

*Jakub Dobruch¹, Piotr L. Chłosta², Andrzej Borówka¹

Badania przesiewowe mające na celu wczesne wykrycie raka stercza w XXI wieku

Prostate cancer screening due to early detection in 21st century

¹I. Zespół Dydaktyki Urologicznej Kliniki Urologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Oddział Urologii Europejskiego Centrum Zdrowia w Otwocku

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Andrzej Borówka

²Kliniczny Dział Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

Kierownik Działu: prof. dr hab. med. Piotr L. Chłosta

Streszczenie

Rak gruczołu krokowego (PCa – *prostate cancer*) stanowi istotny problem epidemiologiczny w wielu krajach. Od lat prowadzona jest dyskusja na temat zasadności prowadzenia badań przesiewowych mających na celu wczesne wykrycie tego nowotworu. Ożywiło ją wprowadzenie na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku powszechnego oznaczania PSA. Od tamtej pory obserwuje się systematyczny spadek śmiertelności swoistej dla PCa w USA. Dotychczas opublikowano wyniki kilku prób mających charakter randomowy i obejmujących dane wielu tysięcy mężczyzn, których celem było określenie roli skriningu raka stercza prowadzonego głównie za pomocą PSA. Ich wyniki, a także ich znaczenie są przedstawione w tej pracy.

Słowa kluczowe: stercz, rak stercza, badania przesiewowe

Summary

Prostate cancer (PCa) is one of the most important epidemiologic problems in many countries. The discussion concerning legitimacy of screening aiming at early detection of PCa is conducted for many years. It has been revived since wide spread introduction of PSA at the beginning of 90's, XX century. Prostate cancer mortality in USA is declining systematically so far. There are few randomized trials regarding prostate cancer screening published in recent years. Their results and their role are discussed in the paper.

Key words: prostate, prostate cancer, screening

Rak gruczołu krokowego (PCa – *prostatic carcinoma*) stanowi istotny problem epidemiologiczny w wielu krajach. Zajmuje szóste miejsce pod względem zachorowalności (*incidence*) na świecie. Jest on najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w wielu krajach Europy i Ameryki Północnej.

Początkowo PCa przebiega bezobjawowo. Objawy i dolegliwości spowodowane istnieniem tego nowotworu występują na ogół dopiero wówczas, gdy rak jest zaawansowany do stopnia uniemożliwiającego zastosowanie leczenia radykalnego. Od wielu lat prowadzona jest dyskusja na temat potrzeby wdrożenia badań przesiewowych, mających na celu rozpoznanie PCa na etapie, w którym nie wywołuje dolegliwości i jest ograniczony do stercza (1). Istnieje obawa, że upowszechnienie badań mających na celu wczesne rozpoznanie PCa (*skrining*), opartych na oznaczaniu sPSA, i coraz częstsze stosowanie „rozszerzonej” biopsji stercza, polegającej na pobraniu znacznie większej liczby

wycinków od liczby wycinków pobieranych w ramach biopsji sekstantowej, uznawanej poprzednio za standardową (2), mogą przyczynić się do niepotrzebnego rozpoznawania „małych”, nie mających znaczenia klinicznego raków stercza, które nawet bez leczenia nie staną się rakami „objawowymi” i nie przyczynią się do skrócenia przeżycia chorych (1, 3, 4). Następstwem takiego agresywnego postępowania diagnostycznego jest tak zwana nadrozpoznowalność (*overdiagnosis*) PCa, wyrażająca się wykrywaniem raków nieistotnych klinicznie. Powiada się, że mężczyźni, u których wykrywa się raka tego rodzaju „umrą z rakiem, a nie z powodu raka”. Cechuje się on wówczas korzystną charakterystyką onkologiczną, która umożliwia zastosowanie leczenia radykalnego. Epstein i wsp. (5) oceniwszy preparaty pochodzące z prostatektomii radykalnej (RP – *radical prostatectomy*), opublikowali w 1994 roku następujące kryteria, na podstawie których przed operacją można określić, że PCa nie ma znaczenia klinicznego: (i)

