programu nie wskazano żadnych szczegółów dotyczących działań edukacyjnych, co jest podejściem niepoprawnym. W szczególności projekt powinien zawierać informacje na temat planowanych metod i form prowadzenia edukacji, a w tym czasu trwania interwencji.

Monitorowanie i ewaluacja

Monitorowanie i ewaluacja są istotnymi elementami programu, które umożliwiają bieżącą ocenę jego przebiegu oraz określenie wpływu programu na sytuację społeczną i zdrowotną w perspektywie wieloletniej. Monitorowanie jest procesem zbierania danych o realizacji programu i służy kontrolowaniu ich przebiegu i postępu. Ewaluacja programu jest analizą danych realizowaną po jego zakończeniu w celu oceny efektów prowadzonych działań.

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania oraz ewaluacji.

W ramach monitorowania prowadzone będzie ocena zgłaszalności oraz następstw przeprowadzonych interwencji, co jest podejściem właściwym.

Nie przewidziano oceny jakości udzielanych w ramach programu świadczeń.

Ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu, co nie zostało uwzględnione w projekcie programu. Ze względu na nieprawidłowe sformułowanie celów i mierników, kompleksowa ocena efektów programu będzie utrudniona lub niemożliwa.

Warunki realizacji

Projekt zawiera opis etapów i działań podejmowanych w ramach programu. Pierwszy etap to przygotowanie oraz przeprowadzenie procedury konkursowej. Drugi etap to wyłonienie podmiotu realizującego. Następnie zostanie podpisana umowa na realizację programu. W następnym etapie wskazane są działania realizatora w zakresie planowanych interwencji. Kolejnym etapem jest rozliczenie finansowe programu. Ostatni etap to przygotowanie raportu końcowego z realizacji programu.

W projekcie informacje na temat warunków dotyczących personelu, wyposażenia i warunków lokalowych zostały przedstawione zdawkowo.

Akcja informacyjna będzie polegała na rozpowszechnianiu informacji o badaniu oraz na temat nowotworu prostaty na stronie internetowej Urzędu Miejskiego na tablicy ogłoszeń oraz na terenie podmiotu realizującego.

W projekcie wskazano, że realizator programu wybrany zostanie w drodze konkursu ofert, co jest zgodne z przepisami ustawy.

Przedstawiono koszt jednostkowy oznaczenia stężenia PSA w surowicy krwi, który ma wynieść 32 zł. Nie odniesiono się do kosztu badania kwalifikacyjnego oraz badania palpacyjnego prostaty *per rectum*. Zgodnie z analizą cen rynkowych koszt oznaczenia PSA w województwie zachodniopomorskim wynosi od 30 do 50 zł. Na podstawie danych uzyskanych ze strony ALAB laboratoria koszt badania stężenia PSA w miejscowości Kalisz Pomorski wynosi 50 zł.

Całkowity koszt programu oszacowano na 14 400 zł.

Program ma zostać sfinansowany ze środków gminy Kalisz Pomorski.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w krajach wysoko rozwiniętych.

Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. roku życia) oraz uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK), pochodzenie etniczne. Dziedziczny RGK dotyczy około 9% zachorowań i jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej 2 w wieku poniżej 55 lat.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba zachorowań na nowotwór gruczołu krokowego dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2013 roku ponad 12 000 przypadków. W ciągu trzech dekad liczba zachorowań wzrosła około 6-krotnie. Od 1999 do 2013 roku w Polsce na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego zachorowało łącznie 114 178 mężczyzn (KRN). W 2013 roku w Polsce z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego zmarło 4 281 mężczyzn (KRN).

Alternatywne świadczenia

Podstawowym badaniem, wykonywanym najczęściej przez urologa, ale także internistę lub lekarza rodzinnego, jest badanie palpacyjne stercza *per rectum*. W zakresie diagnostyki w kierunku raka gruczołu krokowego, w ramach POZ (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 736)) świadczeniami gwarantowanymi są: badanie poziomu PSA (antygen swoisty dla stercza całkowity), USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej, w tym wstępna ocena gruczołu krokowego.

