

Προ-συμπτωματικός έλεγχος πληθυσμού (screening) στον Καρκίνο του Προστάτη

Δρ Σκρεπέτης Μεν. Κωνσταντίνος
Δ/ντής Ουρολογικής Κλινικής
Γεν. Νοσ. Μεσσηνίας

Screening

- *Μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος*
- *Προσυμπτωματικός έλεγχος για πρώιμη ανίχνευση νοσημάτων*

Screening – Καρκίνος Προστάτου

- Έλεγχος **ασυμπτωματικού** γενικού ανδρικού πληθυσμού
 - *PSA (Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο)*
 - *Και ίσως με Δακτυλική εξέταση (Δ/Ε)*

Κριτήρια προσυμπτωματικού ελέγχου

- Η νόσος θα πρέπει να έχει υψηλή επίπτωση
- Η βιολογική συμπεριφορά και φυσική ιστορία της νόσου να είναι επαρκώς γνωστή
- Η δοκιμασία να έχει υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία (PPV) ?
- Η δοκιμασία να είναι απλή και γρήγορη στην εκτέλεσή της, αποδεκτή από τους ασθενείς και χαμηλού κόστους
- Αποδεκτές και αποτελεσματικές θεραπείες πρέπει να υπάρχουν για τους διαγνωσθέντες ασθενείς
- Screening θα πρέπει να έχει ως στόχο τη μείωση ειδική για τη νόσο θνησιμότητα και να αυξήσει την επιβίωση?

Οφέλη Screening

- Βελτιωμένη πρόγνωση για τις περιπτώσεις που ανιχνεύονται
- Λιγότερο επιθετικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των ασθενών σε πρώιμο στάδιο
- Εξοικονόμηση οικονομικών πόρων
- Καθησυχασμός των ατόμων με αρνητικά αποτελέσματα

Chamberlain J. *J Epidemiol Community Health* 1984

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- *Το πιο συχνό κακόηθες νεόπλασμα σε άνδρες*
Η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκινική νόσο
 - Στις Η.Π.Α. εκτιμάται το 2017: 161000 νεοδιαγνωσθέντες και 26700 θάνατοι από καρκίνο προστάτου

Siegel RL et al. CA Cancer J Clin 2017
- *Σημαντική αύξηση συχνότητας (1990 – σήμερα)*
 - αύξηση μέσου όρου ζωής
 - μέθοδοι διάγνωσης – PSA
 - προσυμπτωματικός έλεγχος – πρόωμη διάγνωση

Καρκίνος Προστάτου και Screening

- Ο καρκίνος του προστάτου αποτελεί μια νόσο που πληροί τα προαναφερθέντα κριτήρια με αποτέλεσμα να είναι δυνατόν να εφαρμοστούν προγράμματα Screening

Screening για τον καρκίνο του προστάτου

- Στόχοι του ελέγχου screening :
- Είναι η διάγνωση της νόσου σε πρώιμο στάδιο, πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η πρώιμη διάγνωση προδιαθέτει σε ευκολότερη θεραπεία και έχει περισσότερες πιθανότητες να θεραπευτεί η νόσος.
- Το screening να μπορεί να αναγνωρίσει τους ασυμπτωματικούς άνδρες με επιθετική εντοπισμένη καρκινική νόσο με αποτέλεσμα να μειώσει ουσιαστικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από τον καρκίνο

