

Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego: czy rozstrzygnięto kontrowersje?

Xiaoye Zhu, Monique J. Roobol, Fritz H. Schröder

Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2010, 4: 121-126.

Dr Zhu,
Department of Urology,
Erasmus MC,
University Medical Centre,
Rotterdam, Holandia.

Dr Roobol,
Department of Urology,
Erasmus MC,
University Medical Centre,
Rotterdam, Holandia.

Dr Schröder,
Department of Urology,
Erasmus MC,
University Medical Centre,
Rotterdam, Holandia.

Adres do korespondencji:
Xiaoye Zhu, MD,
Erasmus MC,
University Medical Centre,
Room NH-227,
P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam,
The Netherlands;
e-mail: y.zhu@erasmusmc.nl

CEL PRACY

Przydatność badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego (prostate cancer, PCa) od dawna budzi kontrowersje. Przeanalizowano etapowe wyniki European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) i Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Podkreślono też znaczenie uzyskanych wyników.

OSTATNIE ODKRYCIA

W badaniu ERSPC ocena przesiewowa była oparta na systematycznym oznaczaniu stężeń swoistego antygenu sterczowego. Analiza intention-to-treat wykazała, że zastosowanie tej metody przesiewowej znamiennie statystycznie zmniejszyło umieralność swoistą dla PCa o 20%, a w analizie wtórnej umieralność była mniejsza o 31%. Natomiast podczas Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial nie stwierdzono zmniejszenia umieralności. Na podstawie krytycznej oceny projektów badań i metod ich przeprowadzenia uzasadnione jest opieranie się na wynikach ERSPC, ponieważ Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial jest raczej porównaniem wyników między grupą chorych, u których wykonywano regularne badania przesiewowe a grupą, w której badania wykonywano mniej intensywnie.

PODSUMOWANIE

Mimo wyników ERSPC nadal brakuje wystarczających dowodów, by wprowadzić program badań przesiewowych opartych na populacji. Trzeba pilnie zakończyć badania oceniające jakość życia i efektywność kosztową związane z oceną przesiewową, a ich wyniki zestawić z lepiej opracowanymi rezultatami ERSPC, aby otrzymać nadające się do wdrożenia zasady badań przesiewowych w kierunku PCa. Tymczasem należy udoskonalić metodę oznaczania, protokół prowadzenia badań oraz rozwijać metody oceny indywidualnego ryzyka zachorowania, by ograniczyć częstość nadmiernego rozpoznawania raka i niepotrzebnego leczenia z jego powodu, ograniczając przy tym umieralność z powodu PCa i częstość rozpoznawania jego zaawansowanych postaci.

SŁOWA KLUCZOWE

wczesne rozpoznawanie raka, masowe badania przesiewowe, nowotwory gruczołu krokowego, swoisty antygen sterczowy

WPROWADZENIE

Prowadzenie badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego (PCa) polegających na oznaczaniu stężenia swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antigen, PSA) jest jednym z zagadnień budzących największe kontrowersje w urologii, a być może w ogóle w medycynie. Rak gruczołu krokowego zajmuje drugie miejsce wśród najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn na świecie. Występuje głównie w Europie.¹ Obecnie ryzyko zachorowania na PCa w ciągu życia oraz ryzyko zgonu z jego powodu wynosi w Stanach Zjednoczonych odpowiednio około 16 i 3%.²

Chociaż PCa występuje często, jego naturalny przebieg jest rozmaity, od postaci postępujących opieszale do wyjątkowo agresywnych. Nowotwór ten cechuje się długą fazą przedkliniczną. Ponieważ nadal oczekuje się przełomu w leczeniu chorych na nowotwór zaawansowany, wczesne rozpoznawanie jego postaci mających znaczenie kliniczne wydaje się obecnie stwarzać największą szansę na powstrzymanie fali zachorowań. Celem badań przesiewowych w kierunku PCa jest wykrywanie wczesnych postaci raka inwazyjnego i dzięki temu zmniejszenie umieralności z powodu tego nowotworu.³

Obecnie przesiewowa ocena w kierunku PCa opiera się na oznaczaniu stężeń PSA. Antygen ten jest wytwarzany niemal wyłącznie przez komórki nabłonkowe gruczo-

łu krokowego.⁴ Stężenia PSA zwiększają się jednak nie tylko w przebiegu PCa, lecz również w łagodnych chorobach gruczołu, takich jak łagodny rozrost, zakażenie lub przewlekłe zapalenie.^{5,6} Przydatność PSA jako potencjalnego markera PCa opisali po raz pierwsi Wang i wsp. w 1979 r.⁷ Od czasu zarejestrowania oznaczeń PSA przez amerykańską Food and Drug Administration w 1986 r. badanie to zaczęto powszechnie wykorzystywać we wczesnym wykrywaniu PCa.^{8,9} W 1984 r. 5,1% nowych rozpoznawień tego nowotworu ustalono dzięki oznaczaniu PSA. W 1990 r. w Stanach Zjednoczonych częstość rozpoznawania PCa tą metodą zwiększyła się do 60,6%.¹⁰

W latach 90. ubiegłego stulecia w miarę upowszechniania się badań PSA umieralność z powodu PCa w Stanach Zjednoczonych zmniejszyła się o 30%. Nadal nie wyjaśniono jednak zależności między przesiewowym oznaczaniem stężeń PSA a zmniejszeniem umieralności z powodu PCa. Na podstawie analizy modelu matematycznego Etzioni i wsp.¹¹ podali, że 45-70% tego spadku umieralności może być wynikiem mniejszego zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania, osiąganego dzięki badaniom przesiewowym.

