



Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 124/2013 z dnia 13 maja 2013 r.
o projekcie programu „Profilaktyka chorób prostaty dla
mieszkańców Mysłowic-Dzieńkowic”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości wydaję negatywną opinię o projekcie programu „Profilaktyka chorób prostaty dla mieszkańców Mysłowic-Dzieńkowic”.

Uzasadnienie

Populacyjne programy przesiewowe w kierunku wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem. Szkody związane ze skринingiem obejmują wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich oraz działania niepożądane związane z biopsją wykonywaną pod kontrolą TRUS, takie jak: infekcje, krwawienie oraz ból. Nie ma dowodów naukowych świadczących o zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka stercza dzięki realizowaniu badań przesiewowych z wykorzystaniem PSA. Podkreśla się to zwłaszcza w odniesieniu do programów niemających charakteru ciągłego.

Transrektalne badanie USG (TRUS) jest przydatne w badaniu chorych z nieprawidłowymi wynikami badania *per rectum* lub stężenia PSA, natomiast nie ma dowodów naukowych na jego przydatność w badaniach przesiewowych. Wartościowym elementem programu może być natomiast planowana część edukacyjna.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest program z zakresu profilaktyki raka gruczołu krokowego wśród mieszkańców Miasta Mysłowice-Dzieńkowice. Program jest skierowany do populacji mężczyzn po 40 roku życia, mieszkańców Mysłowic-Dzieńkowic. Celem głównym programu jest poprawa stanu zdrowia i świadomości zdrowotnej mieszkańców miasta poprzez zwiększenie zgłaszalności do programów profilaktycznych, w tym na badania przesiewowe, jak również poprawa jakości i skuteczności leczenia raka stercza, leczenie nowotworów we wczesnym stadium choroby oraz obniżenie zachorowalności i umieralności z powodu raka prostaty u mężczyzn zamieszkałych na terenie miasta Mysłowice-Dzieńkowice. Program przewiduje oznaczenie PSA, badanie *per rectum* oraz konsultację lekarza specjalisty, a w uzasadnionych przypadkach również wykonanie USG gruczołu krokowego. Program ma być realizowany od 01.07.2013 r. do 31.12.2015 r.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (stercza, RGK, ICD-10: C 61) - jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. 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. W Stanach Zjednoczonych standaryzowany współczynnik zapadalności na raka stercza wśród mężczyzn pochodzenia afrykańskiego w 2004 roku był o około 60% wyższy (165,8/100 tys.), niż u osób rasy kaukaskiej (105,5/100 tys.). RGK jest drugim nowotworem u mężczyzn pod względem częstości rozpoznawania. Rocznie diagnozuje się około 900 tys. nowych przypadków zachorowań z czego około 75% wykrywa się w państwach uprzemysłowionych.

Pod względem zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, RGK zajmuje w Polsce 2 miejsce, za nowotworem złośliwym oskrzela i płuca.

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 podstawowej opieki zdrowotnej (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

Oczekiwany 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 roku życia 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 wykonywania niepotrzebnych biopsji. W badaniu europejskim ok. 21% mężczyzn w grupie objętej skriningiem miało wynik fałszywie dodatni.

Nadwykrywalność (ang. *overdiagnosis*) tj. wykrycie w wyniku skriningu nowotworu, który w innym przypadku nie zostałby zdiagnozowany, ponieważ przez całe życie pacjenta nie dałyby objawów klinicznych – stanowi istotny problem przez narażenie pacjenta na zbędne leczenie (prostatektomia, radioterapia itp.) i 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 nadrozpoznowalności 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 *per rectum* 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 co do tego, 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 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 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 jednostek samorządu terytorialnego (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) i niezadawalające wyniki leczenia raka stercza w Polsce, wynikające głównie z rozpoznawania nowotworu w późnych stadiach zaawansowania, niepozwalającego na wdrożenie skutecznej terapii leczniczej oraz wspomnianym ograniczeniom w dostępie 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 prasy, internetu, ulotek, plakatów). Mając na uwadze niepewność korzyści związanych ze wczesnym wykryciem i leczeniem raka stercza, ważne jest, by przekazywane informacje zawierały rzetelne dane nie tylko co do spodziewanych korzyści, ale również 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, aby 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 programu miasta Mysłowice-Dzieńkowice

Program odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego. Celem głównym programu jest poprawa stanu zdrowia i świadomości zdrowotnej mieszkańców miasta poprzez zwiększenie zgłaszalności do programów profilaktycznych, w tym na badania przesiewowe, jak również poprawa jakości i skuteczności leczenia raka stercza, leczenie nowotworów we wczesnym stadium choroby oraz obniżenie zachorowalności i umieralności z powodu raka prostaty u mężczyzn zamieszkałych na terenie miasta Mysłowice-Dzieńkowice. Programem ma zostać objętych ok. 50 mężczyzn, mieszkańców Mysłowic-Dzieńkowic w wieku od 40 roku życia.