Critical Questions

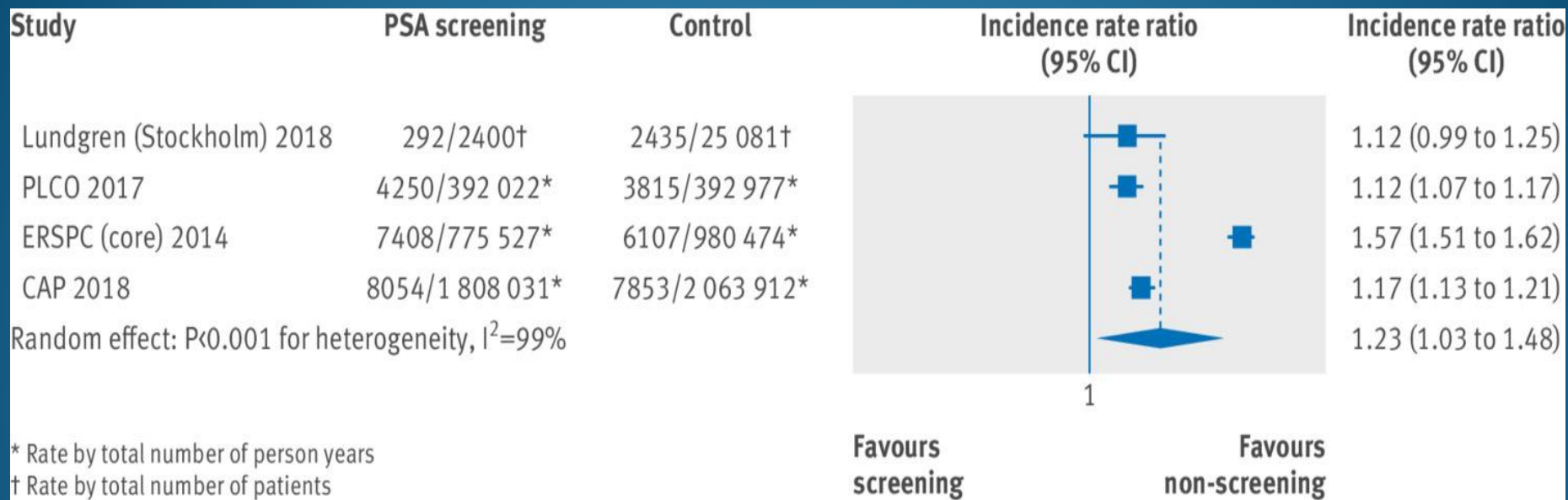
- Should all men be screened?
- Who should be offered screening?
- How should men be screened?

Τυχαιοποιημένες Πολυκεντρικές screening μελέτες για τον PCa

- Quebec Prospective Randomized Controlled Trial (Canada)
- European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC (Europe), 2014
- Sweden Study (Stockholm), 2018
- Prostate, Lung, Colon and Ovarian Cancer Screening Trial – PLCO (U.S.A), 2017
- CAP Randomized Clinical Trial (United Kingdom), 2018
- **Μετανάλυση αυτών μελετών**

