



Πρόληψη – Δοκιμασίες διαλογής

Κώστας Τσιλίδης, Λέκτορας επιδημιολογίας
ktsilidi@cc.uoi.gr

Πρόληψη

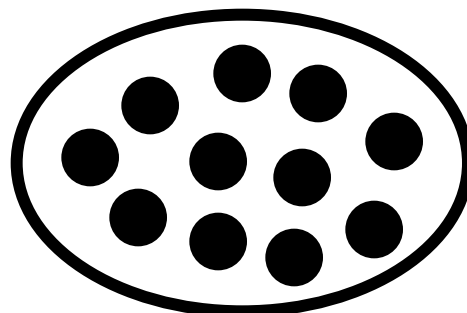
- είναι κάθε ενέργεια που έχει σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και επέμβαση για την παράταση και διατήρηση της ατομικής και δημόσιας υγείας πριν από την εμφάνιση νόσου.
- Η πρόληψη είναι η καλύτερη «θεραπεία»
- Πρωτογενής (συμβουλευτικές παρεμβάσεις, εμβόλια, χημειοπροφύλαξη)
- Δευτερογενής (διαλογή)
- Τριτογενής (θεραπεία)



Τι είναι η διαλογή;

- Χρήση μιας δοκιμασίας σε **φαινομενικά υγιείς πληθυσμούς** για την πιο έγκαιρη διάγνωση νοσημάτων πριν την εκδήλωση εμφανών συμπτωμάτων.
- Οι δοκιμασίες διαλογής πρέπει να αξιολογούνται (όπως κάθε άλλη ιατρική παρέμβαση π.χ. φάρμακα) πριν την εισαγωγή τους στην ιατρική πράξη.

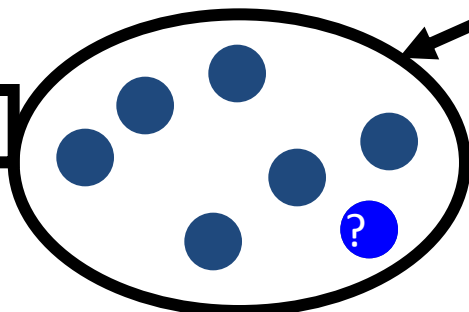
Διαλογή



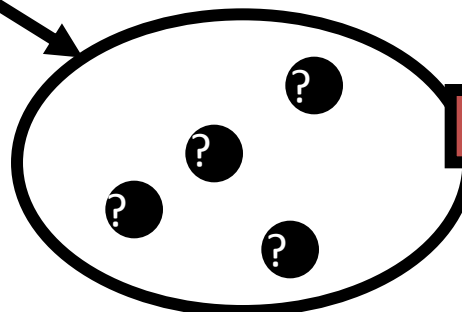
Ασυμπτωματικός
πληθυσμός

Δοκιμασία διαλογής

Διαλογή -



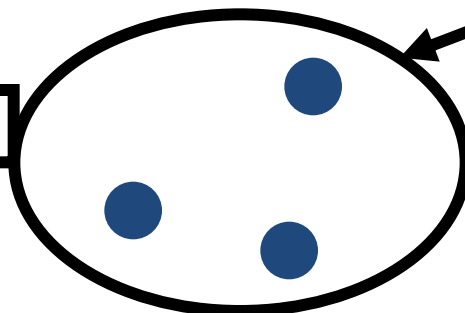
Διαλογή +



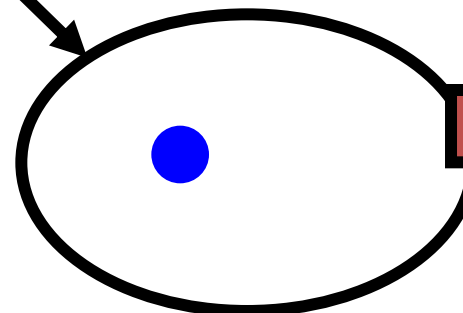
Δοκιμασία διαλογής

Διαγνωστική δοκιμασία

Νόσημα -



Νόσημα +



Παραδείγματα δοκιμασιών διαλογής

- Μαστογραφία – καρκίνος μαστού
- PSA – καρκίνος προστάτη
- Δοκιμασία Παπ – καρκίνος τραχήλου μήτρας
- Σιγμοειδοσκόπηση – καρκίνος παχέος εντέρου
- Μέτρηση αρτηριακής πίεσης – υπέρταση
- Γλυκόζη αίματος - διαβήτης
- Α-φετοπρωτεΐνη – γενετικές ανωμαλίες