Program przewiduje oznaczenie PSA, badanie *per rectum* oraz konsultację lekarza specjalisty, a w uzasadnionych przypadkach również wykonanie USG gruczołu krokowego. 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. Populacyjne programy przesiewowe nie są uzasadnione ze względu na niewystarczające dowody na przewagę korzyści nad ryzykiem. Nie ma dowodów naukowych świadczących o zmniejszeniu śmiertelności z powodu raka stercza dzięki realizowaniu badań przesiewowych z wykorzystaniem PSA.

Program zakłada dalszą opiekę urologiczną pacjentom z dodatnim wynikiem badania w przypadku wyniku powyżej 4 ng/ml pacjenci będą dalej kierowani do lekarza rodzinnego, który następnie kwalifikuje do leczenia specjalistycznego. Dalsza diagnostyka i leczenie odbywać się będzie w ramach kontraktu z NFZ.

Wytyczne nie są do końca zgodne w kwestii wieku, kiedy powinno się zacząć oznaczać PSA w badaniach przesiewowych. W większości rekomendacji zalecane jest rozpoczęcie skryningu PSA po 50 roku życia. Zatem populacja w tym zakresie dobrana została w sposób nieprawidłowy (mężczyźni powyżej 40 roku życia). Wytyczne podkreślają również, że badania przesiewowe w kierunku raka stercza powinny być realizowane u pacjentów, dla których spodziewany czas przeżycia wynosi co najmniej 10 lat (najczęściej wskazują na wiek do 75 lat). Rekomenduje się niewykonywanie badań przesiewowych w populacji mężczyzn w wieku ≥ 75 lat. W tej grupie wiekowej szkody związane z leczeniem przewyższają korzyści. Wnioskodawca nie zawarł w projekcie informacji dotyczącej górnej granicy wieku do którego mężczyźni będą kwalifikowani do badania.

Jednym z działań w programie będzie edukacja pacjentów przez lekarza, która powinna być nieodłącznym elementem tego typu programów. Wskazano, że będzie ona obejmować tematykę objawów i profilaktyki dotyczącej raka stercza oraz wręczenie materiałów informacyjnych. 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 prostatie 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 skryning 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.

Nie przedstawiono szczegółowego opisu schematu postępowania medycznego. Należy pamiętać, że stężenie PSA nie jest swoiste i mogą na nie wpłynąć inne czynniki takie 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.

Zdaniem ekspertów w przypadku programów zakładających oznaczenie PSA oraz konsultacje lekarskie z badaniem palpacyjnym stercza jednego dnia, należy zapewnić, by krew do badania PSA pobrana była przed badaniem *per rectum*. W innym razie stężenie PSA w surowicy należy określić przynajmniej po 7 dniach od badania *per rectum*. Nieprzestrzeganie tych zasad może prowadzić do podwyższenia stężenia PSA i niepotrzebnie włączać pacjentów do dalszych badań, generując tym samym niepotrzebne koszty. W przedmiotowym projekcie brak szczegółowych informacji o kolejności wykonywania powyższych badań.

Projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej w zakresie możliwości skorzystania z bezpłatnych badań profilaktycznych, co stanowi jeden z wyznaczników właściwego poziomu dostępności świadczeń przewidzianych w programie.

Autorzy błędnie wskazali mierniki efektywności odpowiadające celom programu. Powinny to być np. liczba mężczyzn zarejestrowanych na badanie, liczba mężczyzn, u których oznaczono poziom PSA, wykonano badanie *per rectum* i/lub USG gruczołu krokowego, liczba mężczyzn zakwalifikowanych do dalszej diagnostyki. W zakresie monitorowania i ewaluacji programu zakłada się ocenę zgłaszalności i efektywności programu. Należy włączyć w monitorowanie i ewaluację ocenę jakości świadczeń w programie np. poprzez przeprowadzenie ankiety satysfakcji pacjentów.

Autorzy przedstawili koszty jednostkowe przeprowadzenia kompletu badań i konsultacji wynoszą 200 zł (obejmujące następujące świadczenia: konsultację lekarską wraz z badaniem *per rectum*, oznaczenie poziomu PSA, badanie USG w uzasadnionych przypadkach) oraz planowane koszty całkowite – 10 000 zł.

Przyjmując, że planowane koszty całkowite programu wyniosą 10 000 zł, a koszt jednostkowy wynosi 200 zł możliwe będzie przebadanie 50 osób. Autorzy założyli jednak objęcie badaniami około 50 osób rocznie, zatem przy czasie trwania programu wynoszącym 2,5 roku podane koszty wydają się być niewystarczające na realizację programu. Chyba, że podane koszty odnoszą się do rocznego okresu czasu, jednak w projekcie programu nie podano takiej informacji.

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, z uwzględnieniem raportu o programie: „Profilaktyka chorób prostaty dla mieszkańców Mysłowic-Dzieńkowice” realizowanym przez miasto Mysłowice-Dzieńkowice, nr: AOTM-OT-441-61/2013, Warszawa maj 2013 oraz aneksu „Programy wczesnego wykrywania raka gruczołu krokowego – wspólne podstawy oceny” Warszawa, styczeń 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.