Dragan Ilic et al. BMJ 2018

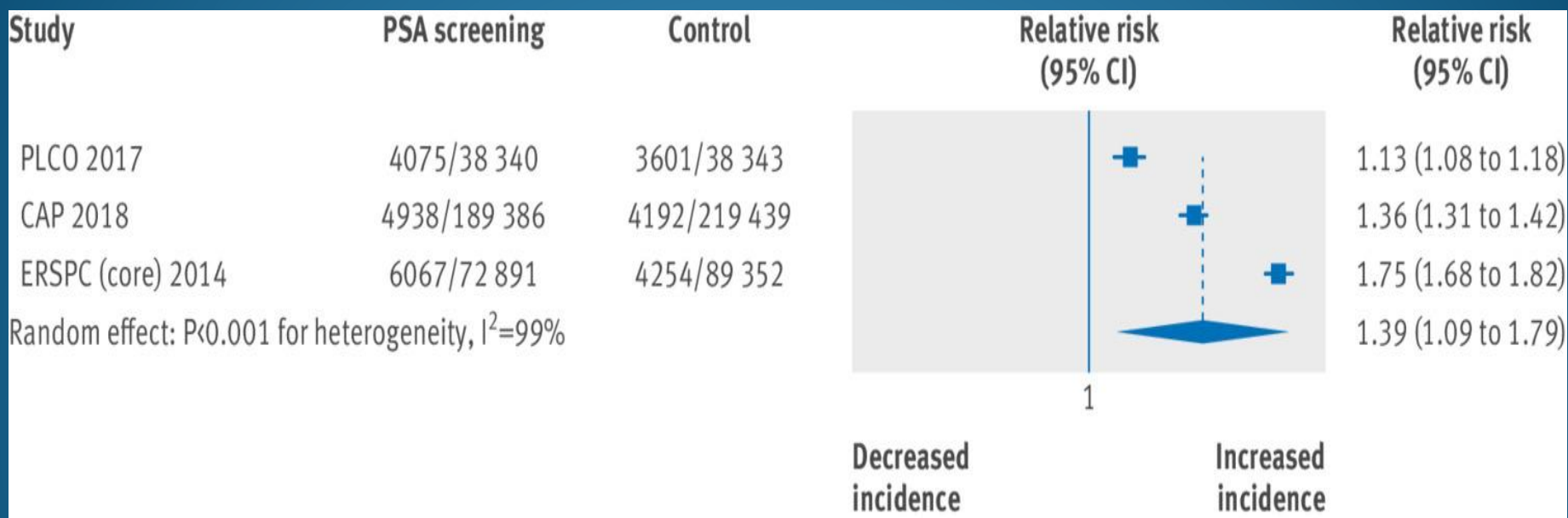
Forest plot showing the incidence rate ratio (IRR) for the incidence of prostate cancer for PSA screening v control groups.



Dragan Ilic et al. *BMJ* 2018;362:bmj.k3519



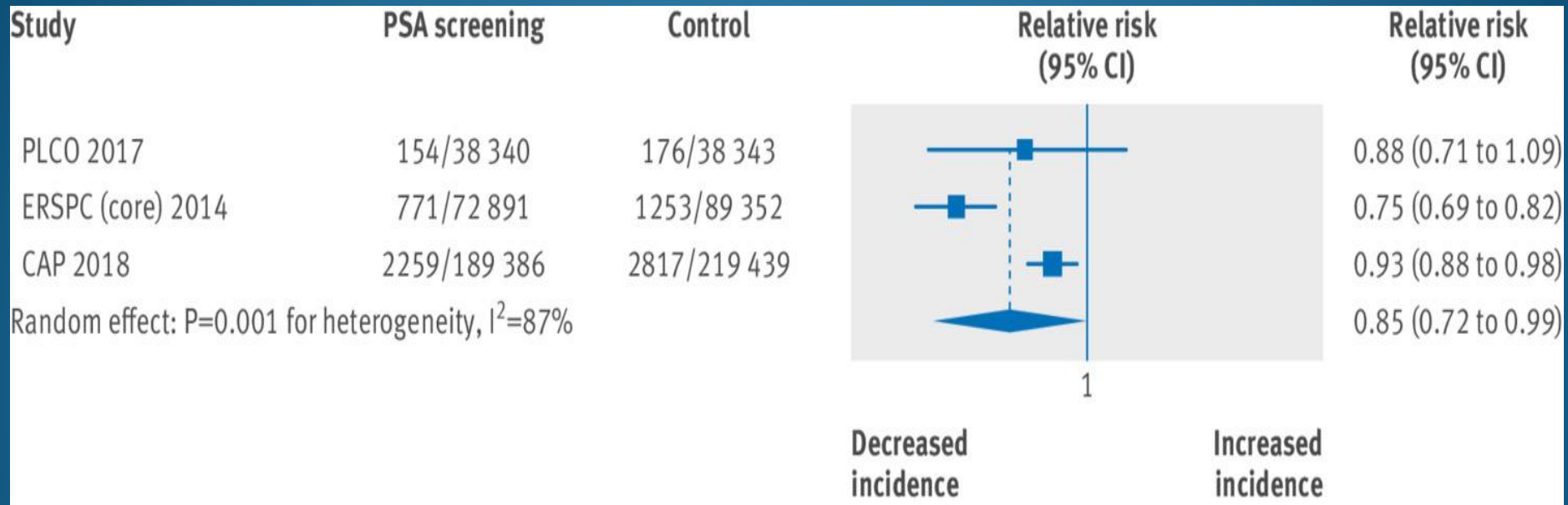
Forest plot showing relative risk (RR) for the incidence of localised (stages I and II) prostate cancer for PSA screening v control groups.