gęstość PSA (PSAD – *PSA density*) < 0,15 ng/ml, (ii) złośliwość PCa określona według skali Gleasona (Gl.s.) ≤ 6, (iii) obecność raka w mniej niż trzech spośród sześciu rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji oraz (iv) powierzchnia wykazująca utkanie raka w każdym „dodatnim” rdzeniu tkankowym nie przewyższa połowy całkowitej powierzchni rdzenia. Autorzy, posługując się tymi kryteriami stwierdzili, że 74% wszystkich wykrytych przez nich raków ma cechy raków nieistotnych klinicznie. Podkreślili przy tym, że chorych, u których rozpoznaje się tak „małego” raka można poddać bacznej obserwacji (*Wa-Wa – watchful waiting*) i zastosować u nich leczenie w razie stwierdzenia progresji PCa, jeśli w ogóle ona nastąpi.

Po upływie kilku lat od rozpoczęcia skutecznego działania programu badań przesiewowych obserwuje się stopniowe zmniejszenie śmiertelności swoistej dla tego nowotworu. Wprowadzenie powszechnego oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA – *prostate specific antigen*) w surowicy w USA na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku przyczyniło się do zwiększenia „rozpoznawalności” PCa i do korzystnej zmiany charakterystyki onkologicznej raków nowo rozpoznanych, a więc do zwiększenia liczby chorych, których można poddać leczeniu radykalnemu. Zmalała liczba chorych na zaawansowanego PCa, natomiast liczba chorych na raka klinicznie ograniczonego do stercza zwiększyła się istotnie. Od tamtej pory liczba nowych rozpoznań PCa utrzymuje się na podobnym, nieco podwyższonym poziomie wobec tego, który dotyczył okresu przed erą PSA, natomiast śmiertelność swoista dla tego raka w USA stopniowo maleje. W 2008 roku PCa rozpoznano u 186 320 mężczyzn mieszkających w tym kraju (6). Jednocześnie zarejestrowano 28 660 zgonów z jego powodu. W tym samym okresie w Polsce raka stercza stwierdzono u 8268

mężczyzn i zarejestrowano 3892 zgonów z jego powodu (<http://85.128.14.124/krm>). W Polsce, w odróżnieniu od USA, śmiertelność swoista dla tego nowotworu stale wzrasta (6). W naszym kraju, co drugi mężczyzna, u którego wykryto PCa umiera z jego powodu, a w USA niespełna co szósty. Jest wiele przyczyn tego zjawiska. Jedną z nich może być wspomniane już powszechne oznaczanie PSA w USA mogące stanowić formę skringingu.

Pod koniec ubiegłego stulecia rozpoczęto realizację dwóch, wyjątkowych, bo obejmujących dane tysięcy mężczyzn, wielośrodkowych, randomizowanych prób, mających na celu określenie znaczenia badań przesiewowych ukierunkowanych na wczesne wykrycie PCa: w Europie – **European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)** i w USA – **Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian Cancer (PLCO)**. Zasadniczym celem tych badań była ocena skuteczności skringingu mierzonej zmniejszeniem śmiertelności z powodu PCa. Wiązano z nimi duże nadzieje. Przed niespełna dwoma laty na łamach NEJM opublikowano pierwsze wyniki tych prób dotyczące śmiertelności badanych mężczyzn (8, 9). Podsumowanie tych wyników przedstawiają tabele 1 i 2. Niespodziewanie badanie PLCO nie wykazało, by skringing prowadzony na podstawie corocznego oznaczania PSA i badania stercza palcem przez odbytnicę (DRE – *digital rectal examination*) wpływał korzystnie na śmiertelność objętych nim mężczyzn. Przeciwnie, z badania europejskiego wynikało, że oznaczanie PSA co cztery lata skutkuje zmniejszeniem śmiertelności swoistej dla PCa badanych mężczyzn o 20% w porównaniu do mężczyzn nie objętych skringiem. Niestety, badanie to wykazało również, że po to by „uratować” jednego badanego przed zgonem z powodu raka ster-

Tabela 1. Charakterystyka badań przeprowadzonych z randomizacją, których celem było określenie znaczenia badań przesiewowych wykonywanych dla wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego.