Εμπόδια στη χρήση δοκιμασιών διαλογής

- Το κοινό συχνά πιστεύει (λαθεμένα) ότι η διαλογή είναι πάντοτε χρήσιμη.
- Οικονομικό κόστος
- Παρενέργειες διαγνωστικών εξετάσεων σε αυτούς που είναι θετική στη διαλογή
- Τα τεκμήρια για την αποτελεσματικότητα πολλών δοκιμασιών διαλογής λείπουν ή είναι διφορούμενα.
- Φορείς προληπτικής ιατρικής συχνά διαφωνούν για τη χρήση δοκιμασιών διαλογής

Ολική αξονική τομογραφία

The EBT Body Scan

SCHEDULE
AN APPOINTMENT
866-BODYSCAN

[Physician's Portal](#)[Pricing Programs](#)[Contact Us](#)[Driving Map](#)[Heart Scan](#)[Lung Scan](#)[Body Scan](#)[Bone Health](#)[Virtual Colonoscopy](#)[CT Coronary Angiography](#)

"TO BEGIN WITH, I'm dying

I first had trouble swallowing a year ago. Now the lump I couldn't swallow is swallowing me. When it was the size of a pea, I sought out my doctor, who sent me to a prestigious fellow proficient in excising pea-sized lumps. By the time the fellow returned from vacation, my pea was the size of an almond, which was larger than his proficiency. Instead, he referred me to a renowned practitioner in New York, who was away in Paris practicing, but who

A Full Body EBT Scan requires no special preparation. You stay fully clothed for the duration of the exam which takes only about 15 minutes to complete. No shots or needles are involved. You simply lie down on your back, hold your breath for a few seconds while the images are taken, and within minutes, you can see the results yourself on the screen. After your scan, you can elect to have our board certified physician review your scan images with you and a written report is mailed to you within 5-7 days.

US Food and Drug Administration

“At this time the FDA knows of no data demonstrating that whole-body CT screening is effective in detecting any particular disease early enough for the disease to be managed, treated, or cured and advantageously spare a person at least some of the detriment associated with serious illness or premature death. Any such presumed benefit of whole-body CT screening is currently uncertain, and such benefit may not be great enough to offset the potential harms such screening could cause.”

Οδηγίες για διαλογή με χρήση του PSA

American Cancer Society

- Ετήσιο PSA/DRE, έναρξη στα 50, αν το προσδόκιμο ζωής > 10 χρόνια
- Έναρξη στα 45 για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (θετικό οικογενειακό ιστορικό, αφρο-αμερικανοί)
- Έναρξη στα 40 για πληθυσμούς πολύ υψηλού κινδύνου (πολλοί 1ου βαθμού συγγενείς με διάγνωση καρκίνου προστάτη < 65 έτη)

Οδηγίες για διαλογή με χρήση του PSA

United States Preventive Services Task Force

- “The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routine screening for prostate cancer using prostate specific antigen (PSA) testing or digital rectal examination (DRE).”
- <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsprca.htm>

