

Screen and Treat

Κωνσταντίνος Τριανταφύλλου

Η συσχέτιση *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (*H. pylori*) και δυσπεψίας είναι αμφιλεγόμενη. Η εφαρμογή στρατηγικών για την αναγνώριση πασχόντων από *H. pylori* λοίμωξη δεν αφορά την αντιμετώπιση της δυσπεψίας αλλά την πρόληψη του καρκίνου του στομάχου.

Το 1994, η Διεθνής Εταιρεία για την Έρευνα στον Καρκίνο (IARC) χαρακτήρισε το *H. pylori* σαν αίτιο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου¹. Δεν εκδόθηκαν όμως οδηγίες σχετικά με το κατά πόσο αυτή η γνώση θα έπρεπε να επηρεάσει τη διαδικασία λήψης απόφασης (Decision making) σε επίπεδο δημόσιας υγείας. Στις Ευρωπαϊκές Οδηγίες για την αντιμετώπιση της *H. pylori* λοίμωξης δεν συνιστώνται προγράμματα διαλογής (screening) στο γενικό πληθυσμό, αλλά συνιστάται να ελέγχονται και να θεραπεύονται μόνο άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου². Επιπλέον, στις ΗΠΑ δεν έχουν εκδοθεί οδηγίες μετά τη δημοσίευση της IARC.

Αιτιολόγηση εφαρμογής προγραμμάτων διαλογής

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκόσμια³. Η συσχέτιση του νοσήματος με την *H. pylori* λοίμωξη έχει αποδειχτεί. Ειδικότερα, η *H. pylori* λοίμωξη συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του

Γαστρεντερολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

άντρου ή του σώματος του στομάχου κατά 3-6 φορές⁴. Τέλος η λοίμωξη είναι θεραπεύσιμη με σχετικά απλή χρήση αντιβιοτικών².

Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποστηρίζουν τη δυνατότητα εφαρμογής προγραμμάτων διαλογής, ιδιαίτερα σε χώρες με υψηλή επίπτωση καρκίνου του στομάχου και υψηλό επιπολασμό *H. pylori* λοίμωξης. Επιπλέον, οικονομικά μοντέλα καταδεικνύουν ότι η εφαρμογή προγραμμάτων διαλογής και θεραπείας της *H. pylori* λοίμωξης μπορεί να είναι αποτελεσματική για την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου με ικανοποιητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας^{5,6}.

Μοντέλα μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας στρατηγικών διαλογής

Στο μοντέλο ανάλυσης λήψης απόφασης που εφάρμοσαν οι Fendrick et al.⁵, συγκρίθηκαν οι στρατηγικές: 1. Όχι διαλογή, 2. Διαλογή με ορολογική δοκιμασία και θεραπεία των θετικών ασθενών και 3. Διαλογή με ορολογική δοκιμασία, θεραπεία των θετικών ασθενών, επιβεβαίωση της επιτυχίας της εκρίζωσης και επαναθεραπεία σε όσους απέτυχε το αρχικό σχήμα.

Με την προϋπόθεση μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου στο επίπεδο των μη μολυνθέντων μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης, οι στρατηγικές: 2. και 3. θα μείωναν τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου, με αποτέλεσμα 12 επιπλέον έτη ζωής σε κάθε 1000 σαραντάχρονους λευκούς ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε διαλογή. Ανάλογα με την επιλεχθείσα στρατηγική διαλογής και με το προσδοκώμενο ποσοστό μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας ποίκιλε. Παρέμεινε όμως ικανοποιητική σε όλες τις ομάδες (λευκές γυναίκες, λευκοί άντρες, αφροαμερικανοί άντρες και άντρες Ιαπωνικής καταγωγής) που ελέχθησαν ακόμα και για ποσοστό μείωσης του επιπλέον κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου <30%.

Στη μελέτη της Parsonnet et al.⁶, συγκρίθηκαν οι στρατηγικές: 1. Όχι διαλογή, 2. Διαλογή με ορολογική δοκιμασία και θεραπεία των θετικών ασθενών.

Στην ανάλυση ευαισθησία που εφαρμόστηκε και με την προϋπόθεση ότι η θεραπεία της *H. pylori* λοίμωξης θα οδηγούσε σε πρόληψη του 30% των αποδιδόμενων σε αυτήν γαστρικών καρκίνων, το κόστος ανά σωζόμενο έτος ζωής ήταν \$ 25000 (1996). Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας εξαρτάτο από την αποτελεσματικότητα της στρατηγικής πρόληψης. Το κόστος του προγράμματος διαλογής έφτανε τα \$ 75000 όταν η στρατηγική πρόληψης είχε ποσοστό επιτυχίας <10%. Αντίθετα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (άτομα Ιαπωνικής καταγωγής), η στρατηγική διαλογής και θεραπείας απαιτού-

σε \$ 50000 για κάθε σωζόμενο έτος ζωής ακόμη και με ποσοστό επιτυχίας της στρατηγικής 5%.

