

РАННО ОТКРИВАНЕ И СКРИНИНГ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ



доц. г-р Боян
Атанасов, гм

Урологична клиника,
УМБАЛ „Света
Марина“, гр. Плевен

СЪЩЕСТВУВАТ ДВА ТИПА СКРИНИНГ – МАСОВ И ОПОРТЮНИСТИЧЕН.

Масовият (популяционен, организиран) скрининг се дефинира като систематичен преглед на асимптоматични мъже за идентифициране на индивиди „в риск“ и обикновено се инициира от здравните власти за разлика от опортюнистичния скрининг, който се провежда, когато лекарят предлага или пациентът изисква да се извърши определен тест. И двата вида скрининг имат две основни цели по отношение на карцинома на простатата:

- Намаляване на смъртността от карцином на простатата.
- Осигуряване на високо качество на живот, дори при наличие на ПК.

За да се формира определена здравна политика и да се прецени каква е ползата от дадено скринингово изследване, е необходимо да се обобщат резултатите от рандомизираните клинични проучвания. През 2013 г. *Ilic D. et al.* публикуват ревю на пет рандомизирани клинични проучвания, продължили от 7 до 20 години, в които са участвали 341 342 пациенти на възраст от 45 до 80 години. На всички участници е изследван ПСА, със или без дигитално ректално изследване (ДРИ)^[1]. Една година по-късно *Hayes J. H. et al.* актуализират информацията, като правят преглед на всички излезли публикации след докладването от *Ilic D. et al.* и установяват сходни с техните резултати:

- Скринингът увеличава диагностиката на ПК (RR: 1.3, 95% CI: 1.02-1.65).
- Скринингът е свързан с откриване на по-локализирано заболяване (RR: 1.79, 95% CI: 1.19-2.70) и по-малко напреднал ПК (T3-4, N1, M1) (RR: 0.80, 95% CI: 0.73-0.87).
- От получените резултати не се наблюдава сигнификантна полза по отношение на карцином специфичната преживяемост (RR: 1.00, 95% CI: 0.86-1.17).
- Не се наблюдава полза и в общата преживяемост (OS) (RR: 1.00, 95% CI: 0.96-1.03).

В исторически план повишената диагностика води до прекомерно лечение, което пък се асоциира с нарастване на страничните ефекти. Влиянието на „свърхдиагностиката“ върху качеството на живот на пациента е неясно, но не е доказано, че скринингът на ниво популация е вреден^[3,4]. Независимо от това, горепосочените констатации довеждат до препоръки срещу масовия скрининг, базиран на населението в повечето страни, включително тези в Европа. В случай че се обмисля ПСА скрининг за карцином на простатата, еднократният тест не е достатъчен според проучването Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP). Това проучване оценява еднократния скрининг на ПСА спрямо контроли, които не са подложени на ПСА скрининг. Резултатите показват, че еднократният скрининг за ПСА открива повече нискорискови случаи, но няма значителен ефект върху смъртността от ПК след средно проследяване от

10 години^[5]. От 2013 г. данните от Европейското рандомизирано проучване за скрининг за рак на простатата (ERSPC) са актуализирани с 16-годишен срок на проследяване (Табл. 1)^[6]. Ключовото послание е, че при удължено проследяване, намаляването на смъртността остава непроменена (21 и 29% след коригиране на несъответствието). Прави впечатление, че броят пациенти, необходим за скрининг и лечение, намалява и сега е под броя, наблюдаван например при проучванията за рак на гърдата^[7].

Систематичен анализ на *James LJ, et al.* обобщава 60 проучвания с общо 3029 мъже на възраст между 18- и 89-годишна възраст, при които са проучени следните няколко въпроси: вярно ли е професионалното мнение на медицинските специалисти, мотивацията от семейството и приятелите, възможности за преодоляване на страховете от предстоящата интервенция, финансови съображения и други. Резултатите от този анализ показват, че мъжете желаят да участват в програми за скрининг на ПК, особено когато са подпомогнати и окуражени от лекуващите лекари и техния социален кръг. В публикувано през 2018 г. ревю на *Fenton JJ, et al.* са включени 63 рандомизирани проучвания, в които са обобщени: фалшиво положителни резултати при скрининг, усложнения при биопсия, свърхдиагностика и странични ефекти след активно лечение, карцином-специфична смъртност и обща смъртност. Авторите достигат до заключението, че ПСА-скринингът може да доведе до редуциране на риска от карцином-специфична смъртност, но е свързан с фалшиво положителни ре-

таблица 1

ДАННИ ОТ ЕВРОПЕЙСКОТО РАНДОМИЗИРАНО ПРОУЧВАНЕ ЗА СКРИНИНГ ЗА РАК НА ПРОСТАТАТА		
Година на проследяване	Брой пациенти, необходими да бъдат скринирани	Брой пациенти, необходими да бъдат лекувани
9	1410	48
11	979	35
13	781	27
16	570	18