W ramach AOS (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357)) świadczeniami gwarantowanymi są: USG z możliwością badania transrektalnego, USG gruczołu krokowego, oznaczanie stężenia PSA (całkowitego oraz wolnego), przezskórna biopsja gruczołu krokowego (nakłucie przez krocze), fosfataza kwaśna sterczowa (PAP), biopsja stercza przezodbytnicza wielomiejscowa, przezcewkowa termoterapia mikrofalowa stercza (TUMT), nacięcie przezcewkowe stercza (TUIP), przezcewkowa termoterapia stercza falami o częstotliwości radiowej (TURF), biopsja tkanek okołosterczowych, pomiar szybkości przepływu cewkowego (uroflowmetria).

Badanie PET (kryteria kwalifikacji do badań PET: rak gruczołu krokowego i rak nerki, w celu rozpoznania nawrotu (przerzutów) po radykalnym leczeniu (tylko za pomocą PET ze znakowaną choliną lub octanem), jeżeli inne badania nie pozwalają na dokonanie takiej oceny.)

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 NFZ. Lekarz POZ, kierujący pacjenta do lekarza specjalisty, zobowiązany jest dołączyć do skierowania wyniki niezbędnych badań diagnostycznych umożliwiających potwierdzenie wstępnego rozpoznania.

Od 1 stycznia 2015 roku obowiązuje Pakiet Onkologiczny (PO). W ramach PO pacjenci z podejrzeniem nowotworu złośliwego są diagnozowani w ramach szybkiej terapii onkologicznej. Diagnostyka w ramach pakietu onkologicznego składa się z kilku etapów. Pierwszy z nich rozpoczyna się podczas wizyty pacjenta u lekarza POZ. Przeprowadza on dokładny wywiad z pacjentem i ocena jego dolegliwości, może również zlecić wykonanie niezbędnych badań. Pacjent, u którego lekarz POZ podejrzewa nowotwór złośliwy (jeśli na podstawie wykonanych badań nie wykluczy tej choroby), otrzymuje kartę diagnostyki i leczenia onkologicznego, dzięki której szybko dostanie się do specjalisty. Za kolejne etapy diagnostyki: wstępną i – w przypadku potwierdzenia nowotworu złośliwego – pogłębioną jest odpowiedzialny lekarz AOS.

Ocena technologii medycznej

Podsumowanie wytycznych i zaleceń

Odnaleziono rekomendacje kliniczne następujących towarzystw/instytucji/organizacji: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013, UK National Screening Committee UK NSC 2016, Spanish Society of Medical Oncology SEOM 2016, European Society for Medical Oncology ESMO 2015, 2016, Prescrire 2013, 2012, 2009, Cancer Council Australia i National Health and Medical Research Council NHMRC 2016, Royal Australian College of General Practitioners RACGP 2016, Canadian Task Force for Preventive Health Care CTFPHC 2014, ACP 2013, New Zealand Guidelines Group NZGG 2013, US

Preventive Services Task USPSTF 2018, Institute for Clinical Systems Improvement ICSI 2012, American College of Preventive Medicine ACPM 2008, American Cancer Society ACS 2010, 2016, American Urological Association AUA 2013.

Badania przesiewowych w kierunku RGK w populacji bezobjawowych mężczyzn

Odnalezione rekomendacje są zgodne co do tego, że prowadzenie badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego w populacji bezobjawowych mężczyzn nie ma uzasadnienia (PTOK 2013, UK NSC 2016, SEOM 2016, ESMO 2015, 2016, Prescrire 2013, 2012, 2009, Cancer Council Australia i NHMRC 2016, RACGP 2016, CTFPHC 2014, ACP 2013, NZGG 2013, USPSTF 2012, ICSI 2012, ACPM 2008).

Populacyjne badania przesiewowe w kierunku RGK oparte na badaniu PSA redukują śmiertelność z powodu tego nowotworu, jednak kosztem nadwykrywalności i niepotrzebnego leczenia, przez co nie są rekomendowane (ESMO 2015, 2016).

Dowody naukowe wskazują na korzyści w prowadzeniu przesiewu w redukcji liczby zgonów z powodu raka prostaty o 21%, jednakże główne szkody leczenia mężczyzn wynikające z fałszywie pozytywnego wyniku badania PSA nadal przewyższają korzyści (UK NSC 2016).

Badania wykonywane po podjęciu świadomej decyzji przez pacjenta

Nie można odmówić okresowego (nie częściej niż co rok) oznaczania stężenia PSA u mężczyzn, którzy rozumieją i świadomie zaakceptują zalety oraz wady omawianego postępowania (PTOK 2013).