Οι δύο παραπάνω οικονομοτεχνικές μελέτες υποστήριξαν την ανάγκη εφαρμογής κλινικών μελετών ευρείας κλίμακας για τη διερεύνηση της στρατηγικής διαλογής και θεραπείας σε διάφορους πληθυσμούς. Οι ερευνητές δεν παρέλειψαν να σημειώσουν ότι στις μελέτες τους δεν εκτίμησαν τις επιπτώσεις της χορήγησης αντιβιοτικών σε μεγάλους πληθυσμούς αναφορικά με ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών και ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβίων και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι πληθυσμοί υψηλού κινδύνου επωφελούνται περισσότερο από την εφαρμογή στρατηγικών διαλογής και θεραπείας της *H. pylori* λοίμωξης^{5,6}.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

Δεν υπάρχει ακόμα τελική απόδειξη ότι η εκρίζωση του *H. pylori* μπορεί να οδηγήσει πραγματικά σε πρόληψη του γαστρικού καρκίνου και δεν είναι γνωστό το πότε -ποιο στάδιο της λοίμωξης- μια τέτοια προσέγγιση θα είναι αποτελεσματικότερη. Η εφαρμογή μαζικών προγραμμάτων διαλογής πληθυσμού για την πρόληψη σοβαρών νοσημάτων προϋποθέτει την απόδειξη της αξίας αυτής της προσέγγισης με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Το 2004, οι Wong και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα της πρώτης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης εκρίζωσης του *H. pylori* με σκοπό την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου σε περιοχή με υψηλή επίπτωση της νόσου⁷. Πρόκειται για προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη πρωτογενούς πρόληψης στην οποία συμμετείχαν 1630 υγιείς Κινέζοι με *H. pylori* λοίμωξη. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε θεραπεία εκρίζωσης είτε εικονικό φάρμακο.

Σαν πρωταρχικό αποτέλεσμα της μελέτης ορίστηκε η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης και σαν δευτερογενές η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου σε ασθενείς με ή χωρίς προκαρκινικές βλάβες (n=988).

Κατά την περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 7,5 ετών δεν αποδείχτηκε ότι η εκρίζωση του *H. pylori* μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του στομάχου. Ειδικότερα, 7 (0,86%) ασθενείς στην ομάδα της θεραπείας και 11 (1,35%) ασθενείς στην ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία εμφάνισαν καρκίνο. Όμως, αυτή η μη στατιστικά σημαντική διαφορά αντιπροσωπεύει σχετική μείωση κατά 37% στην επίπτωση του καρκίνου. Είναι δε πιθανό ότι με μερικά επιπλέον έτη παρακολούθησης, η μελέτη θα κατέληγε σε θετικότερα αποτελέσματα.

Το όποιο θετικό όφελος της θεραπείας εκρίζωσης περιορίστηκε στους ασθενείς με γαστρίτιδα, χωρίς προνεοπλασματικές καταστάσεις, όπου κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία δεν εμφάνισε καρκίνο, ενώ παρατηρήθηκαν 6 καρκίνοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,02$).

Οι περιορισμοί της παραπάνω μελέτης είναι σημαντικοί και περιλαμβάνουν την αδυναμία τυφλοποίησης της μελέτης σε περίπτωση αποτυχίας του πρώτου θεραπευτικού σχήματος, την αδυναμία διαφοροποίησης στην επίπτωση μεταξύ εντερικού και διάχυτου γαστρικού καρκίνου, λόγω του μικρού αριθμού των παρατηρήσεων, το μάλλον μικρό δείγμα πληθυσμού και τη σχετικά μικρή περίοδο παρακολούθησης.

Δυστυχώς, τα ευρήματα των Wong και συν. αποτελούν ένα επιπλέον δίλημμα για την εφαρμογή στρατηγικών διαλογής και θεραπείας. Εάν από ανάλογες παρεμβάσεις φαίνεται να ωφελείται μόνο η ομάδα χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου, τότε αναμένεται η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας να καταστήσει τέτοιες παρεμβάσεις ανέφικτες.

Σύμφωνα με το συνοδευτικό άρθρο σύνταξης⁸, αναφορικά με την πρόληψη του καρκίνου του στομάχου *“σε αναμονή περισσότερων αποτελεσμάτων, ο κλινικός γιατρός δεν έχει παρά να συνεχίζει να χρησιμοποιεί την ενημέρωση και την κρίση του και να ελπίζει για το καλλίτερο”*.

Είναι ενθαρρυντικό ότι οι συγγραφείς προτίθενται να συνεχίσουν την παρακολούθηση των ασθενών και ότι νέες κλινικές αλλά και οικονομοτεχνικές μελέτες αρχίζουν να εφαρμόζονται με σκοπό να δοθούν απαντήσεις στα προβλήματα της στρατηγικής διαλογής και θεραπείας για την πρόληψη του καρκίνου του στομάχου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Agency for the Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk in Humans. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*: Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk in Humans. Lyon, France: IARC Press; 1994:177-240.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-180.
3. GLOBACAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Version IARC CancerBase No. 5. Lyon, France: IARC Press; 2001.
4. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347-353.

5. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinic and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. Arch Intern Med 1999;159:142-148.
6. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, et al. Modeling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996;348:150-154.
7. Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:187-194.
8. Parsonnet J and Forman D. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer – for want more outcomes. JAMA 2004; 291:244-245.