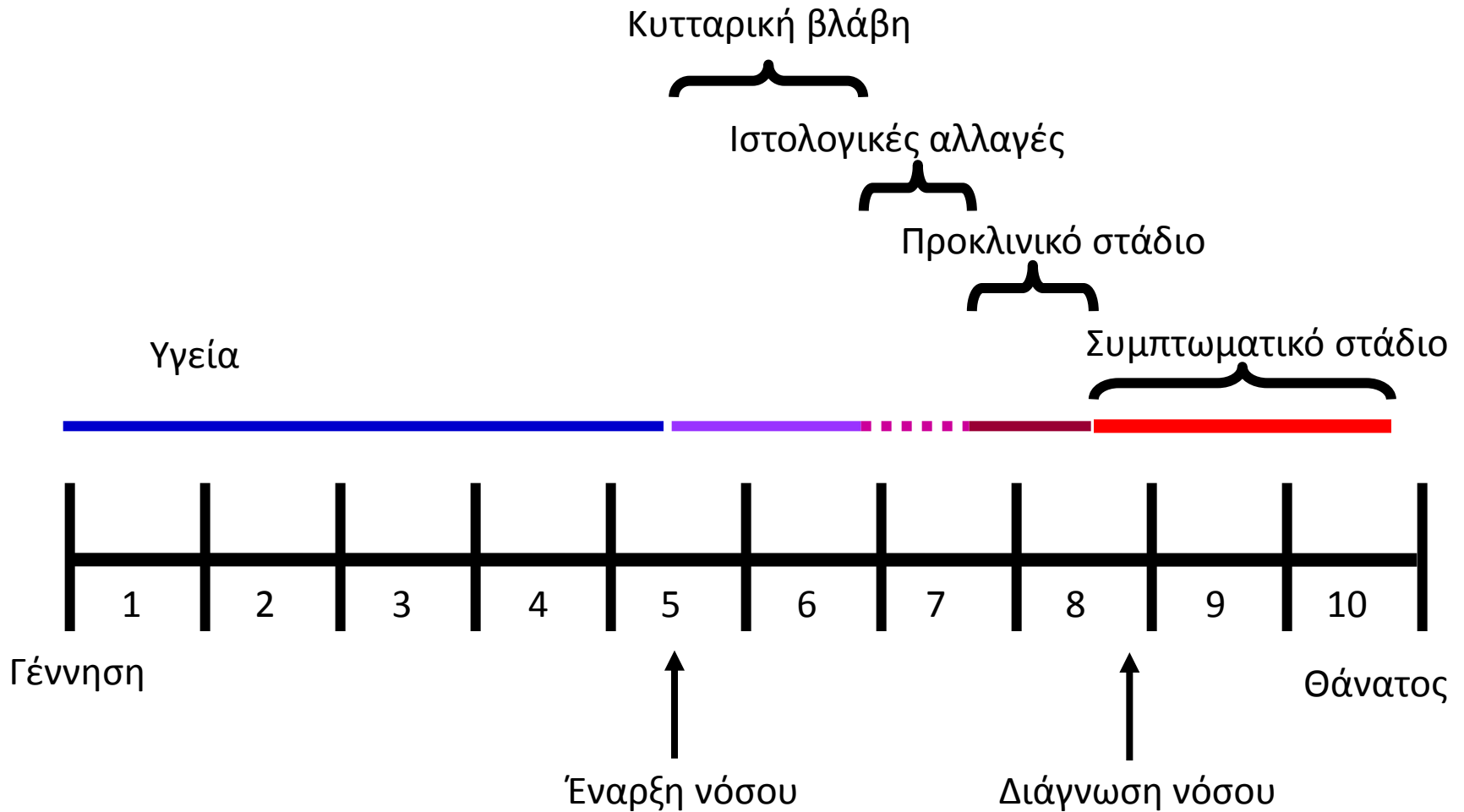
Οδηγίες για διαλογή με χρήση του PSA

- *“Rationale: The USPSTF found good evidence that PSA screening can detect early-stage prostate cancer but mixed and inconclusive evidence that early detection improves health outcomes. Screening is associated with important harms, including frequent false-positive results and unnecessary anxiety, biopsies, and potential complications of treatment of some cancers that may never have affected a patient's health. The USPSTF concludes that evidence is insufficient to determine whether the benefits outweigh the harms for a screened population. “*
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspsprca.htm>