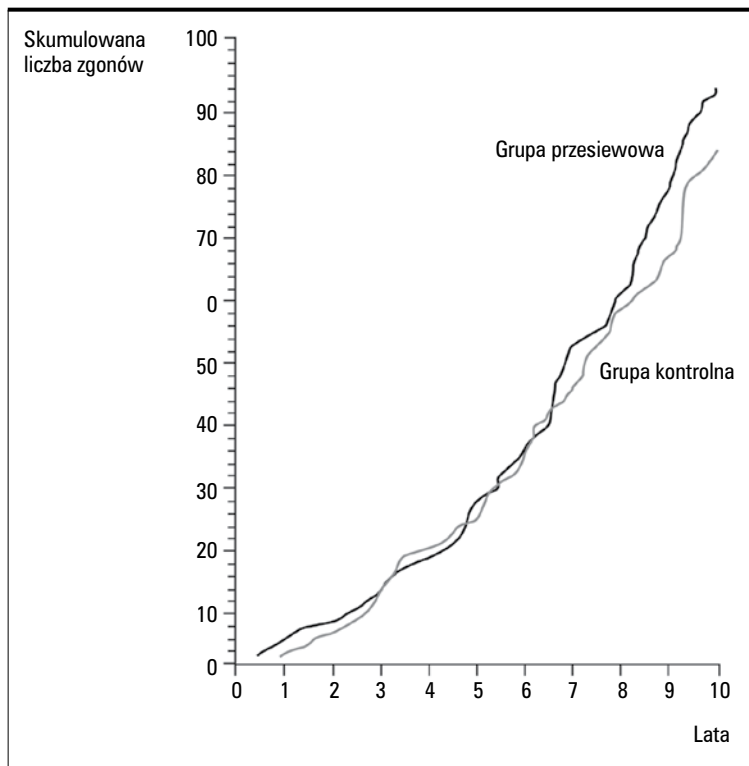
Nieco informacji o wpływie oceny przesiewowej na umieralność dostarczyło też kilka badań epidemiologicznych,¹²⁻¹⁵ ale ich wyniki były sprzeczne. Przeciwnicy badań przesiewowych podkreślają, że w krajach,

TABELA

Charakterystyka i wyniki Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial i European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer		
	PLCO	ERSPC
Metody		
Uczestnicy	55-74 lata, $n=76\ 693$	Grupa główna 55-69 lat, $n=162\ 387$
Badanie przesiewowe (wartość odcinająca)	PSA ($\geq 4,0$ ng/ml), DRE	PSA ($\geq 3,0$ ng/ml)
Przerwa między kolejnymi badaniami przesiewowymi (lata [odsetek uczestników])	1	4 (87%), 2 (13%)
Główny punkt końcowy	Umieralność swoista dla PCa	Umieralność swoista dla PCa
Mediana czasu obserwacji (lata)	11	9
Wyniki		
Czynniki zakłócające interpretację	40-52% dla PSA	20-31% dla PSA
Przestrzeganie zasad protokołu	85% dla PSA, 86% dla DRE, <50% dla biopsji	82% dla PSA, 86% dla biopsji
PCa (skumulowana częstość występowania, %)		
Grupa przesiewowa	2820 (7,4)	5990 (8,2)
Grupa kontrolna	2322 (6,1)	4307 (4,8)
Zgon swoisty dla PCa (na 10 000 osobolat, %)		
Grupa przesiewowa	92 (2,0)	214 (3,3)
Grupa kontrolna	82 (1,7)	326 (4,3)
Umieralność swoista dla PCa	Ryzyko nie zmniejszyło się	Analiza ITS, zmniejszenie RR o 20% ($p=0,04$), NNS 1410, NNT 48, we wtórnej analizie zmniejszenie RR o 31% ($p=0,01$)

DRE – badanie palcem przez odbytnicę, ERSPC – European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ITS – zgodność z intencją badania przesiewowego, NNS – wymagana liczba badanych przesiewowo, NNT – liczba wymagających leczenia, PCa – rak gruczołu krokowego, PLCO – Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, PSA – swoisty antygen sterczowy, RR – ryzyko względne. Dane z: Schröder i wsp.,^{19*} Andriole GL i wsp.,^{20*} Grubb RL, 3rd i wsp.,²¹ Roobol MJ i wsp.²²