Dragan Ilic et al. *BMJ* 2018;362:bmj.k3519



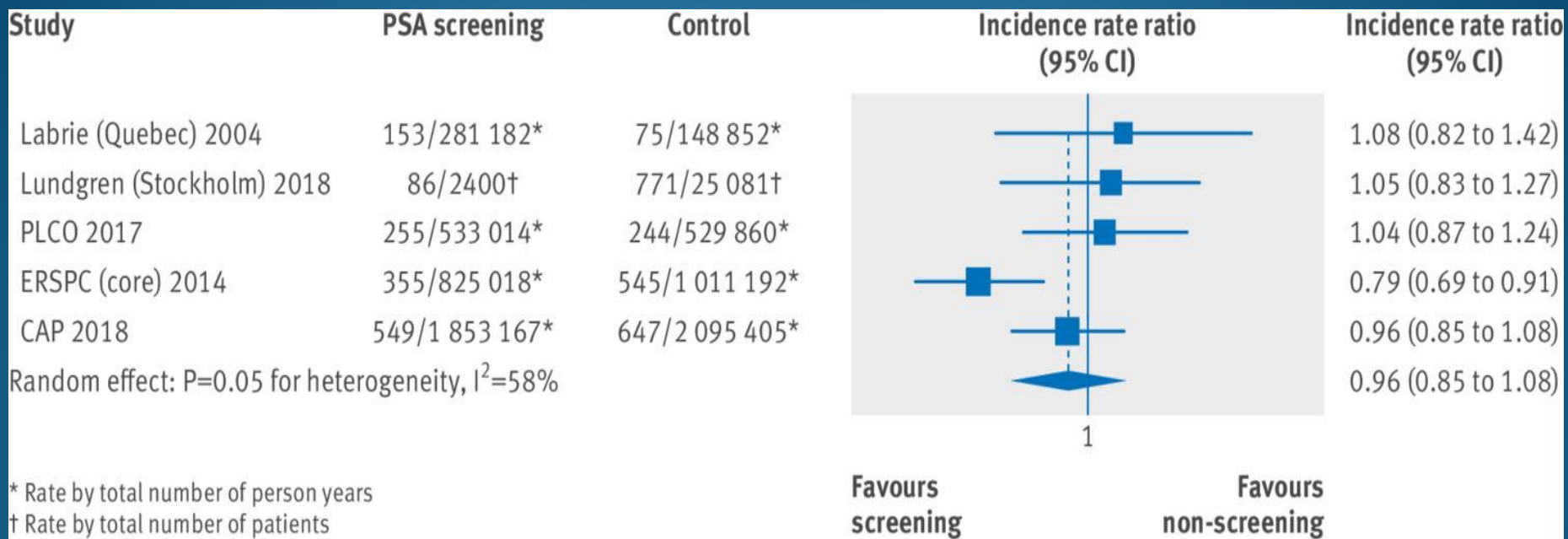
Forest plot showing relative risk (RR) for the incidence of advanced (stages III and IV) prostate cancer for PSA screening v control groups.