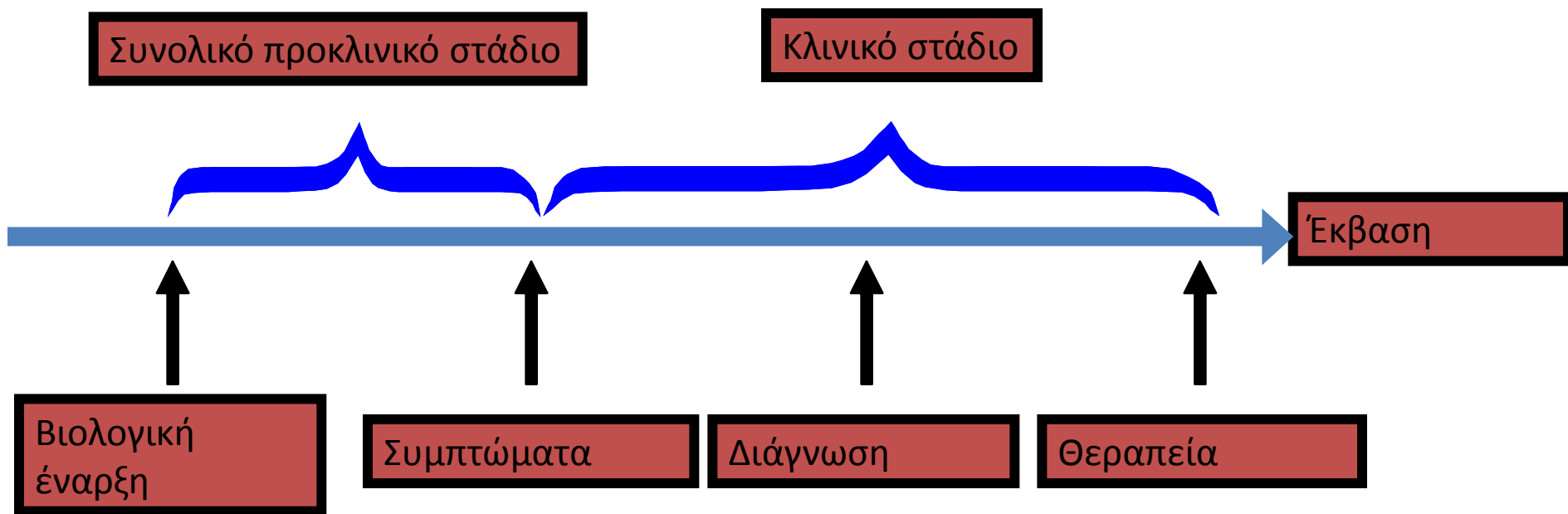
Σκοπός της διαλογής

- Να ανακαλύψει φαινομενικά υγιή άτομα που έχουν όμως ασυμπτωματική νόσο, ώστε να δοθεί θεραπεία νωρίς με στόχο τη μικρότερη νοσηρότητα και τη μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης.