RYCINA 1



Skumulowana liczba zgonów swoistych dla raka gruczołu krokowego podczas Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.
Dane z: Andriole i wsp.²⁰

w których nie są one rozpowszechnione, umieralność z powodu PCa również się zmniejszyła.¹⁶ Rzeczywisty wpływ oceny przesiewowej na umieralność z powodu PCa można byłoby zatem ocenić jedynie na podstawie randomizowanych badań z grupą kontrolną (randomized controlled trial, RCT). Dlatego niecierpliwie oczekuje się wyników dwóch zakrojonych na szeroką skalę RCT, tj. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)¹⁷ i Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO).¹⁸

Co zaskakujące, dotychczasowe wyniki tych badań są sprzeczne.^{19,20} Kluczowe pytanie to: czy wykonywanie badań przesiewowych przyczynia się do zmniejszenia umieralności z powodu PCa? Aby na nie odpowiedzieć, trzeba przede wszystkim pogodzić pozorne rozbieżności między tymi dwoma RCT.

PROSTATE, LUNG, COLORECTAL AND OVARIAN CANCER SCREENING TRIAL

Charakterystykę obu badań, tj. PLCO i ERSPC, przedstawiono w tabeli. Głównym punktem końcowym każdego z nich była umieralność swoista dla PCa. Podczas badania PLCO 76 693 mężczyzn w wieku

od 55 do 74 lat przydzielono losowo do grupy przesiewowej lub do grupy kontrolnej. Badanie przeprowadzono w 10 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych w latach 1993-2001. Mężczyźni z grupy przesiewowej byli poddawani oznaczeniom PSA raz w roku przez 6 lat oraz badaniu palcem przez odbytnicę (digital rectal examination, DRE) przez 4 lata. Wynik badania przesiewowego uznawano za dodatni, gdy stężenie PSA wynosiło co najmniej 4,0 ng/ml lub wynik DRE nasuwał podejrzenie raka. Takich chorych kierowano na dalsze badania diagnostyczne, o rodzaju których decydowali wspólnie badani i jego lekarz rodzinny.

Po 7 latach obserwacji na podstawie danych 98% uczestników PLCO nie stwierdzono korzystnego wpływu oceny przesiewowej łączącej oznaczenie stężenia PSA z DRE na umieralność. Po 10 latach posiadano pełne dane dotyczące 67% chorych i były one zgodne z ogólnymi spostrzeżeniami (ryc. 1).

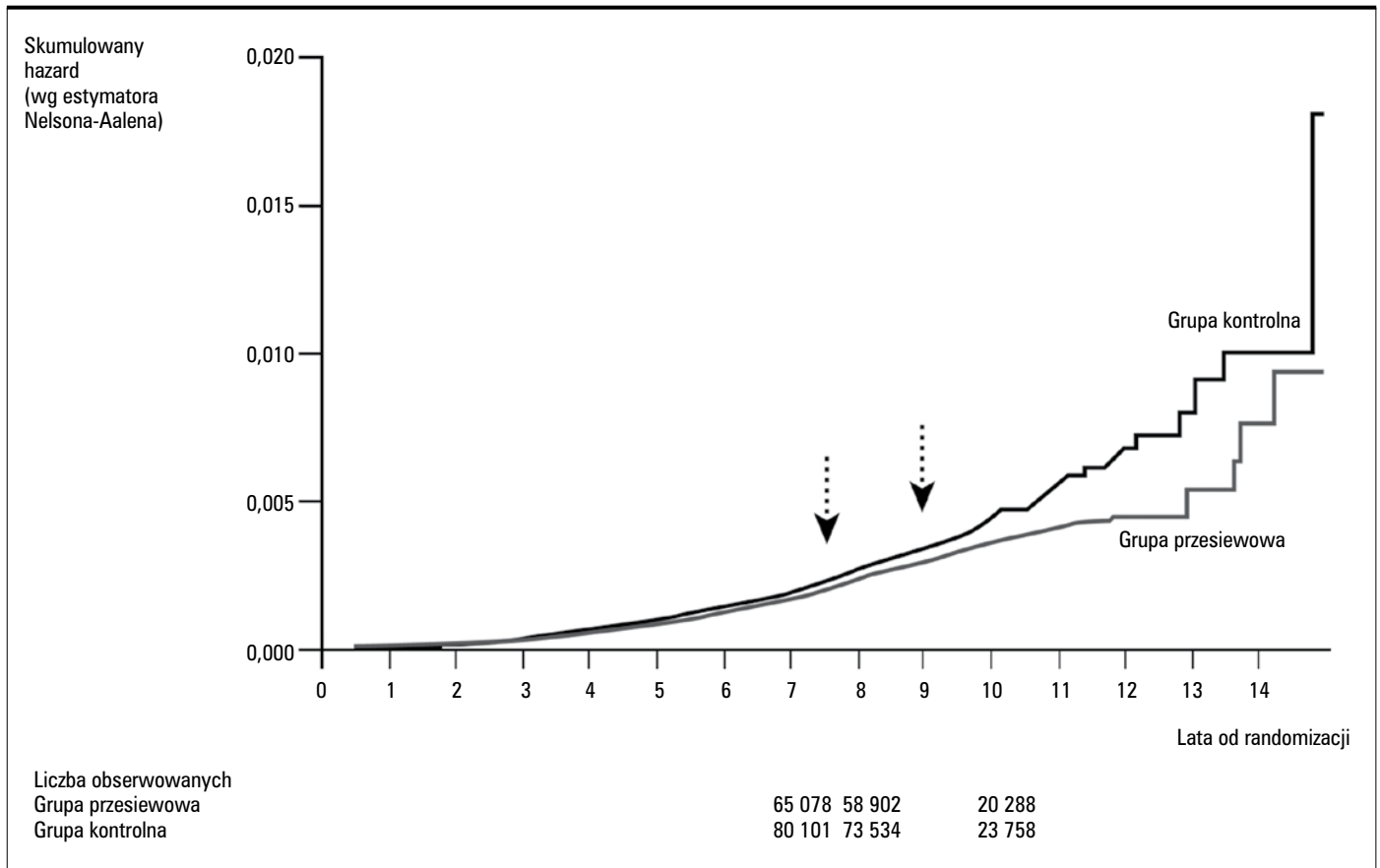
Około 44% uczestników każdego z ramion tego badania przebyło jednak co najmniej jedno oznaczenie PSA przed randomizacją. Tak duży odsetek wcześniejszych badań może maskować korzyść wynikającą z oceny przesiewowej. Ponadto odsetek oznaczeń PSA wśród uczestników z grupy kontrolnej wyniósł w pierwszym roku badania 40%, a w szóstym roku zwiększył się do 52%. Odsetek mężczyzn z grupy kontrolnej poddanych przesiewowemu DRE wahał się od 41 do 46%. Poza tym, mimo obserwowanej w grupie przesiewowej dużej zgodności z protokołem w oznaczeniach PSA (u 85%) i wykonywaniu DRE (u 86%), biopsji gruczołu krokowego poddano mniej niż 50% mężczyzn, u których były wskazania do jej przeprowadzenia.²¹