Można zaoferować indywidualnie dostosowaną strategię w zakresie wczesnego wykrywania RGK zdrowym, dobrze poinformowanym mężczyznom, u których oczekiwana długość życia wynosi co najmniej 10-15 lat (ACS 2016, EAU 2016, ASCO 2012).

Badania w kierunku RGK u bezobjawowych mężczyzn nie powinny być wykonywane u mężczyzn starszych niż 70 lat (ESMO 2016, AUA 2013); których oczekiwany czas przeżycia (na podstawie wieku oraz stanu zdrowia) jest krótszy niż 10 lat (ACS 2010, 2016).

Badanie przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego bez procesu świadomego podejmowania decyzji nie powinno mieć miejsca (RACGP 2016, ACS 2010, 2016). Proces podejmowania świadomej decyzji przez pacjenta powinien składać się z następujących etapów: zrozumienia przez pacjenta podstawowych informacji na temat raka stercza oraz roli badania skryningowego, zrozumienia niepewności, ryzyka i potencjalnych korzyści związanych z wykonaniem lub niewykonaniem badania diagnostycznego, rozważenia własnych preferencji, ustalenia stopnia udziału w podejmowaniu decyzji (wspólnie z lekarzem) oraz podjęciu (lub odroczeniu) decyzji na temat realizacji badania na podstawie własnych preferencji i wartości (ACS 2010, 2016).

Przed przystąpieniem do badań wczesnego wykrywania RGK należy rozważyć następujące czynniki: wiek pacjenta, oczekiwaną długość życia, historię rodzinną, pochodzenie etniczne, wcześniejsze wyniki testów diagnostycznych (NCCN 2016).

W przypadku mężczyzn, którzy nie mają dostępu do stałej opieki, badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego powinny być wykonywane wyłącznie pod warunkiem zapewnienia warunków do świadomego podjęcia decyzji na podstawie wiarygodnych informacji, w ramach lokalnych programów skryningowych (ang. *community-based screening programs*). Osobom z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych, programy te powinny zapewniać odpowiednie poradnictwo oraz w razie potrzeby dalszą opiekę (ang. *follow-up care*). Planując lokalny program przesiewowy nie wolno pomijać kwestii dostępności dalszej opieki, koniecznej w przypadku dodatniego wyniku badań przesiewowych. Nie należy rozpoczynać lokalnego programu skryningowego, jeśli nie można zapewnić opisanych tu warunków (ACS 2010, 2016).

Badania wykonywane u pacjentów z czynnikami ryzyka/skryningu oportunistycznego

U pacjentów z historią rodzinną RGK (szczególnie pierwszy stopień pokrewieństwa), decyzja o badaniu przesiewowym powinna być podjęta po uzyskaniu przez pacjenta dokładnych informacji na temat tego badania (SEOM 2016).

Wszystkie odnalezione rekomendacje podkreślają, żeby nie poddawać mężczyzn badaniom PSA bez przedstawienia informacji na temat potencjalnego ryzyka i korzyści (NCCN 2016, EAU 2016, PTOK 2013, Prescrire 2009, 2012, 2013).

Podczas rozmowy na temat ryzyka i korzyści związanych z wczesnym wykrywaniem RGK, lekarz powinien edukować pacjentów w zakresie odróżniania objawów chorób dolnych dróg moczowych spowodowanych łagodnym przerostem gruczołu prostaty od RGK (NCCN 2016).

Pacjenci powinni być informowani o tym, że celem badań przesiewowych jest wykrycie agresywnych postaci nowotworu, a w ramach badań przesiewowych często wykrywane są nowotwory o niskim ryzyku oraz że nowotwory te mogą nie wymagać leczenia i mogą być poddane regularnej obserwacji (NCCN 2016).