Badanie	Liczba badanych		Schemat badania	Wiek badanych w latach	Mediana czasu trwania obserwacji (lata)
	Skrining	Obserwacja			
ERSPC	82 816	99 184	PSA/4 lata	55-69	9,0
PLCO	38 343	38 350	PSA/DRE/rok	55-74	11,5
„Göteborg” RCT	9952	9952	PSA/2 lata	50-64	14,0

Znaczenie skrótów:
 ERSPC – *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*
 PLCO – *Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian Cancer*
 „Göteborg” RCT – ramię szwedzkie ERSPC

Tabela 2. Wyniki badań przeprowadzonych z randomizacją, których celem było określenie znaczenia badań przesiewowych wykonywanych dla wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego.

Badanie	Liczba (odsetek) wykrytych PCa		Liczba (odsetek) zgonów z powodu PCa		p	NNS	NNT
	Skrining	Obserwacja	Skrining	Obserwacja			
ERSPC	6830 (8,2)	6830 (8,2)	214 (0,26)	326 (0,33)	0,04	1410	48
PLCO	3452 (9,0)	3452 (9,0)	92 (0,24)	82 (0,21)	NS	–	–
„Göteborg” RCT	1138 (11,4)	1138 (11,4)	78 (0,78)	44 (0,44)	0,002	293	12

Znaczenie skrótów:
 NNS – *number needed to screen*
 NNT – *number needed to treat*

cza, należy badać 1410 osób (NNS – *number needed to screen*) natomiast leczyć z powodu PCa aż 48 osób (NNT – *number needed to treat*). Z tych powodów większość towarzystw lekarskich, w tym Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU – *European Urological Association*) oraz Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) nie zalecają prowadzenia populacyjnych badań przesiewowych ukierunkowanych na wczesne wykrywanie raka stercza. Zachęcają natomiast do propagowania wczesnego rozpoznawania PCa u mężczyzn świadomych zalet i wad, które się z nim wiąże.

Badanie ERSPC prowadzone jest w wielu krajach europejskich. Schemat prowadzenia badania i wiek mężczyzn nim objętych przedstawiają się w różnych krajach nieco odmiennie. Celem ERSPC nie było wykazanie różnic w zakresie śmiertelności mężczyzn objętych skринingiem pomiędzy różnymi krajami. Niemniej, ze względu na różnice metodologiczne w ramy ERSPC ujęto jedynie wspólnie części badań prowadzonych w różnych europejskich populacjach. Niedawno opublikowano wyniki badania, które prowadzone jest w Szwecji („Göteborg” RCT). Ujawniło ono, że skринing PCa przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności swojej dla tego nowotworu prawie o połowę (10). Ryzyko względne (RR – *relative risk*) zgonu z powodu PCa w badaniu szwedzkim wyniosło 0,56 i było znacznie mniejsze niż w ERSPC, w którym wyniosło ono 0,80. Ryzyko zgonu z powodu PCa w badaniu PLCO nie różniło się istotnie między grupami.

Na przykładzie badania pochodzącego ze Szwecji można tłumaczyć istnienie poważnych różnic pomiędzy trzema opisywanymi w tym artykule pracami, które jednocześnie stanowią odzwierciedlenie dylematów współczesnej urologii, mających związek z PCa. Każda z tych prób dotyczyła badania prospektywnego, w którym tysiące mężczyzn przydzielano losowo do jednej z dwóch: grupy objętych skринingiem (grupa badana) oraz grupy poddanych jedynie obserwacji (grupa kontrolna). Każda z tych prac spełnia więc kryteria EBM (*evidence based medicine*), którymi określa się badania (RCTs – *randomized clinical trials*) o najwyższej jakości i wiarygodności (*level of evidence A*). Jednocześnie każda z tych prac przedstawia odmienne wyniki. Istnieje kilka możliwości wytłumaczenia tego zjawiska. W rozważaniach przedstawionych niżej wyniki uzyskane w ERSPC i PLCO będą odnoszone do badania, które wykonano w Szwecji.