Nie odnotowano wprawdzie znaczącego zmniejszenia umieralności z powodu PCa, ale po połączeniu dwóch ramion badania autorzy stwierdzili zmniejszenie o 25% skumulowanego odsetka zgonów z powodu tego nowotworu po 10 latach wśród mężczyzn przebadanych wcześniej w porównaniu z mężczyznami, których nie badano.²⁰ Sugeruje to korzystny wpływ wykonywania badań przesiewowych na zmniejszenie umieralności z powodu PCa.

EUROPEAN RANDOMIZED STUDY OF SCREENING FOR PROSTATE CANCER

Badanie to przeprowadzono w ośmiu krajach Europy i również rozpoczęto je w 1993 r. Uczestniczyło w nim 162 243 mężczyzn w wieku 55-69 lat, a wartością odcinającą było stężenie PSA wynoszące 3,0 ng/ml. Zastosowano 4-letnią przerwę w kolejnych oznaczeniach przesiewowych. Podczas trzeciej zaplanowanej analizy etapowej nie uwzględniono danych pochodzących z Francji z uwagi na krótkotrwałą obserwację uczestników, których włączono do badania dopiero w 2001 r. Uzgodniono to już podczas dołączenia ośrodków francuskich do ERSPC.

RYCINA 2



Skumulowane ryzyko zgonu swoistego dla raka gruczołu krokowego podczas European Randomized Study of Screening for Prostate cancer. Dane z: Schröder i wsp.^{19*}

Analiza zgodna z intencją badania przesiewowego (intention-to-screen analysis, ITS), przeprowadzona po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 9 lat, ujawniła znaczne zmniejszenie umieralności z powodu PCa (o 20%) w grupie poddanej badaniom przesiewowym.^{19*} Ponieważ taka analiza odzwierciedla wpływ na populację ocenianą przesiewowo, a nie na poszczególnych chorych, przeprowadzono wtórną analizę dostosowaną do nieprzestrzegania zasad protokołu i czynników zakłócających ocenę. Wykazała ona zmniejszenie ryzyka względnego (relative risk, RR) zgonu z powodu PCa o 31% w grupie poddanej badaniom przesiewowym.²² Tendencja widoczna w przebiegu krzywych umieralności sugeruje pogłębienie tego wpływu w trakcie dalszej obserwacji (ryc. 2).