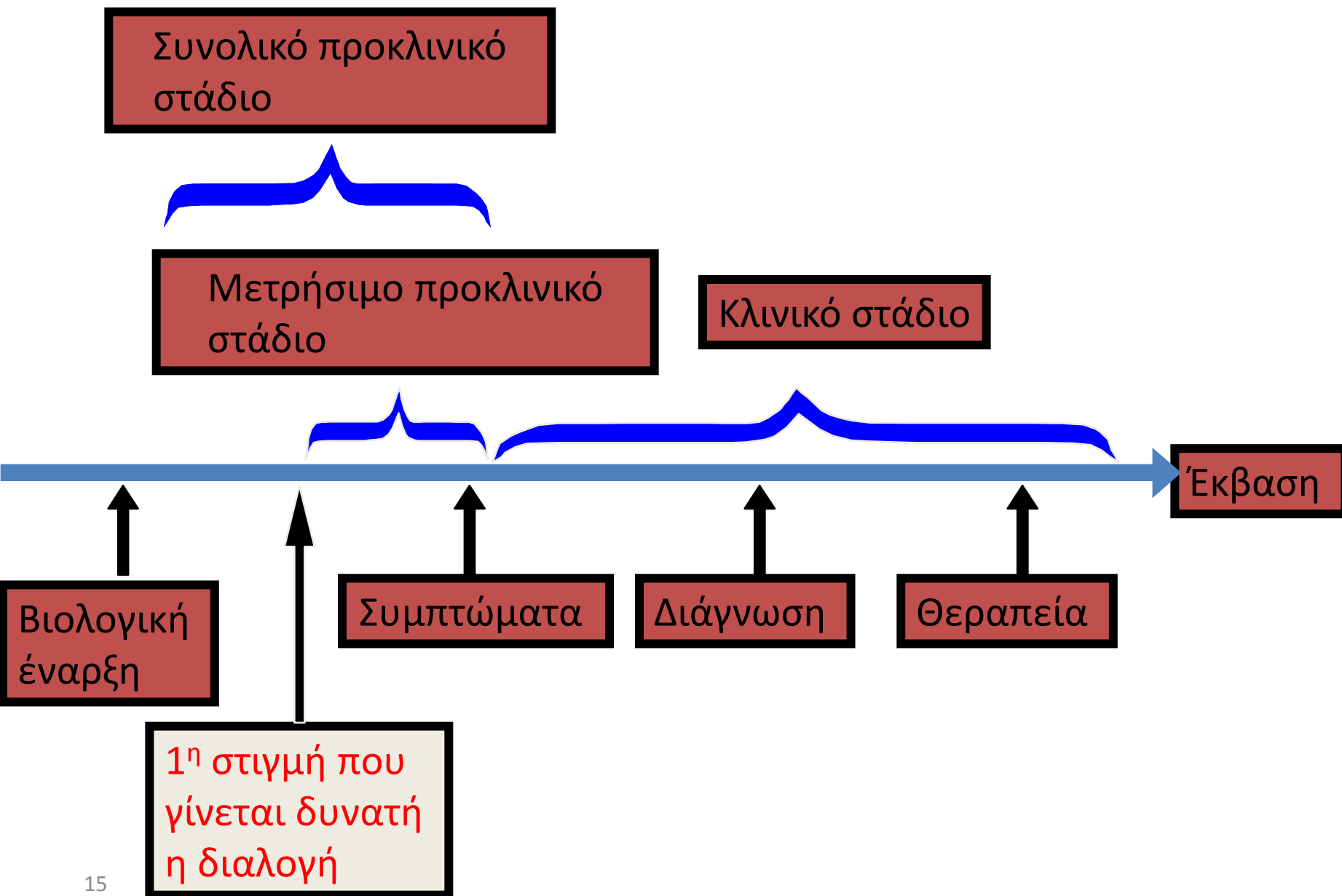
Φυσική ιστορία νόσου



Φυσική ιστορία νόσου



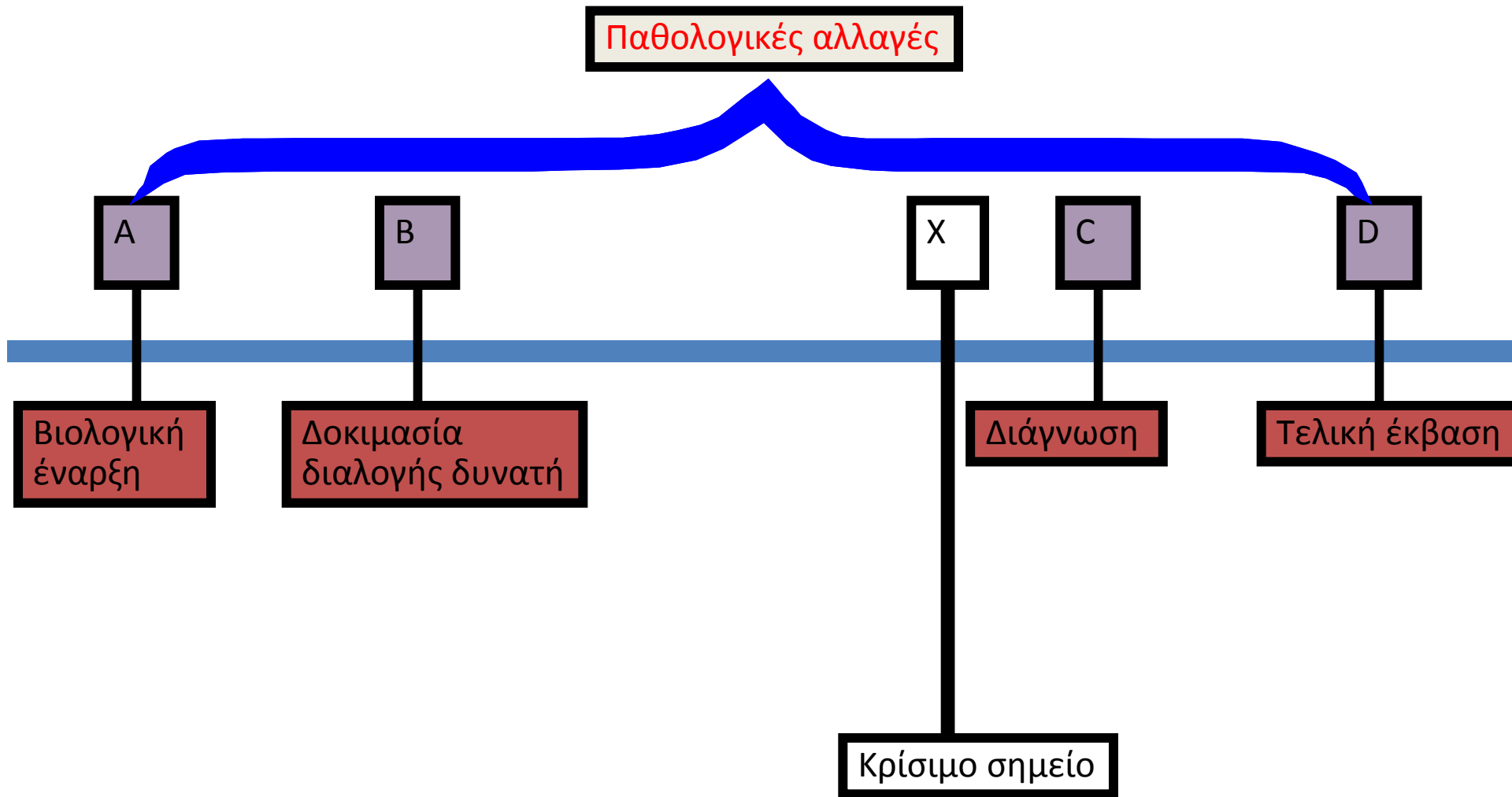
Φυσική ιστορία νόσου



Μετρήσιμο προκλινικό στάδιο

- Έναρξη
 - Εξαρτάται από τη φυσική ιστορία της νόσου
 - Εξαρτάται από τις ιδιότητες της δοκιμασίας διαλογής