Dragan Ilic et al. *BMJ* 2018;362:bmj.k3519



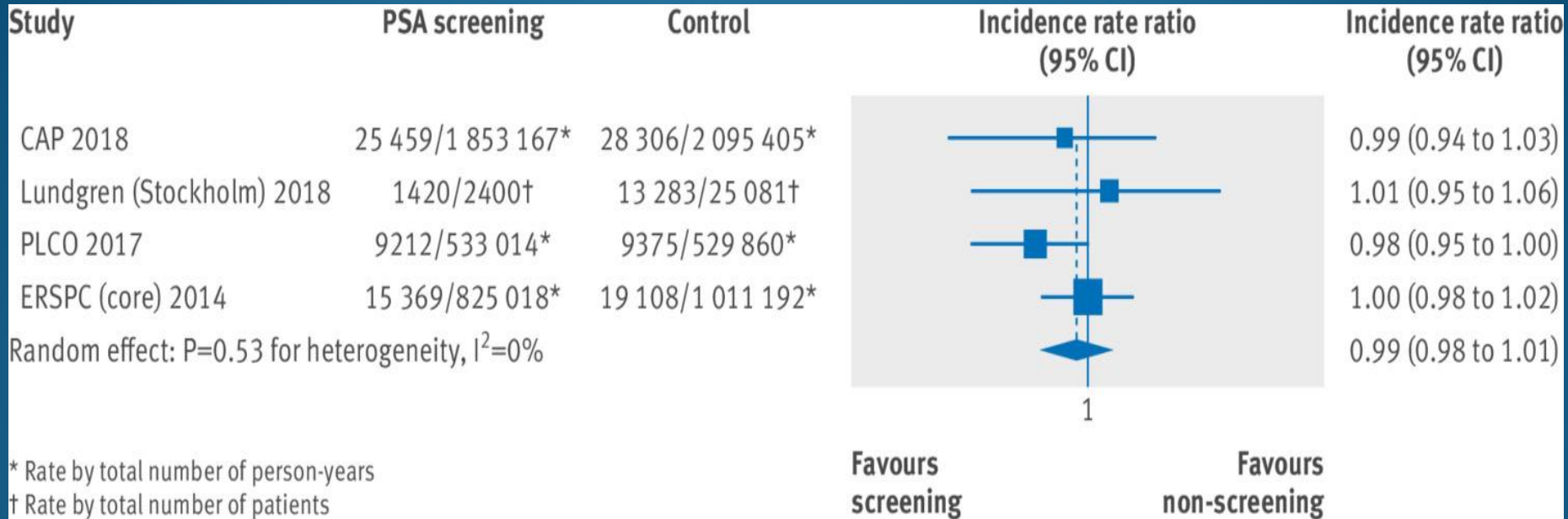
Forest plot showing the incidence rate ratio (IRR) for prostate-specific mortality for PSA screening v control groups.



Dragan Ilic et al. BMJ 2018;362:bmj.k3519



Forest plot showing the incidence rate ratio (IRR) for all-cause mortality for PSA screening v control groups.



Dragan Ilic et al. *BMJ* 2018;362:bmj.k3519



Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis

- Το PSA screening αυξάνει το ποσοστό των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων προστάτου
- Εάν και φαίνεται να οδηγεί σε ελάχιστη μείωση του ποσοστού ειδική για τη νόσο θνησιμότητα μετά τη δεκαετία, δεν φαίνεται να έχει καμιά επίδραση στη συνολική θνητότητα της νόσου
- Θεράποντες ιατροί και ασθενείς θα πρέπει να σταθμίζουν τα οφέλη από τους κινδύνους του PSA screening και να λαμβάνουν πάντοτε υπόψη τις πιθανές επιπλοκές από τη διάγνωση και την επακόλουθη θεραπεία της νόσου

Dragan Ilic et al. BMJ 2018; 362

Improving Specificity of PSA

- Repeat PSA before reacting
- PSA Density
 - $\geq 0.15 \text{ ng/mL/cm}^3$ associated with CaP
- PSA velocity
 - A rate of change $> 0.75 \text{ ng/mL/yr}$ ($4 < \text{PSA} < 10$)
 - A rate of change $> 0.35 \text{ ng/ml/yr}$ (PSA $< 4 \text{ ng/ml}$, DRE normal)
 - Rates $> 2 \text{ ng/mL/year}$ have been associated with a quicker time to death from recurrent disease
- Percent free PSA
 - $< 20\%$ more likely PCa
 - $> 25\%$ more likely BPH