W ERSPC odsetki przestrzegania zasad protokołu i występowania czynników zakłócających były mniejsze. Przestrzeganie zasad oznaczeń PSA wyniosło 82% i było porównywalne do badania PLCO. Jednakże w ERSPC częstość stosowania się do zalecenia wykonania biopsji wyniosła 86% i była znacznie większa niż w PLCO. Ta znacząca różnica najprawdopodobniej przyczyniła się do uzyskania odmiennych wyników obu badań.²³

Częstość występowania czynników zakłócających w grupie kontrolnej oszacowano na 20-31%.^{22,24}

Niektórzy autorzy zwracają uwagę na możliwość niejednorodności badania ERSPC, ponieważ prowadzono je w ośmiu różnych ośrodkach. Stratyfikacja ze względu na ośrodki ujawniła jednak we wszystkich zmniejszenie umieralności z powodu PCa w ramieniu przesiewowym o 16-26%. Ponadto w celu zapewnienia odpowiedniej jakości danych powołano kilka komisji, w tym komisję oceniającą przyczynę zgonu oraz komisję monitorującą gromadzenie danych i bezpieczeństwo badania.

Drugorzędowym punktem końcowym ocenianym podczas badania ERSPC było wystąpienie przerzutów odległych nowotworu. Taka ocena ma większe znaczenie kliniczne i większą moc, ponieważ wykrywa ważne zdarzenia ujawniające się w okresie poprzedzającym zgon z powodu PCa.²⁵ Na podstawie danych pochodzących z części badania ERSPC przeprowadzonej w Rotterdamie Kerkhof i wsp.^{26*} wykazali niedawno, że wykonywanie badań przesiewowych znacznie zmniejsza częstość występowania przerzutów PCa. Analiza ITS ujawniła zmniejszenie RR o 25% dzięki ocenie przesiewowej ($p=0,02$). Podczas wtórnej analizy odsetek ten wzrósł do 32% ($p=0,02$).^{26*}

WNIOSKI Z UZYSKANYCH WYNIKÓW I UDOSKONALENIE POSTĘPOWANIA

Zgodnie z tym, co sugerowaliśmy wyżej, podczas badania PLCO porównywano dwie strategie przesiewowe o dość podobnej intensywności, nie przyniosło ono zatem odpowiedzi na pytanie o wpływ aktywnych badań przesiewowych na umieralność z powodu PCa w porównaniu z brakiem takich badań. W dalszej części artykułu ograniczymy się do omówienia wpływu wyników badania ERSPC na praktykę kliniczną i kierunki przyszłych działań.

Badanie ERSPC po raz pierwszy udowodniło zmniejszenie umieralności z powodu PCa dzięki stosowaniu badań przesiewowych. Zmniejszenie to było porównywalne z obserwowanym w programach przesiewowych przeprowadzonych w kierunku innych nowotworów, takich jak rak piersi lub rak jelita grubego,^{27,28} ale ryzyko rozpoznania na wyrost i liczba chorych wymagających leczenia są o wiele większe. Nieodłączną cechą oceny przesiewowej jest jednak wykrywanie nowotworów rosnących powoli, ponieważ raki przebiegające agresywniej na ogół ujawniają się klinicznie w okresie między wykonaniem badań przesiewowych. Dlatego ustalanie rozpoznań na wyrost jest do pewnego stopnia nieuniknione. W badaniu ERSPC zachowanie życia jednego mężczyzny w grupie badanej w porównaniu z grupą obserwowaną wymagało wykonania badań u 1410 mężczyzn i dodatkowo zastosowania leczenia radykalnego u 48. Stwierdzono zwiększenie zachorowalności na PCa o 70% wśród mężczyzn poddanych badaniom przesiewowym. W trakcie dłuższej obserwacji odsetek ten prawdopodobnie zmniejszy się do około 50%.²⁹

Biorąc pod uwagę korzystny wpływ wykazany w ERSPC, jest prawdopodobne, że więcej mężczyzn zdecyduje się na oznaczenie PSA. Jak moglibyśmy postępować z tym zwiększonym zapotrzebowaniem w aspekcie rozpoznawania na wyrost i niepotrzebnego leczenia? Konieczne jest znalezienie sposobu na wykrywanie tylko tych raków, które rzeczywiście wymagają leczenia. Pierwszym krokiem w tym kierunku jest unikanie niepotrzebnych biopsji gruczołu krokowego. Innym problemem jest to, że znaczny odsetek nowotworów wykrywanych dzięki badaniom przesiewowym cechuje się bardzo powolnym przebiegiem i w przyszłości prawdopodobnie nigdy nie zostałyby one ujawnione lub byłyby rozpoznane w stopniu zaawansowania pozwalającym na wyleczenie.²⁹⁻³¹

Taka sytuacja doprowadziła do opracowania kalkulatora ryzyka, metody stopniowego przewidywania. Jest ona dostępna w językach holenderskim, angielskim i rosyjskim na stronie internetowej European Association of Urology (<http://www.uroweb.org>) lub na stronie <http://www.prostate-riskcalculator.com>. Dzięki wybiórczemu postępowaniu zgodnie z zasadami kalkulatora ryzyka można zmniejszyć liczbę wykonywanych biopsji gruczołu krokowego i rozpoznać PCa o bardzo powolnym przebiegu.^{32,33} Niedawno oceniano przydatność tego kalkulatora ryzyka. Autorzy wykazali, że skojarzenie informacji dostępnych przed biopsją (objętości gruczołu krokowego, wyników DRE