зултати, свръхдиагноза и усложнения при биопсия. Голям систематичен анализ на *Kohistani, et al.* разглежда препоръките на големите урологични асоциации, както и резултатите от всички големи рандомизирани проучвания до 2018 г. Изводът, до който достигат, е че риск-стратифицираният скрининг води до понижение на карцином-специфичната смъртност, докато масовият скрининг не показва предимства пред риск-базирания. Няма единен консенсус за възрастта за започване на изследване на ПСА, както и за интервалите и крайната възраст на изследването. Препоръките за възрастта за стартиране на изследване на ПСА на различните урологични научни общества са както следва: NCCN Melbourne Consensus – 40-45-годишна възраст; EAU – 50-годишна възраст в случай на фамилна обремененост, а при афроамериканци – на 45-годишна възраст; AUA – 55-69-годишна възраст в случай на фамилна обремененост, а при афроамериканците – на 45-годишна възраст. Определят се рискови групи и интервали, на които трябва да се изследва ПСА. Стойност от 4 ng/mL не се счита за праг, над който се провежда биопсия, след като проучване PCPT показва наличие на ПК в 15% от пациентите с ПСА <4 ng/mL. Дългосрочното проследяване на проучването Prostate, Lung, Colon, Ovarian cancer screening trial (PLCO), не показва полза от скрининговите изследвания, по отношение на общата преживяемост при средно проследяване от 16.7 години, но установи увеличение

със 17% на пациентите с Gleason 2-6 и намаление с 11% на пациентите с Gleason 8-10^[8]. Повечето скринингови проучвания включват ПСА и биопсия на простатата за скрининг на ПК. През последните години все по-често се появяват данни за скринингови проучвания, включващи и МРТ. Ролята на МРТ в скрининга на ПСА е изследвана в две рандомизирани клинични проучвания. Проучването STHLM3 рандомизира мъже с ПСА >3 ng/mL между стандартни биопсии (10-12 места) или МРТ и стандартни плюс целеви биопсии при наличие на подозрителен образ от МРТ. Процентът на мъжете, подложени на биопсия на простатата в стандартната група, е двойно по-голям от този на групата с МРТ. В това проучване анализът установи клинично значимо (ISUP >1) заболяване в 18 и 21%, съответно в стандартната и групата с МРТ^[9]. Второ проучване IP1-PROSTAGRAM (PSA >3 ng/mL; MRI Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS) >2), показва по-високо откриване на клинично значим ПК в групата с МРТ, в сравнение с групата само с трансректална ултразвукова простатна биопсия^[10]. Интегрирането на МРТ в протокола за биопсия може да намали броя на мъжете, които се подлагат на биопсии, като доведе до откриване само на клинично по-значимите ПК^[10]. Понастоящем няма достатъчно доказателства в подкрепа на масовия скрининг, но има повишен интерес към ранното индивидуално откриване. Категориите с повишен риск от ПК са мъже >50 години^[11], с

фамилна анамнеза за ПК^[12] и с афроамерикански произход^[13]. Мъжете с афроамерикански произход се диагностицират по-често с по-напреднало заболяване^[14], но след простатектомия подобрението при тях е по-значимостно в сравнение с мъжете от бялата раса (49 срещу 26%)^[15]. Установено е също, че мъжете с изходен ПСА <1 ng/mL на 40 години и <2 ng/mL на 60 години са с намален риск от метастази или смърт от ПК няколко десетилетия по-късно^[16].

Препоръки на Европейската асоциация по урология (2021 г.) и Националния експертен борг за ранно откриване и скрининг^[17]

- Клиницистите трябва да провеждат изследване на ПСА само след предварителна дискусия с пациента за потенциалните рискове и ползи.
- Клиницистите трябва да предлагат ранно изследване на ПСА при добре информирани мъже:
 - Над 50 години.
 - Над 45 години и фамилна анамнеза за ПК.
 - Мъже от афроамерикански произход над 45-годишна възраст.
 - Мъже, носещи BRCA2 мутации над 40-годишна възраст.
- Спиране на ранната диагностика на ПК въз основа на критериите очакваната продължителност на живота и настоящо състояние. Мъжете с продължителност на живота <15 години е малко вероятно да имат полза. ■

Книгопис:

1. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013. CD004720.
2. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA. 2014; 311: 1143.
3. Booth, N., et al. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. Eur Urol. 2014; 65: 39.
4. Vasarainen, H., et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). Acta Oncol. 2013; 52: 1615.
5. Martin, R.M., et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319: 883.
6. Hugosson, J., et al. A 16-y Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol. 2019; 76: 43.
7. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet. 2012; 380: 1778.
8. Pinsky, P.F., et al. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomised cancer screening trial. BJU Int. 2019; 123: 954.
9. Eklund, M., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. N Engl J Med. 2021; 385: 908.
10. Eldred-Evans, D., et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. JAMA Oncol. 2021; 7: 385.
11. Carlsson, S., et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years: A Population-based Cohort Study. Eur Urol. 2017; 71: 46.
12. Allright, F., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate. 2015; 75: 290.
13. Chomkur, G., et al. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. Prostate. 2011; 71: 985.
14. Karim, S., et al. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? Cancer Detect Prev. 2007; 31: 29.
15. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. Cancer. 2006; 107: 75.
16. Carlsson, S., et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. BMJ. 2014; 348: g2296.
17. Гершков М. Ранно откриване и скрининг. Поведение при простатен карцином, март 2019; 14-19.