W niektórych krajach, w tym w Szwecji, mężczyzn będących potencjalnymi kandydatami do badania poddawano najpierw randomizacji i przydzielano do badanych grup. Później informowano ich o istocie badania i proszono o wyrażenie zgody na wzięcie udziału w badaniu. Odwrotną politykę stosowano wobec mężczyzn kwalifikowanych do badania w ramach PLCO i ERSPC. Dzięki temu w badaniu szwedzkim uzyskano bardziej wiarygodną reprezentację populacji mężczyzn w obrębie obu badanych grup.

Wiek mężczyzn uczestniczących w wymienionych badaniach był odmienny. Badaniem szwedzkim obję-

to młodszych mężczyzn. Mediana wieku osób w tym badaniu wyniosła 56 lat i była, o co najmniej 4 lata niższa niż mediana wieku mężczyzn w badaniu ERSPC i PLCO. Wydaje się, że młodsze osoby mogą odnieść większą korzyść z uczestniczenia w programie badań przesiewowych, ponieważ cechują się większym prawdopodobieństwem wykrycia raka o niższym stopniu zaawansowania zanim stanie się agresywny i doprowadzi do śmierci chorego. Ponadto, stężenie PSA, które stanowiło wskazanie do biopsji stercza było również w badaniu szwedzkim najniższe i wynosiło początkowo 3,0 ng/ml, ostatecznie 2,5 ng/ml.

Odstęp czasu pomiędzy kolejnymi rundami skринingu mógł również mieć istotne znaczenie. W badaniu szwedzkim kolejne oznaczenia PSA wykonywano co dwa lata, w badaniu europejskim co cztery lata, a w badaniu amerykańskim co rok. Teoretycznie, prawdopodobieństwo wykrycia agresywnych postaci raka, to znaczy tych, które grożą skróceniem życia chorych osób jest większe, jeśli badanie PSA wykonywane jest częściej. Niestety, w PLCO mimo najczęstszego wykonywania testów przesiewowych odsetek mężczyzn, których poddano ostatecznie biopsji stercza, ponieważ wynik badania przesiewowego (PSA, DRE) był dodatni i wskazywał zatem na możliwość istnienia PCa oraz stanowił wskazanie do biopsji, był najniższy wśród omawianych prób. Odsetki te wyniosły w PLCO, ERSPC i w badaniu szwedzkim odpowiednio 30-40%, 85,8% i 93%. Ponownie szanse na wykrycie PCa u mężczyzn objętych skринingiem były najwyższe w badaniu szwedzkim.

Odmienne przedstawiały się również zachowania mężczyzn zakwalifikowanych do grupy kontrolnej, to znaczy do grupy mężczyzn nie objętych skринingiem (teoretycznie, w tej grupie nie wykonywano oznaczeń PSA bez powodu). Niemniej, wobec dostępnej powszechnie wiedzy dotyczącej PSA, wielu z nich decydowało samodzielnie o wykonaniu oznaczenia tego markera mimo braku u nich dolegliwości mogących świadczyć o istnieniu PCa. W ten sposób różnicowanie grupy kontrolnej i badanej uległo zatarciu, co musiało wpłynąć niekorzystnie na wiarygodność wyników danego badania. Zjawisko to określa się mianem „*contamination*”. Wielkość tego „zanieczyszczenia” w badaniu PLCO wyniosła, co najmniej 38%, a w badaniu szwedzkim tylko 3%. Aż u 44,1% mężczyzn nie objętych skринingiem w badaniu PLCO oznaczono PSA co najmniej raz zanim włączono ich do badania, co znaczy, że u wielu z nich nie należało spodziewać się w toku próby stwierdzenia zaawansowanych postaci PCa, które mogłyby doprowadzić do śmierci. Można przyjąć, że prawie połowa mężczyzn z grupy kontrolnej w ramach PLCO przeszła tzw. „*pre-screening*”. Wyrazem tego mogą być liczby zarejestrowanych zgonów z powodu PCa. Mimo objęcia randomizacją w badaniu PLCO 76 693 mężczyzn, zarejestrowano w nim 174 zgony (0,23%), w badaniu szwedzkim liczby te wyniosły odpowiednio 19 904 i 122 (0,61% zgonów).

Analiza zmian śmiertelności swoistej dla PCa w badaniu szwedzkim wykazała, że istotna różnica w tym zakresie pomiędzy grupami pojawia się dopiero po upływie 10 lat. Badanie to cechuje się najdłuższym spośród trzech omawianych prób okresem obserwacji (tab. 1).

