Το Screening για τον καρκίνο του προστάτη σε άντρες μετά την ηλικία των 75

Αξίζει ή όχι;

Χ. ΓΚΙΚΑΣ, Ι. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ
Ουρολογική Κλινική Αχιλλοπούλειου Γ. Νοσοκομείου Βόλου

Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια κυρίως της μεγάλης ηλικίας, κατέχοντας την πρώτη θέση ως αιτία θανάτου και στα δύο φύλα για ηλικίες μεταξύ 60 και 80 ετών[1].

Με την καθιέρωση του ελέγχου του PSA, ο καρκίνος του προστάτη κατέστη ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στους άντρες και αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου των Ευρωπαίων και Αμερικανών ανδρών, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (σχήμα 1).

Σύμφωνα με υπολογισμούς της American Cancer Society[2], 191.530 άντρες στις Ηνωμένες Πολιτείες θα διαγνωσθούν με καρκίνο του προστάτη το 2009. Είναι γεγονός ότι ένας στους έξι άντρες θα παρουσιάσει τη νόσο στη διάρκεια της ζωής του. Η αύξηση του μέσου όρου επιβίωσης τείνει να αυξήσει αυτό το ποσοστό.

Το screening για τον καρκίνο του προστάτη είναι ένα από τα πιο συχνά και πολυσύνθετα θέματα προς συζήτηση στην ιατρική και παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Γιατί όμως αυτό το θέμα παρουσιάζει δυσκολία; Βασικά, επειδή μέχρι τώρα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι ο έλεγχος με το PSA μειώνει τη θνησιμότητα.

Βεβαίως, πρέπει να επισημανθεί ότι υπήρξε μείωση στη θνησιμότητα από τον καρκίνο του προστάτη τα τελευταία 20 χρόνια, από τότε που ξεκίνησε η χρήση του PSA στην κλινική πράξη. Όμως δε γνωρίζουμε ακόμη αν πραγματικά αυτός ήταν ο λόγος, αν δηλαδή υπάρχει σχέση αιτίας και αποτελέσματος μεταξύ ελέγχου PSA και μείωσης της θνησιμότητας.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν στο New England Journal of Medicine δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, σχετικά με το κατά πόσο το screening για τον καρκίνο του προστάτη με το PSA και τη δακτυλική εξέταση σώζει ζωές.

Η πρωτη από αυτές τις μελέτες, η PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening study), είναι μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από τις ΗΠΑ[3]. Το σκέλος του ελέγχου για τον καρκίνο του προστάτη σχεδιάστηκε με σκοπό να καθοριστεί η επίδραση του ετήσιου ελέγχου με PSA και δακτυλική εξέταση στη θνησιμότητα από τον καρκίνο του προστάτη. Η μελέτη περιλάμβανε 76.000 άντρες 55-74 ετών από 10 κέντρα, από το έτος 1993 μέχρι το 2001. Το αποτέλεσμα ήταν πως δε βρέθηκε καμία μείωση στη θνησιμότητα μετά από 9 χρόνια κατά μέσο όρο follow up.

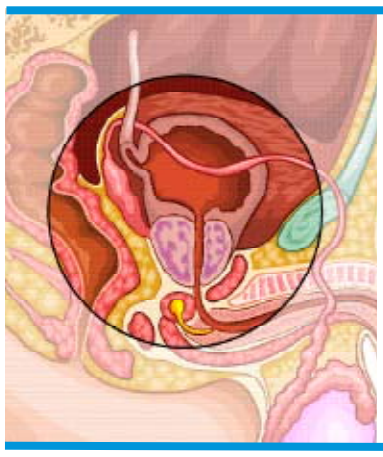
Ωστόσο, από τη μελέτη προέκυψαν κάποια θέματα. Πρώτον, το όριο του PSA στα 4ng/ml που έδινε το έναυσμα για βιοψία, ίσως να μην ήταν το σωστό. Δεύτερον, το θέμα της «μόλυνσης» του δείγματος: τα άτομα που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου δεν ήταν απαλλαγμένα από τον έλεγχο του PSA. 52% απ' αυτούς είχαν καταγραμμένες τιμές PSA τα τελευταία χρόνια της μελέτης. Το πιο προβληματικό όμως μέρος αυτής της μελέτης ήταν η σχετικά μικρή περίοδος παρακολούθησης. Και τούτο διότι γενικά τα οφέλη από τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη σε πρώιμο στάδιο γίνονται εμφανή μετά από περίοδο δέκα με δεκαπέντε χρόνων.

Η δεύτερη μελέτη, η European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) ξεκίνησε προ 15 ετών, και περιλάμβανε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών, 162.000 άντρες ηλικίας 50-69 ετών από 7 διαφορετικές Ευρωπαϊκές χώρες[4]. Στη μελέτη αυτή καταγράφηκε μείωση κατά 20% στη θνησιμότητα από τον καρκίνο του προστάτη μετά από ένα μέσο όρο παρακολούθησης 9 χρονων.