NCCN 2016, ACS 2010, 2016 rekomendują, aby badanie PSA było oferowane zdrowym, dobrze poinformowanym mężczyznom w wieku 45-75 lat. Badanie to może być uzupełnione badaniem *per rectum*. ACS w swoich rekomendacjach z 2010 i 2016 r. zaleca, aby informacje o możliwości realizacji takiego badania były przekazane pacjentom w wieku od 50 lat. Pacjenci o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka prostaty (Afroamerykanie, pokrewieństwo pierwszego stopnia z mężczyzną ze zdiagnozowanym rakiem stercza przed 65. r.ż.) powinni otrzymać tę informację w wieku 45 lat (ACS 2010, 2016, NHMRC 2016), zaś pacjenci o znacznym ryzyku choroby (wielu członków najbliższej rodziny np. ojciec i dwóch braci z rakiem stercza zdiagnozowanym przed 65. r.ż.) powinni otrzymać tę informację w wieku 40 lat (ACS 2010, 2016, NHMRC 2016). AUA w rekomendacjach z 2013 r. zaleca mężczyznom w wieku 55-69 lat (ACP 2013 – mężczyźni 50-69 lat) podjęcie decyzji o rozpoczęciu skryningu z wykorzystaniem oznaczania stężenia PSA, po rozmowie z lekarzem prowadzącym i po dokładnej analizie zalet i potencjalnych zagrożeń badania

CTFPHC w zaleceniach z 2014 r. dot. wszystkich mężczyzn, którzy nie byli wcześniej poddawani diagnostyce w kierunku RGK także z objawami ze strony dolnych dróg moczowych lub z łagodnym przerostem gruczołu krokowego, nie rekomenduje wykonywania badań przesiewowych w kierunku RGK za pomocą badania PSA mężczyznom poniżej 55. r.ż., mężczyznom w wieku 55-69 lat ani mężczyznom w wieku 70 lat i starszym.

W przypadku mężczyzn, którzy po rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka zdecydują się na badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego: zalecana częstotliwość wykonywania badania to 2-4 lata dla mężczyzn w wieku 45-75 lat z poziomem PSA poniżej 1 ng/ml. U mężczyzn z PSA od 1 do 3 ng/ml, powinno być przeprowadzane w odstępach 1-2-letnich (NCCN 2016). Wg zaleceń ASC z 2010 i 2016 r., w przypadku mężczyzn z PSA $\geq 2,5$ ng/ml badania przesiewowe powinny być wykonywane w odstępach rocznych, w przypadku mężczyzn z PSA $< 2,5$ ng/ml odstępy między kolejnymi badaniami przesiewowymi mogą być wydłużone do 2 lat, stężenie PSA $\geq 4,0$ ng/ml stanowi wskazanie do wykonania dalszych badań, w tym badania biopsyjnego, w przypadku uzyskania wyniku z przedziału od 2,5 ng/ml do 4,0 ng/ml zaleca się indywidualne podejmowanie decyzji ws. dalszego postępowania diagnostycznego. NHMRC w swoich rekomendacjach z 2016 r. zaleca, aby mężczyznom w wieku 50-69 lat, u których pierwszy wynik badania całkowitego PSA był wyższy niż 3 ng/ml, należy zaproponować powtórzenie badania całkowitego PSA w ciągu 1-3 msc. U mężczyzn, u których wynik badania całkowitego PSA wynosi 3-5,5 ng/ml, należy wykonać badanie procentowego stosunku wolnego PSA do całkowitego PSA w tym samym czasie co powtarzanie badania całkowitego PSA.

Badania diagnostyczne stosowane w wykrywaniu RGK

Jeśli mężczyzna po otrzymaniu informacji na temat korzyści i szkód związanych z badaniami przesiewowymi w kierunku RGK, nadal będzie chciał wykonać badania przesiewowe i wyrazi na nie świadomą zgodę, badanie PSA jest akceptowalnym testem (RACGP 2016).

Badanie *per rectum* nie jest rekomendowane jako rutynowe badanie wykonywane dodatkowo z PSA w ramach podstawowej opieki medycznej (badanie *per rectum* może być istotne jako część procesu diagnostycznego u lekarza urologa lub innego specjalisty, przy rozważaniu wykonania biopsji) (NHMRC 2016). RACGP w swoich rekomendacjach z 2016 r. stwierdza, że badanie *per rectum* nie jest już dłużej rekomendowanym badaniem, ze względu na niewystarczającą czułość w wykrywaniu raka prostaty na wczesnym etapie.