• Age-related PSA

- Prostate Health Index (phi): $\text{pro}^2\text{PSA}/\text{fPSA} \times \sqrt{\text{tPSA}}$
phi ≥ 36 Στόχος η μείωση των μη αναγκαίων βιοψιών προστάτου

White et al. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017

- Ωστόσο, προσφέρουν ελάχιστες επιπρόσθετες πληροφορίες λόγω της μεταβλητότητας των ανευρισκόμενων τιμών

Screening Pca – Νεότεροι δείκτες

- PCA₃

Το PCA₃ μπορεί να μειώσει τον αριθμό των μη αναγκαίων βιοψιών, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του ως δοκιμασία ρουτίνας

Roobol et al. Eur Urol 2010, Bradley LA et al. J Urol 2013

- 4Kscore Test: total PSA, free PSA, intact PSA, and human kallikrein 2 σε συνδυασμό με κλινικές πληροφορίες (ηλικία, Δ/Ε και ιστορικό αρνητικής βιοψίας)

Μείωση των μη αναγκαίων βιοψιών προστάτου

Parekh DJ et al. Eur Urol 2015

- Polygenic hazard score

- Ωστόσο, δεν φαίνεται να προσφέρουν επιπρόσθετη προγνωστική αξία στην ανάπτυξη μεταστατικής και θανατηφόρου νόσου

BMJ 2018; 360

Screening PCa

- Στο μέλλον ίσως η εύρεση και εφαρμογή καινοτόμων βιοδεικτών μπορεί να οδηγήσει στην εκτέλεση πιο πειστικών διαγνωστικών προγραμμάτων screening που είναι δυνατόν να βοηθήσουν ουσιαστικά στην επιπλέον μείωση της θνησιμότητας της νόσου

Κατευθυντήριες Οδηγίες - Συστάσεις των Εταιριών

- American Cancer Society (ACS)
- American Urological Association (AUA)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Association of Urology/European Society for Radiotherapy and Oncology/International Society of Geriatric Oncology (EAU/ESTRO/SIOG)
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

ACS Screening Guidelines

- Η ACS δεν προτείνει το screening σε οποιαδήποτε ηλικία και άνδρα. Κατά αρχήν θα πρέπει πάντοτε να υπάρξει ενημέρωση σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους του screening.

Προτείνεται στις ακόλουθες ομάδες ανδρών:

- Άνδρες 50 ετών με ενδιάμεσο κίνδυνο ανάπτυξης Pca
- Άνδρες 45 ετών με υψηλό κίνδυνο (ΑφροΑμερικάνοι, με συγγενείς πρώτου βαθμού με Pca πριν τα 65 έτη)
- Άνδρες 40 ετών πολύ υψηλού κινδύνου (με συγγενείς πρώτου βαθμού με Pca σε μικρή ηλικία)

American Cancer Society 2016

AUA screening guidelines

- Όχι screening στις ακόλουθες ομάδες:
 - Άνδρες με προσδόκιμο επιβίωσης <10 – 15 έτη
 - Άνδρες <40 ετών
 - Άνδρες ηλικίας 40 – 54 ετών ενδιάμεσου κινδύνου
 - Άνδρες >70 ετών
- Για άνδρες ηλικίας 55 – 69 ετών, για την απόφαση για screening θα πρέπει να εκτιμώνται και να σταθμίζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι και να λαμβάνεται από κοινού με το θεράποντα ουρολόγο .
 - Να δίνεται βάρος στην προτίμηση του ασθενούς
- Screening test να εκτελείται ανά διετία