Όμως, στη μελέτη αυτή υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής. Καταρχήν, ο σχεδιασμός για την εκτέλεση της μελέτης δεν ήταν αυστηρά ενιαίος. Σε μερικές χώρες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά πρωτόκολλα. Για παράδειγμα, αρκετοί μελετητές χρησιμοποίησαν την τιμή των 3ng/ml αντί των 4ng/ml ως τιμή όριο του PSA, πάνω από την οποία γινόταν βιοψία. Κατόπιν, η μελέτη αυτή είναι μια ενδιάμεση ανάλυση, στην πραγματικότητα πρόκειται για την τρίτη ενδιάμεση ανάλυση και η μείωση κατά 20% της θνησιμότητας είναι μόνο οριακά στατιστικά σημαντική (0,04). Τρίτο και κυριότερο, ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να ελεγχθεί, αλλά κυρίως όπου πρέπει να εφαρμοστεί θεραπεία, είναι μεγάλος. Οι ίδιοι οι μελετητές επισήμαναν ότι για να σωθεί ένας ασθενής από το θάνατο, 1400 θα έπρεπε να ελεγχθούν και ακόμα χειρότερα, 48 θα έπρεπε να υποστούν μια θεραπεία.

Οι δύο μελέτες είχαν μεταξύ τους στο σχεδιασμό μερικές διαφορές ως προς:

- την ηλικία των ασθενών (55-74 η PLCO, 50-69 η ERSPC),
- τη συμμόρφωση στη βιοψία (33% έναντι 75%),
- το όριο του PSA για βιοψία (4ng/ml έναντι 3ng/ml) και
- το διάστημα ελέγχου (κάθε χρόνο, κάθε 4 χρόνια).

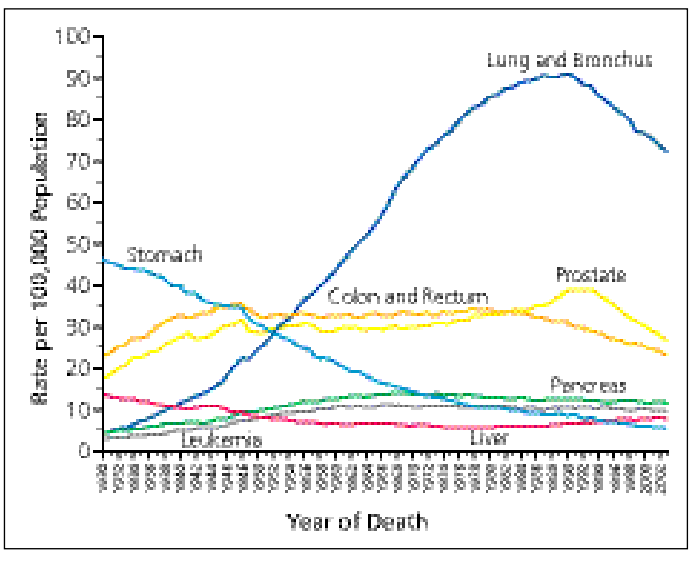


Σε ασθενείς άνω των 75 ετών υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι η ζημιά υπερκαλύπτει το όφελος και ως εκ τούτου το screening με PSA σ' αυτές τις ηλικίες πρέπει να περιοριστεί σε σχέση με τη σημερινή συχνότητα. Η καθιέρωση σταθερών οδηγιών (guidelines) για τον έλεγχο του PSA και τον περαιτέρω έλεγχο στους ηλικιωμένους άνδρες μπορεί να ελαττώσει το κόστος των υπηρεσιών υγείας και τη νοσηρότητα, περιορίζοντας ταυτόχρονα την «περιττή» θεραπεία.