Nie powinno wykonywać się badania PSA, jeśli występuje: aktywne zakażenie dróg moczowych, ejakulacja w ciągu ostatnich 48h, intensywne ćwiczenia wykonywane w ciągu ostatnich 48h, biopsja prostaty wykonana w ostatnich 6 tygodniach, badanie *per rectum* wykonane w ciągu ostatniego tygodnia. Każdy z tych czynników może spowodować wzrost poziomu PSA (NHMRC 2016).

Podsumowanie odnalezionych dowodów naukowych

W przeglądzie systematycznym Pron 2015 stwierdzono, że w żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych (Ilic 2013, Lee 2013, Chou 2011, Lumen 2011, Djulbegovic 2010) nie zaobserwowano istotnej statystycznie redukcji w odniesieniu do RR w śmiertelności z powodu RGK ani śmiertelności ogólnej, przy prowadzeniu badań przesiewowych opartych na PSA. Dostępne dowody są niewystarczające, by zalecać rutynowy skryning w kierunku raka gruczołu przy zastosowaniu oznaczenia PSA z lub bez badania stercza *per rectum*.

Praktycznie wszystkie przeglądy systematyczne (USPSTF – Fenton 2018, Pron 2015, Prescire 2009, USPSTF – Lin 2008, KCE 2006) potwierdzają, że wpływ skryningu na umieralność związaną z rakiem gruczołu krokowego jest wciąż niepewny, a wyniki fałszywie dodatnie testu są częstym powodem niepokoju oraz niepotrzebnych biopsji (Prescire 2009). W przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia, nie odnaleziono bezpośrednich dowodów korzyści skryningu w kierunku raka stercza. W populacji mężczyzn ze średnim oczekiwanym czasem przeżycia krótszym niż 10 lat korzyści ze skryningu i leczenia raka stercza są nieznaczne lub zerowe (USPSTF – Lin 2008). Przegląd Rahal 2016 wskazuje również, że nie zaobserwowano istotnych korzyści z badań przesiewowych, jednak, gdy analizowano podgrupy w poszczególnych badaniach, które obejmowały badania przesiewowe prowadzone więcej niż 3 lata (3,2-3,8) zaobserwowano korzyści dla badań przesiewowych z RR 0,78 (95%CI 0,65-0,94; I2 = 0%; 95%CI: 0% do 69%) (w odniesieniu do śmiertelności z powodu RGK jako punktu końcowego). Przegląd USPSTF – 2018 wskazuje, że skryning może zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu RGK, jednak jest związany z występowaniem wyników fałszywie dodatnich, komplikacjami wynikającymi z przeprowadzenia niepotrzebnych biopsji oraz nadrozpozawalnością RGK w wysokości 20-50%, wśród osób, u których przeprowadzono badanie PSA.

W wielośrodkowych badaniach kliniczno-kontrolnych z randomizacją Roobol 2013 i Bokhrost przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), stwierdzono, że po 13-letnim okresie obserwacji w grupie mężczyzn w wieku 55-69 lat systematyczne przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego polegających na oznaczeniu stężenia PSA wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu z powodu raka prostaty o 32-51%. Przeprowadzanie badań w grupie mężczyzn w wieku 70-74 lata nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.

Dostępne dowody z badań klinicznych z randomizacją są niewystarczające, by zalecać rutynowy skryning w kierunku raka gruczołu przy zastosowaniu oznaczenia PSA z lub bez badania stercza *per rectum* (Djulbegovic 2010).

Na podstawie badania Schröder 2009 odnotowano redukcję ryzyka zgonu z powodu raka stercza, która zaczęła ujawniać się po ok. 7-8 latach. Istotny statystycznie wynik odnosił się tylko do podgrupy w wieku 55-69 lat, a nie wszystkich włączonych mężczyzn (RR 0,85; 95%CI: 0,73-1,00). W grupie mężczyzn w wieku 55-69 lat stwierdzono, że aby uniknąć jednego zgonu z powodu raka stercza w ciągu 9 lat, skryningowi należałoby poddać 1410 osób (95%CI 1142-1721) oraz dodatkowo leczyć 48 pacjentów (RR 0,80; 95%CI: 0,65-0,98).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w redukcji umieralności z powodu raka gruczołu krokowego (RR 1,13; 95%CI 0,75-1,70) na podstawie badania Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial z 2009 r. Wykrywalność nowotworów stercza w grupie objętej skryningiem była po 7 latach obserwacji o 22% wyższa niż w grupie kontrolnej, a ryzyko względne zgonu z powodu raka stercza nie uległo istotnej redukcji nawet po 10 latach od randomizacji.