Innym ważnym elementem, który stanowi konsekwencję prowadzenia skriningu PCa jest ograniczenie odsetka mężczyzn, u których rozpoznaje się zaawansowane postaci raka. W badaniu szwedzkim potrzeba prowadzenia leczenia hormonalnego, które stosuje się u chorych na zaawansowanego PCa, dotyczyła 103 (1,0%) osób objętych skriningiem i 182 (1,8%) mężczyzn z grupy kontrolnej.

Zespół, który był odpowiedzialny za formowanie zaleceń dotyczących raka gruczołu krokowego w ramach EAU opublikowanych w 2010 roku nie dysponował wynikami badania pochodzącego ze Szwecji. Wskazują one na istnienie wielu istotnych korzyści, które płyną z prowadzenia skriningu PCa i otwierają nowy rozdział w badaniach nad tym nowotworem. Ostatecznie w tym badaniu wyliczono, że po upływie 14 lat NNS i NNT wyniosły odpowiednio 293 i 12. Analogiczne liczby ustalone po wykonaniu metaanalizy badań dotyczą-

cych potrzeby wykonywania mammografii w ramach skriningu raka piersi wyniosły 377 i 10 (11).

Mimo zachęcających wyników prób opisanych w tym artykule, prowadzenie powszechnych badań przesiewowych mających na celu wczesne wykrycie raka gruczołu krokowego pozostanie przez najbliższe lata w sferze dywagacji prowadzonych w ramach dyskusji naukowych. Bowiemy wciąż pozostanie wiele nierozwiązanych kwestii, które mają związek z tą formą skriningu. Których mężczyzn należy objąć skriningiem? Jak często należy ich badać? Których z nich należy leczyć, a których poddać obserwacji? W jaki sposób należy ją prowadzić, tak by była dla objętych nią chorych bezpieczna? Kiedy należy ją zakończyć i zastosować leczenie radykalne? Jak zdefiniować progresję raka będącego podstawą obserwacji?

Ostatecznie, prowadzenie badań przesiewowych raka gruczołu krokowego prowadzi do zmniejszenia śmiertelności swoistej dla tego nowotworu. Mimo to, towarzystwa naukowe nie zalecają skriningu z użyciem PSA. Zamiast tego proponują wczesne wykrywanie tego raka u mężczyzn będącego świadomym ryzyka, które się z tym wiąże.

PIŚMIENNICTWO

1. Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz AA, Chłosta P: Screening study aiming at an early diagnosis of the prostatic cancer: related epidemiological problems and natural history of the disease. *Urol Pol* 2004; 57; 3; 12-22.
2. Antoniewicz AA: Jak poprawić jakość biopsji stercza? [W:] Antoniewicz AA (red.) *Biopsja stercza*. Komitet Edukacji PTU. Top Kurier, Toruń 2002; str. 73-81.
3. Schröder FH, Wildhagen MF, Rotterdam Study Group of the 'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer': Badania oprzesiewowe w wykrywaniu raka stercza. Obecny stan wiedzy i perspektywy na przyszłość. *EBU, Eur Urol Update Series* 2001; 6; 9-16 wersja polska.
4. Dobruch J, Borówka A: Uwagi na temat raka stercza nieistotnego klinicznie. *Przegląd Urologiczny* 2005; 32; 57-59.
5. Epstein JL, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (Stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271; 368-374.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: *Cancer Statistics, 2008*. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
7. Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz AA, Chłosta P: Epidemiology of prostate cancer: changes observed in Poland in 1991-2000. *Urol Pol* 2005; 58, 26-30.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360; 1320-28.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al.: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-19.
10. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al.: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725-32.
11. Gotzsche PC, Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD001877.

otrzymano/received: 25.01.2012
zaakceptowano/accepted: 29.02.2012

Adres/address:
*Jakub Dobruch
I. Zespół Dydaktyki Urologicznej Kliniki Urologii CMKP
Oddział Urologii ECZ w Otwocku
ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock
tel.: +48 (22) 710-30-49
e-mail: jakub.dobruch@ecz-otwock.pl