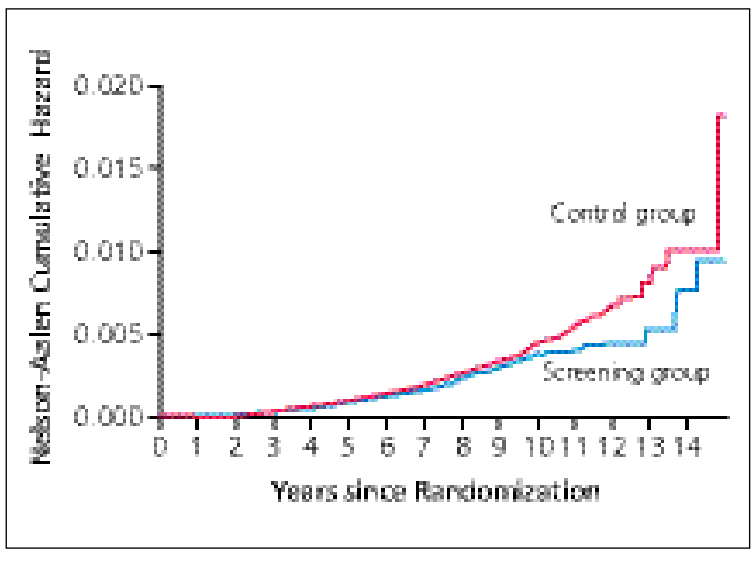
Όμως, θα μπορούσε να συνοψίσει κανείς πως τα κύρια συμπεράσματα από αυτές ήταν πως τα τελικά αποτελέσματα θα είναι στη διάθεσή μας μετά από χρόνια και πως καμιά από τις μελέτες δεν έδωσε σαφή λύση στο πρόβλημα του screening. Αυτά επικρατούν στον έλεγχο για τον καρκίνο του προστάτη γενικά. Ας δούμε τώρα τι ισχύει για το screening σε άνδρες άνω των 75 ετών.

Καταρχάς, για τι μεγέθους σύνολο ατόμων μιλάμε; Με βάση τα πιο πρόσφατα επίσημα στοιχεία, υπολογίζεται ότι υπάρχουν 6,6 εκατομμύρια άντρες άνω των 75 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής[5].

Ο έλεγχος του PSA είναι συχνός στους γηραιότερους. Μελέτες που εξέτασαν την εξάπλωση του screening με PSA επισημαίνουν ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία άντρες είναι πιο



Σχήμα 1. *Αιτίες θανάτου από καρκίνο.*



Σχήμα 2. *Η θνησιμότητα από τον καρκίνο του προστάτη.*

πιθανό να ελέγξουν το PSA τους απ' ότι οι νεότεροι[6]. Σε μια πρόσφατη έρευνα, στην οποία ερωτήθηκαν οι ίδιοι οι ασθενείς, καταγράφηκε ότι το 32,4% των αντρών άνω των 75 ετών ελέγχουν το PSA τους[7]. Δυστυχώς, οι δύο μεγάλες προαναφερθείσες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν περιέλαβαν άνδρες της εξεταζόμενης κατηγορίας (άνω των 75) και ως εκ τούτου δε βοήθησαν στο να καταλήξουμε σε συμπεράσματα σχετικά με το screening σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας.

Ωστόσο, είναι κοινά αποδεκτό ότι ο έλεχγος του καρκίνου του προστάτη σε μεγάλες ηλικίες έχει μικρό όφελος, εξαιτίας της αργής εξέλιξης της νόσου, των άλλων συνοδών παθήσεων που μπορεί να προκαλέσουν το θάνατο και του περιορισμένου προσδόκιμου ζωής, κάτω των 10 ετών, κυρίως σε ηλικίες άνω των 75[8,9].

Ακόμα κι αν ο έλεγχος για καρκίνο στον προστάτη αποδειχθεί ότι ωφελεί, ο χρόνος που χρειάζεται για να φανεί κάτι τέτοιο είναι πάνω από 10 έτη[4] (σχήμα 2).

Οι μεγαλύτεροι Αμερικανικοί και Ευρωπαϊκοί ιατρικοί οργανισμοί συστήνουν στους κλινικούς ιατρούς να συζητούν τα πιθανά οφέλη και τις γνωστές βλάβες από τον έλεγχο του PSA με τους ασθενείς που το προσδόκιμο επιβίωσης είναι 10 ή περισσότερα χρόνια, να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη τις προτιμήσεις των ασθενών και να εξατομικεύουν τις αποφάσεις για έλεγχο.

Το US Preventive Services Task Force (USPSTF) υποστηρίζει ότι άντρες ηλικίας άνω των 75 δεν πρέπει να υποβάλλονται σε screening για τον καρκίνο του προστάτη. Σε αυτούς τους άνδρες και άλλους που το προσδόκιμο επιβίωσης είναι 10 ή λιγότερα χρόνια, το επιπρόσθετο όφελος του να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά ένας καρκίνος του προστάτη που αποκαλύφθηκε με το screening είναι μικρό ή μηδενικό[10].

Ως εκ τούτου, οι πιθανές βλάβες του screening, οι οποίες συμβαίνουν άμεσα, υπερκαλύπτουν τα πιθανά οφέλη που δεν αναμένονται παρά μετά αρκετά χρόνια.

Ακόμα και στην Ευρωπαϊκή μελέτη (ERSPC), στην οποία φάνηκε συνολικά να υπάρχει μια μείωση του δείκτη θνησιμότητας, όταν εξετάσθηκε η ελάττωση της θνησιμότητας ανά ομάδα ηλικίας, στους άνδρες άνω των 70 ετών παρατηρήθηκε αντίθετο αποτέλεσμα και μάλιστα σε ποσοστό 23%.