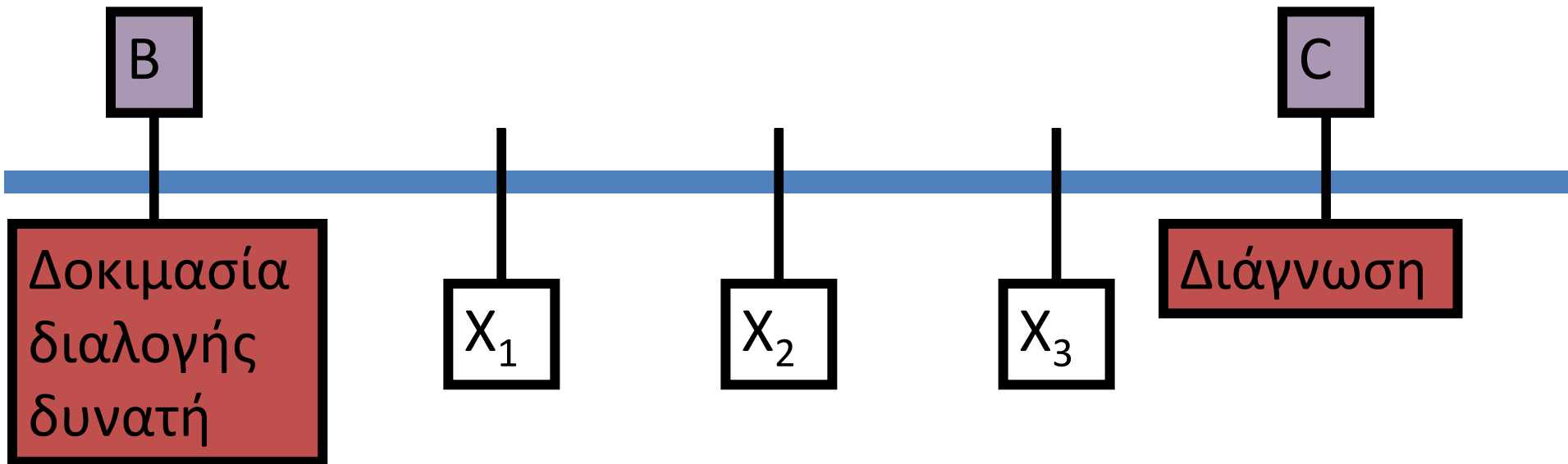
Κρίσιμο σημείο



Κρίσιμο σημείο

- Ένα σημείο στη φυσική ιστορία της νόσου, πριν το οποίο η θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική.
- Εάν η νόσος είναι δυνητικά θεραπεύσιμη, η πλήρης ίαση είναι δύνατη πριν το κρίσιμο σημείο, αλλά όχι μετά.

Πολλαπλά κρίσιμα σημεία



Κατάλληλες νόσοι για διαλογή

- Σοβαρές
- Ύπαρξη αποτελεσματικής θεραπείας
- Πρόωρη διάγνωση και θεραπεία οδηγεί σε καλύτερη έκβαση
- Η νόσος έχει μετρήσιμο προκλινικό στάδιο
 - Ικανοποιητικά μεγάλο
 - Υψηλός επιπολασμός στον πληθυσμό που θα εφαρμοσθεί η διαλογή

Προυποθέσεις της διαλογής

- Οι περισσότερες κλινικές περιπτώσεις έχουν ένα μετρήσιμο προκλινικό στάδιο.
- Χωρίς θεραπεία, οι περισσότερες προκλινικές περιπτώσεις εξελίσσονται σε κλινικό στάδιο.

Εγκυρότητα και ακρίβεια μιας δοκιμασίας διαλογής

- Εγκυρότητα (απουσία συστηματικού σφάλματος) – μετρά με μικρό σφάλμα την παρουσία ή απουσία νόσου (μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα).
- Ακρίβεια (απουσία τυχαίου σφάλματος) – επαναλαμβανόμενες μετρήσεις δίνουν το ίδιο αποτέλεσμα.