i przezodbytniczego badania ultrasonograficznego) ze stężeniem PSA oraz uwzględnienie danych z poprzednich wizyt przesiewowych pozwala na znaczne zmniejszenie liczby zbędnych biopsji.^{34*} Zastosowanie tej strategii w populacji Holendrów poddanej badaniom przesiewowym przyczyniło się do zmniejszenia liczby wykonywanych biopsji gruczołu krokowego o 33%. Wiąże się to z przeoczeniem 14% PCa wykrywanych na podstawie biopsji, do której wskazania ustala się jedynie na podstawie stężenia PSA. Większość tych nierozpoznanych raków cechuje się prawdopodobnie powolnym przebiegiem, a ich odsetek zwiększa się w miarę powtarzania badań przesiewowych. Ponadto z powodu PCa zmarł tylko jeden mężczyzna. Biorąc pod uwagę długotrwały rozwój PCa,²⁹ niewykluczone, że nowotwór niedostrzeżony podczas pierwszej wizyty przesiewowej i rozpoznany w trakcie kolejnej wizyty byłby nadal uleczalny.

PCa wymykające się spod kontroli

Nie wyjaśniono dotąd, dlaczego mimo poddawania się badaniom przesiewowym znaczny odsetek mężczyzn choruje na raka, który wymyka się spod kontroli, nie daje się leczyć i umierają oni z powodu progresji PCa. Podczas badania ERSPC wykazano wprawdzie zmniejszenie RR o 20-30%, nadal jednak 70-80% zgonów z powodu PCa następuje mimo stosowania badań przesiewowych. Nie sposób wprawdzie uniknąć wszystkich zgonów z powodu tego nowotworu, niektórym z nich można byłoby jednak zapobiec. W dalszych badaniach należałoby wyodrębnić i scharakteryzować tę grupę chorych wymykających się spod kontroli i porównać różne strategie przesiewowe, by udoskonalili algorytm postępowania i jeszcze bardziej zmniejszyć umieralność swoistą dla PCa. Taka strategia wymaga opracowania.

Jedną z możliwości jest zmniejszenie wartości odcinającej stężenia PSA, będącej wskazaniem do wykonania biopsji gruczołu krokowego. Niekorzystną stroną takiego postępowania jest wykrywanie dodatkowych PCa, w tym większej liczby raków o nieagresywnym przebiegu.^{35,36} Przyjęte obecnie wartości odcięcia stężeń PSA wynoszące 2,5, 3,0 lub 4,0 ng/ml zapewniają zachowanie równowagi między wykrywaniem dużego odsetka PCa a ryzykiem przeoczenia raka mającego znaczenie kliniczne.³⁷ Jak już wspomniano, stosowanie kalkulatora ryzyka zapobiega wykonywaniu niepotrzebnych biopsji i fałszywie dodatnim rozpoznaniom PCa.

Innym niewyjaśnionym zagadnieniem jest ustalenie, która metoda wykonywania biopsji gruczołu krokowego umożliwi najlepsze wykrywanie PCa. Częstość przeoczonych PCa podczas biopsji klasycznej i sekstantowej sięga 20-25%, jest zatem znaczna. Schröder i wsp.^{38••} oceniali kliniczne wyniki uzyskane w trakcie 11-letniej obserwacji chorych, u których PCa przeoczono podczas pierwszych badań przesiewowych, ale rozpoznano w kolejnych takich badaniach wykonanych po 4 lub 8 latach albo w okresie między kolejnymi badaniami przesiewowymi (tzw. rak interwałowy). Na podstawie danych zgromadzonych

podczas badania ERSPC w ośrodku w Rotterdamie autorzy stwierdzili, że liczba potencjalnie przeoczonych raków przyczyniających się do uzyskiwania złych wyników leczenia dotyczących przeżycia bez progresji nowotworu i zgonów z powodu PCa jest bardzo niewielka. Odsetek zgonów z powodu PCa w grupie mężczyzn, w której wynik pierwszej biopsji był ujemny, wyniósł 0,23%, był zatem mniejszy od wynoszącego 0,35% odsetka ogólnej umieralności z powodu PCa. Z wykonywania biopsji sextantowej nie należy zatem rezygnować, jeśli stosuje się metodę powtarzania badań przesiewowych.^{38••}

Van Leeuwen i wsp.³⁹ stwierdzili również, że wśród uczestników tego samego programu przesiewowego mężczyźni z mniejszą objętością gruczołu krokowego i początkowo dużym stężeniem PSA są bardziej narażeni na rozpoznanie raka gruczołu krokowego i jego agresywny przebieg w trakcie obserwacji.³⁹ Spostrzeżenie to potwierdza konieczność przyjęcia schematu wykonywania biopsji, zwłaszcza u chorych systematycznie poddawanych badaniom przesiewowym.