NCCN Screening guidelines

- Λήψη ιστορικού – Φυσική εξέταση
- Συζήτηση και ενημέρωση για τα οφέλη και τους κινδύνους του screening test
- Σε ασθενείς με Δ/Ε(-) συνιστάται:
 - PSA στα 45 – 49 έτη
 - Επανεξέταση σε 2 – 4 έτη εάν το $PSA < 1 \text{ ng/ml}$
 - Ετήσια ή διετής επανεξέταση με $PSA > 1 \text{ ng/ml}$
- Συνιστά screening μέχρι την ηλικία των 75

NCCN Guidelines Insights .Prostate Cancer Early Detection. 2016

EAU/ESTR/SIOG screening guidelines

- Άνδρες σε καλή γενική κατάσταση που επιθυμούν πρόωμη διάγνωση θα πρέπει να υποβάλλονται σε Δ/Ε και σε μέτρηση PSA
- PSA testing οι ακόλουθες ομάδες:
 - Men > age 50
 - Men > age 45 and a family history of prostate cancer - African-American men
- Όχι PSA testing χωρίς την προηγούμενη ενημέρωση για τους κινδύνους και τα οφέλη
- Διακοπή screening σε άνδρες με προσδόκιμο επιβίωσης <15 ετών

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

- Σε πρόσφατη σύσταση-οδηγία προτείνει σε άνδρες 55 – 69 ετών τα οφέλη και οι κίνδυνοι του screening βρίσκονται σε ισορροπία
Η απόφαση για το εάν ναι ή όχι για screening θα πρέπει να εξατομικεύεται και να συζητείται με το θεράποντα ιατρό και να λαμβάνεται από κοινού
- Στους 1000 άνδρες με πρόγραμμα screening σε 1 έως 2 ασθενείς θα αποφευχθεί ο θάνατος από προστατικό καρκίνο την επόμενη δεκαετία
Grade C recommendation
- Όχι screening για άνδρες >70 ετών, διότι οι κίνδυνοι είναι περισσότεροι από τα οφέλη
Grade D recommendation

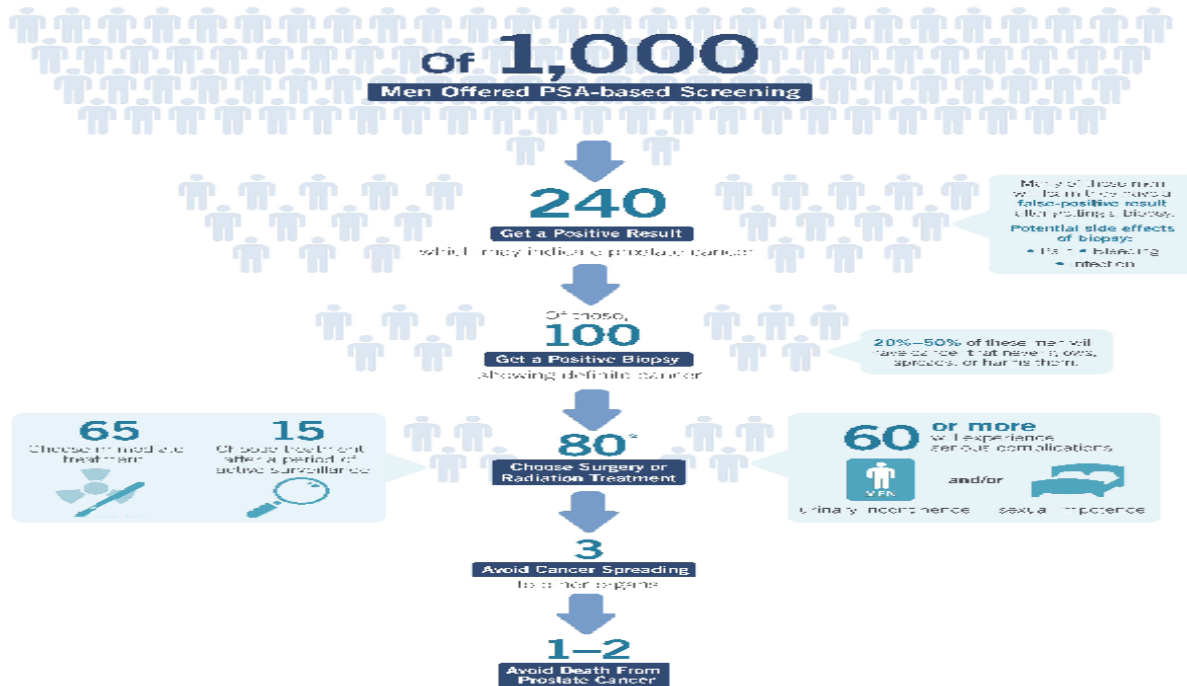
Screening for Prostate Cancer. U.S. Preventive Services Task Force. April 2017