Εικονική κολονοσκόπηση

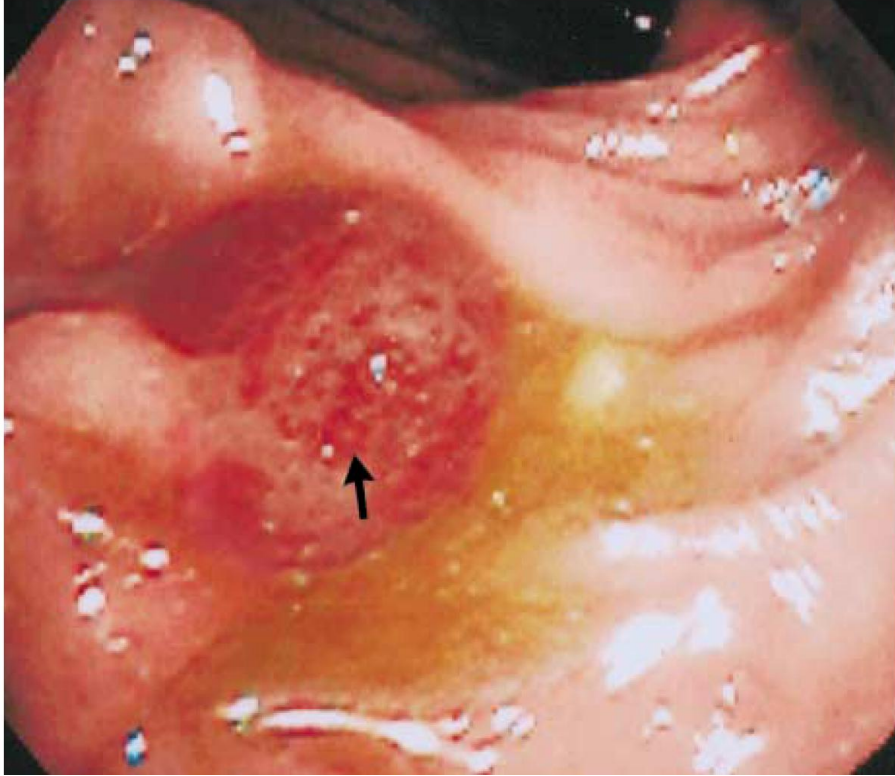
TABLE 2. RESULTS OF VIRTUAL COLONOSCOPY AS COMPARED WITH CONVENTIONAL COLONOSCOPY, ACCORDING TO POLYP SIZE AND HISTOLOGIC TYPE.

VARIABLE	TOTAL	TRUE POSITIVE	FALSE NEGATIVE	FALSE POSITIVE	SENSITIVITY
		no. of polyps			%
Size					
All sizes	115	82	33	19	71
≥10 mm	22	20	2	2	91*
6–9 mm	40	33	7	8	82*
1–5 mm	53	29	24	9	55
Histologic type					
All specimens	101	75	26	0	74
Adenomatous					
≥10 mm	22	20	2	0	91
6–9 mm	29	26	3	0	90
1–5 mm	18	12	6	0	67
Hyperplastic					
6–9 mm	7	5	2	0	71†
1–5 mm	25	12	13	0	48†

*P=0.001 for the comparison with polyps of 1 to 5 mm.

†P=0.003 for the comparison with adenomatous polyps of similar size.