Πρόσφατα δημοσιευθέντα αποτελέσματα από μια Σκανδιναβική τυχαιοποιημένη μελέτη θεραπείας με ριζική προστατεκτομή ή ενεργό παρακολούθηση στον καρκίνο του προστάτη, προειδοποιούν ότι υπάρχει περισσότερο βλάβη παρά όφελος στους ηλικιωμένους ασθενείς που κάνουν screening με PSA και κατόπιν ριζική θεραπεία[11].

Φυσικά, αυτός ο καινούριος όρος συνθήκης δε λαμβάνει υπόψη του ένα σημαντικό αριθμό πολύ δραστήριων ασθενών 75 ετών και άνω, που μπορεί να έχουν προσδόκιμο επιβίωσης περισσότερο από 10 χρόνια και ως εκ τούτου μπορεί να εκληφθεί σαν ηλικιακός ρατσισμός.

Πώς όμως θα αναγνωρίσουμε αυτούς τους ασθενείς; Πώς θα μπορούσαμε να γίνουμε ακριβείς στον καθορισμό του προσδόκιμου επιβίωσης;

Υπάρχουν διάφοροι πίνακες αλλά και μηχανές υπολογισμού του προσδόκιμου στο internet[12]. Δεν είναι τεκμηριωμένο όμως κατά πόσο αυτά είναι αξιόπιστα. Τα προσεχή guidelines πρέπει να είναι πιο κατηγορηματικά στον καθορισμό του προσδόκιμου επιβίωσης και να βοηθούν τον κλινικό ιατρό να αναγνωρίζει τους ασθενείς με φτωχή πρόγνωση, λαμβάνοντας υπόψη και την προχωρημένη ηλικία και την παρουσία σοβαρής συνοδού νοσηρότητας[13].

Παρά τις διεθνείς οδηγίες με βάση τα guidelines, πολλοί ιατροί υπερβάλλουν, κάνοντας έλεγχο PSA σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως ηλικίας, αγνοώντας τις πιθανές ζημιογόνες συνέπειες για τον ασθενή και την οικονομία[14].

Άρα, σε ποια συμπεράσματα καταλήγουμε;

Οι πληροφορίες που οφείλει ο ιατρός να δώσει πριν το screening με PSA πρέπει να είναι πλήρεις, τεκμηριωμένες και κατανοητές. Ο ασθενής πρέπει να κατανοήσει ακόμη ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να διαγνωσθεί μια ασθένεια, που η αντιμετώπισή της δε θα του αλλάξει το προσδόκιμο επιβίωσης.

Σε ασθενείς άνω των 75 ετών υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι η ζημιά υπερκαλύπτει το όφελος και ως εκ τούτου το screening με PSA σ' αυτές τις ηλικίες πρέπει να περιοριστεί σε σχέση με τη σημερινή συχνότητα.

Η καθιέρωση σταθερών οδηγιών (guidelines) για τον έλεγχο του PSA και τον περαιτέρω έλεγχο στους ηλικιωμένους άνδρες μπορεί να ελαττώσει το κόστος των υπηρεσιών υγείας και τη νοσηρότητα, περιορίζοντας ταυτόχρονα την «περιττή» θεραπεία.

Στον πυρήνα της σημερινής δυσάρεστης κατάστασης βρίσκεται η ανάγκη έρευνας, ώστε να βελτιωθεί το screening test και να ανακαλυφθούν νέοι βιολογικοί δείκτες, που να μας βοηθούν να αναγνωρίζουμε την κλινικά επιθετική νόσο.

Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al: Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96.
2. Cancer statistics 2009, American Cancer Society.
3. Andriole GL et al: Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial N Engl J Med 2009; 360:1310-9.
4. Schröder FH et al: Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. N Engl J Med 2009; 360:1320-8.
5. Annual Estimates of the Population by Sex and Age Groups for the United States. Washington, D. C.: United Stated Department of Commerce, United States Census Bureau, Population Division, 2004.
6. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL: Prostate-specific antigen screening in elderly men. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1792-7.
7. Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S: Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? JAMA 2003; 289:1414-20.
8. Harris R, Lohr KN: Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002; 137:917.
9. Hoffman RM: Viewpoint: Limiting Prostate Cancer Screening, Ann Intern Med 2006; 144:438-440.
10. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2008 Aug 5; 149(3):185-91.
11. Bill-Axelson A et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2005; 352:1977-84.
12. Arias E: United States life tables, 2002. Natl Vital Stat Rep, 2004; 53:1.
13. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. JAMA 2001; 285:2750-2756.
14. Ross LE, Coates RJ, Breen N, Uhler RJ, Potosky AL, Blackman D. Prostate specific antigen test use reported in the 2000 National Health Interview Survey. Prev Med. 2004; 38:732-44.

IU