Powszechne stosowanie badań przesiewowych opartych na PSA oraz leczenia, są związane z niewielkimi korzyściami. Korzystniejszą strategią jest aktywny nadzór (ang. *active surveillance*) nad chorobą obarczoną niskim ryzykiem oraz zredukowanie prowadzenia przesiewu w populacji

starszych mężczyzn – postępowanie to może prowadzić do prawie 4-krotnego wzrostu korzyści związanych z badaniami przesiewowymi w kierunku RGK (Carlsson 2016).

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

Według opinii ekspertów klinicznych skryning masowy (populacyjny) nie jest zalecany w przypadku raka gruczołu krokowego i nie powinien być prowadzony i finansowany z budżetu jst i EFS.

Można prowadzić skryning oportunistyczny w wybranej grupie mężczyzn - mężczyźni po 50. r.ż.

Skryningiem oportunistycznym powinny zostać objęte grupy ryzyka: rodzinne występowanie RGK; jeśli PSA w 40 r.ż. powyżej 1,0; jeśli PSA w 60 r.ż. powyżej 2,0.

Ocena indywidualnego ryzyka pozwala współcześnie na tzw. indywidualny skryning – indywidualne postępowanie z inicjatywy chorego lub lekarza.

Programy wczesnego wykrywania należy stosować wyłącznie w sposób świadomy ze strony lekarza i chorego, po omówieniu argumentów za i przeciw oraz określeniu celu i sposobu postępowania i świadomej zgody ze strony chorego. Program należy kontynuować do osiągnięcia wieku, w którym szacowane przeżycie wyniesie ok. 15 lat.

Kluczową rolę w takim postępowaniu powinien odgrywać prowadzący lekarz – urolog. Pod uwagę należy wziąć wiek mężczyzny, wywiad rodzinny, PSA i objętość gruczołu krokowego.

Zasadnym jest prowadzenie dodatkowych interwencji edukacyjnych. Edukacja powinna podkreślać, że: PSA <4,0 nie wyklucza raka, nie wszystkie rozpoznane za pomocą biopsji nowotwory stercza wymagają leczenia, 1/3 chorych z rakiem stercza nie odniesie korzyści z jakiegokolwiek leczenia.

Ocena efektywności kosztowej

Populacyjne badania przesiewowe oparte na PSA wiążą się z dużymi kosztami przez co są nieefektywne kosztowo (Tawfik 2015).

W przeglądzie systematycznym badań oceniających efektywność kosztową badań przesiewowych w kierunku RGK Leo 2015, stwierdzono, że w badaniu Göteborg wykazano, iż należy wykryć i poddać leczeniu 12 nowotworów, aby zapobiec 1 zgonowi z powodu RGK po 14 latach okresu obserwacji. W badaniu ERSPC wykazano, że aby zapobiec 1 zgonowi z powodu nowotworu gruczołu krokowego należałoby poddać przesiewowi 1410 mężczyzn (95%CI: 1142; 1721), którzy w okresie 9 lat średnio zostaliby poddaniu badaniu przesiewowemu średnio 1,7 razy.

Badania przesiewowe oparte o pomiar stężenia PSA w grupie mężczyzn z poziomem ryzyka od średniego do wysokiego nie było efektywne kosztowo. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) przesiewu opartego o pomiar stężenia PSA wyniósł 168 611 USD/QALY dla mężczyzn z grupy średniego ryzyka rozwoju raka, 73 452 USD/QALY dla mężczyzn z poziomem ryzyka będącym dwukrotnością przeciętnego ryzyka oraz 22 938 USD/QALY (wartość skorygowana) dla mężczyzn z pięciokrotnie większym ryzykiem rozwoju nowotworu prostaty (Martin 2013).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 1 i 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: OT.441.149.2020 pn. „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów gruczołu krokowego wśród mieszkańców Gminy Kalisz Pomorski na lata 2021-2023” realizowany przez: gminę Kalisz Pomorski, Warszawa, luty 2021; aneksu do raportów szczegółowych: „Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny”, grudzień 2018; oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 32/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów gruczołu krokowego wśród mieszkańców Gminy Kalisz Pomorski na lata 2021-2023”.