Podsumowując, bardziej agresywnie prowadzone badania przesiewowe pozwalają na częstsze wykrywanie PCa, ale też zwiększają liczbę rozpoznań na wyrost i mężczyzn leczonych niepotrzebnie. W przyszłości konieczne jest zatem bardziej indywidualne traktowanie tych badań, by zwiększyć liczbę rozpoznań raków mających znaczenie kliniczne, ograniczając przy tym liczbę rozpoznań fałszywie dodatnich.

Aktywny nadzór

Dobrze wiadomo, że nie każdy chory, u którego dzięki badaniom przesiewowym wykryto PCa, wymaga leczenia. Jedną z możliwych metod postępowania jest aktywny nadzór.⁴⁰ Ma on na celu unikanie niepotrzebnego leczenia mężczyzn z drobnym i ograniczonym do gruczołu krokowego ogniskiem dobrze zróżnicowanego PCa oraz powstrzymanie się od rozpoczynania leczenia radykalnego. Zamiast tego nowotwór jest starannie monitorowany, by zaraz po stwierdzeniu jego progresji podjąć aktywne leczenie miejscowe z intencją wyleczenia. Takie postępowanie wydaje się wykonalne i dobrze tolerowane, na co wskazują wyniki dwóch dużych prospektywnych badań obserwacyjnych.^{41,42•}

PODSUMOWANIE

Opublikowane niedawno wyniki analizy etapowej badań ERSPC i PLCO nie tylko nie rozstrzygnęły kontrowersji wokół badań przesiewowych w kierunku PCa, ale pogłębiły je. Czynnikiem powodującymi występowanie tych kontrowersji są odmienne wyniki tych badań, ale nawet jeszcze bardziej zagadnienia związane z rozpoznawaniem na wyrost i niepotrzebnym podejmowaniem leczenia, co sprawia, że nie przyjęto wspólnego międzynarodowego stanowiska w sprawie rutynowego prowadzenia badań przesiewowych.

W przyszłości jednak kontrowersje skupią się nie na znalezieniu uzasadnienia dla wykonywania badań przesiewowych, lecz na metodach ich prowadzenia tak, by zminimalizować ich szkodliwość, zachowując przy tym wynikające z nich korzyści. Badanie PLCO było raczej porównaniem wyników uzyskanych w dwóch grupach ocenianych przesiewowo, z których w jednej ocena ta była mniej intensywna. Należy zatem oprzeć się na wynikach badania ERSPC. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 9 lat, wykazano w nim, że systematyczne wykonywanie badań przesiewowych opartych na oznaczaniu stężenia PSA zmniejszyło umieralność swoistą dla PCa o 20%, a w ponownej analizie o 31%. W przyszłości oszacowania wynikające z badania ERSPC mogą być nawet bardziej przekonujące. Wówczas fakt, że stosowanie badań przesiewowych w kierunku PCa zmniejsza umieralność z powodu tego nowotworu, stanie się niezaprzeczalny.

Niemniej jednak równowaga między zmniejszeniem umieralności z powodu PCa a nadmiernym jego wykrywaniem jest subtelna i nierozzerwalnie wiąże się z dalszym zwiększaniem kosztów oraz chorobowości. Dotychczasowe badania nie są wystarczające, by wprowadzić program populacyjnych badań przesiewowych w kierunku PCa. Wyniki badania ERSPC potwierdzają coraz pilniejszą konieczność przeprowadzenia pełnych badań oceniających jakość życia oraz efektywność kosztową. Płynące z nich wnioski trzeba będzie skonfrontować z ostatecznymi rezultatami badania ERSPC, by określić skuteczność stosowania badań przesiewowych w kierunku PCa.

Tymczasem obowiązkiem badaczy jest udoskonalenie badań przesiewowych, protokołu określającego zasady ich prowadzenia, a także dalsza indywidualizacja oceny ryzyka, by zmniejszyć częstość rozpoznawania na wyrost i niepotrzebnie podejmowanego leczenia, przy zachowaniu zmniejszonej umieralności z powodu PCa i wykrywaniu raka mającego znaczenie kliniczne.

ÓSWIADCZENIE

Autorzy uczestniczyli w części badania ERSPC prowadzonej w Holandii, wspieranej grantami Dutch Cancer Society (KWF 94-869, 98-1657, 2002-277 i 2006-3510), The Netherlands Organization for Health Research and Development (002822820, 22000106 i 50-50110-98-311), 6 programu ramowego EU: P-Mark: LSHC-CT-2004-503011, Beckman Coulter Hybritech Inc. i Europe Against Cancer (SOC 95 35109, SOC 96 201869 05F02, SOC 97 201329 i SOC 98 32241).