Is Prostate Cancer Screening Right for You?

Understanding the Potential Benefits vs. Risks for Men 55 and Older

The prostate-specific antigen (PSA) screening test is the most common method clinicians use to screen for prostate cancer. The PSA test measures the amount of PSA, a type of protein, in the blood. When a man has an elevated PSA level, it may be caused by prostate cancer, but it could also be caused by other conditions too.

Studies show that PSA-based screening in men 55–69 comes with potential benefits and harms over a period of 10–15 years.



The U.S. Preventive Services Task Force's draft recommendations on screening for prostate cancer



For men 55–69, the decision to receive PSA-based screening should be between the clinician and the patient and include a complete understanding of all potential harms as well as benefits, and incorporate the patient's values and preferences. **(C grade)**



For men 70 and older, the U.S. Preventive Services Task Force recommends against PSA-based screening because the potential benefits do not outweigh the harms. **(D grade)**



Note: This summary document is based on a comprehensive review of PSA-based screening and treatment studies, and is meant for informational purposes. Men with questions should talk to a trusted health care professional to learn more about the potential benefits and harms of PSA-based screening.

* This includes men who choose surgery or radiation at diagnosis, as well as men who choose to monitor their cancer initially and later have surgery or radiation when it progresses.

Data source: Draft Recommendation Statement: Screening for Prostate Cancer. U.S. Preventive Services Task Force. April 2017.

www.screeningforprostatecancer.org

Draft Evidence Review: Screening for Prostate Cancer. U.S. Preventive Services Task Force. April 2017. www.screeningforprostatecancer.org

Screening PCa

- Η απόφαση To Screen για τον καρκίνο του προστάτου θα πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται από κοινού μεταξύ του υποψήφιου άνδρα και του θεράποντος ιατρού. Επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η προτίμηση του ασθενούς
- Και σκοπός είναι να περιοριστούν οι ενδείξεις για βιοψία προστάτου και το screening να επιδιώκεται να εφαρμόζεται σε άνδρες υψηλού κινδύνου με στόχο τη μείωση της θνησιμότητας
- Όταν η απόφαση είναι 'To Screen':
- Αρχή στα 50 έτη και με προσδόκιμο επιβίωσης >10 ετών
- Screening με PSA test κάθε 2 – 4 έτη
- Αρχή 40 – 45 έτη εάν ο άνδρας είναι υψηλού κινδύνου
- Διακοπή screening στα 70 έτη και στα 65 εάν το $PSA < 1 \text{ ng/ml}$
- Υποπτη Δ/Ε ή $PSA > 7 \text{ ng/ml}$ → Βιοψία προστάτου

Παρ' όλα αυτά, προκύπτουν πολλές προκλήσεις
– ερωτήματα που πρέπει στο μέλλον να δοθούν
πιο ακριβείς απαντήσεις ώστε να προκύψει το
ιδανικότερο όφελος για τους ασθενείς:

- Καταλληλότερη ηλικία για αρχή του screening
- Συχνότητα – Μεθοδολογία screening
- Ιδανική χρήση του “Intelligent Screening”
- Παραπομπή για βιοψία προστάτου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