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, September 2010, 4 (3): 121-126, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–592.
- 2 Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda, Maryland, USA, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
- 3 Auvinen A, Hugosson J. The rationale for the ERSPC trial: will it improve the knowledge base on prostate cancer screening? *BJU Int* 2003;92(Suppl 2):14–16.
- 4 Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer* 2008;8:268–278.
- 5 Pienta KJ. Critical appraisal of prostate-specific antigen in prostate cancer screening: 20 years later. *Urology* 2009;73:S11–20.
- 6 Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int* 2008;101:5–10.
- 7 Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159–163.
- 8 Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000;284:1399–1405.
- 9 Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. *CA Cancer J Clin* 2008;58:161–179.
- 10 Jones GW, Mettlin C, Murphy GP, et al. Patterns of care for carcinoma of the prostate gland: results of a national survey of 1984 and 1990. *J Am Coll Surg* 1995;180:545–554.
- 11 Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008;19:175–181.
- 12 Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 2008;101:809–816.
- 13 Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, et al. Screening, treatment, and prostate cancer mortality in the Seattle area and Connecticut: fifteen-year follow-up. *J Gen Intern Med* 2008;23:1809–1814.
- 14 Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000;163:503–510.
- 15 Skarsgard D, Tonita J. Prostate cancer in Saskatchewan Canada, before and during the PSA era. *Cancer Causes Control* 2000;11:79–88.
- 16 Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA ERA'. *Int J Cancer* 2001;92:893–898.
- 17 Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, et al. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003;92(Suppl 2):1–13.
- 18 Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000;21:273S–309S.
- 19 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–1328.
- Przedstawiono wyniki trzech zaplanowanych wcześniej analiz etapowych. Uzyskano dowody I stopnia wiarygodności potwierdzające korzystny wpływ wykonywania badań przesiewowych opartych na oznaczeniu PSA na zmniejszenie umieralności z powodu PCa.
- 20 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310–1319.
- Szczegółowy opis wyników analizy etapowej badania PLCO. W przeciwieństwie do badania ERSPC nie stwierdzono korzystnego wpływu prowadzenia badań przesiewowych.
- 21 Grubb RL 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int* 2008;102:1524–1530.
- 22 Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009;56:584–591.
- 23 Wever EM, Draisma G, Heijnsdijk EA, et al. Prostate-specific antigen screening in the United States vs in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:352–355.
- 24 Ciatto S, Zappa M, Villers A, et al. Contamination by opportunistic screening in the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *BJU Int* 2003;92(Suppl 2):97–100.
- 25 Cuzick J. Primary endpoints for randomised trials of cancer therapy. *Lancet* 2008;371:2156–2158.
- 26 Kerkhof M, Roobol MJ, Cuzick J, et al. Effect of the correction for noncompliance and contamination on the estimated reduction of metastatic prostate cancer within a randomized screening trial (ERSPC section Rotterdam). *Int J Cancer* 2010. [Epub ahead of print]
- Jedno z ostatnich badań podkreślające wpływ wykonywania badań przesiewowych na częstość występowania raka z przerzutami. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że przesiewowe oznaczanie PSA znacząco zmniejsza ryzyko rozpoznania PCa z przerzutami.
- 27 Gotsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001877.
- 28 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541–1549.
- 29 Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868–878.
- 30 Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981–990.
- 31 Yao SL, Lu-Yao G. Understanding and appreciating overdiagnosis in the PSA era. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:958–960.
- 32 Krane R, Roobol M, Schroder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate* 2008;68:1674–1680.
- 33 Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, et al. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007;177:107–112; discussion 112.
- 34 Roobol MJ, Steyerberg EW, Krane R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:79–85.
- Przedstawiono zastosowanie kalkulatora ryzyka. Autorzy uznali, że indywidualizacja algorytmu badań przesiewowych może znacząco zmniejszyć liczbę niepotrzebnie wykonywanych biopsji.
- 35 Postma R, van Leenders AG, Roobol MJ, et al. Tumor features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:70–75.
- 36 Schröder FH, Bangma CH, Roobol MJ. Is it necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels <3.0 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. *Eur Urol* 2008;53:901–908.
- 37 Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19:227–231.
- 38 Schröder FH, van den Bergh RC, Wolters T, et al. Eleven-year outcome of patients with prostate cancers diagnosed after screening after initial negative sextant biopsies. *Eur Urol* 2010;57:258–266.
- Podczas około 11-letniego okresu obserwacji, w którym przeprowadzono dwa dodatkowe badania przesiewowe, rozpoznano większość, a być może nawet wszystkie agresywne PCa. W artykule przedstawiono też wszechstronną analizę badań oceniających odsetek dodatnich wyników ponownej biopsji gruczołu krokowego u mężczyzn, u których wynik pierwszej biopsji był ujemny. Ponadto porównano częstość wykrywania PCa po zastosowaniu różnych schematów biopsji.
- 39 van Leeuwen P, van den Bergh R, Wolters T, et al. Screening: should more biopsies be taken in larger prostates? *BJU Int* 2009;104:919–924.
- 40 Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:101–106.
- 41 van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;52:560–563.
- 42 Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126–131.
- W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 6,8 roku, w grupie 450 mężczyzn poddanych aktywnemu nadzorowi przeżycie całkowite wyniosło 78,6%. Aktualnie 10-letnie przeżycie chorych na PCa wyniosło 97,2%. Iloraz zagrożeń umieralnością z innych przyczyn niż PCa do zagrożeń umieralnością z powodu PCa wyniósł po 10 latach 18,6.