Εύρεση πολυπόδων στο παχύ έντερο



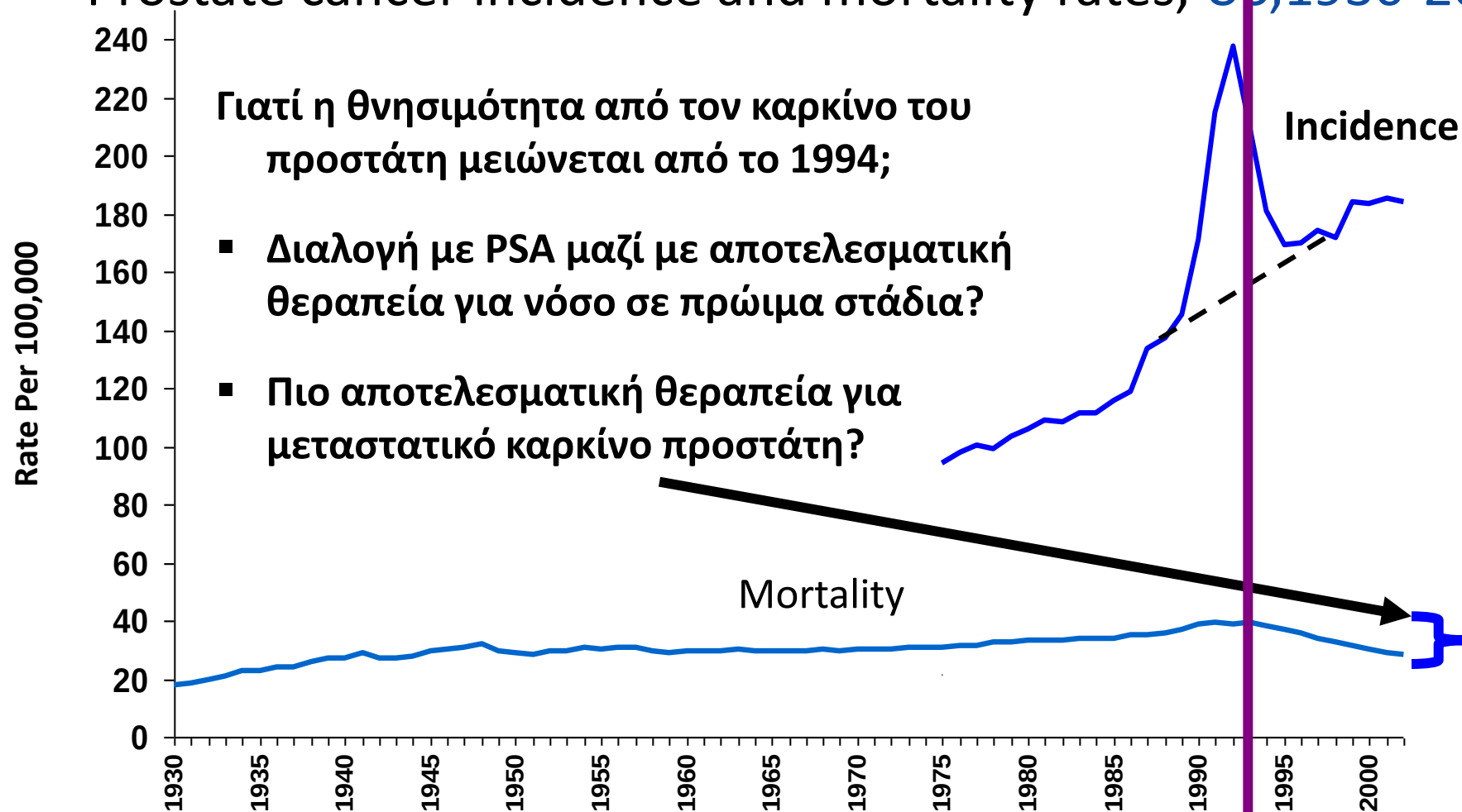
Συμβατική κολονοσκόπηση



Εικονική κολονοσκόπηση

Fenlon et al. N Engl J Med. 1999;341:1496-503

Prostate cancer incidence and mortality rates, US, 1930-2002



*Age-adjusted to the 2000 US standard population.

Source: US Mortality Public Use Data Tapes 1960-2002, US Mortality Volumes 1930-1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.

Τι είναι ένα πρόγραμμα διαλογής;

- Εφαρμογή δοκιμασίας διαλογής σε έναν ασυμπτωματικό πληθυσμό σε κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου.
- Εφαρμογή διαγνωστικών δοκιμασιών σε εκείνους που ήταν θετικοί στη δοκιμασία διαλογής.
- Θεραπεία των διαγνωσμένων με τη νόσο.

Ποιος είναι ο πληθυσμός της διαλογής?

- **Γενικός πληθυσμός και πληθυσμοί σε κάποιες υποομάδες**
 - Παραδείγματα:
 - Γυναίκες 50+ για μαστογραφία
 - Άνδρες 50+ για PSA
 - Άτομα 50+ για κολονοσκόπηση
 - Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας για καρκίνο τραχήλου μήτρας
 - Έγγυες γυναίκες για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
- **Πληθυσμοί υψηλού κινδύνου, βάσει**
 - Δημογραφικών παραγόντων (ηλικία, φυλή)
 - Συμπεριφορές (σεξουαλική, χρήση ουσιών)
 - Οικογενειακό ιστορικό

Γιατί ένα πρόγραμμα διαλογής πρέπει να αξιολογηθεί;

- Μέτρηση της αποτελεσματικότητάς του
- Συν-εκτίμηση των παρενεργειών από τη δοκιμασία διαλογής και τις διαγνωστικές δοκιμασίες που ακολουθούν
- Οικονομικό κόστος (πεπερασμένοι πόροι του συστήματος υγείας)

Ποιες δοκιμασίες είναι κατάλληλες για διαλογή;

- Αποδεκτές και εφικτές
 - Φθηνές
 - Εύκολες στην εφαρμογή
 - Πολύ μικρός κίνδυνος παρενεργειών
- Έγκυρες και ακριβείς
 - Υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα
 - Υψηλή επαναληπτικότητα

Ζητήματα στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας προγραμμάτων διαλογής

- Σχεδιασμός μελετών
- Μέτρηση της αποτελεσματικότητας
- Συστηματικά σφάλματα

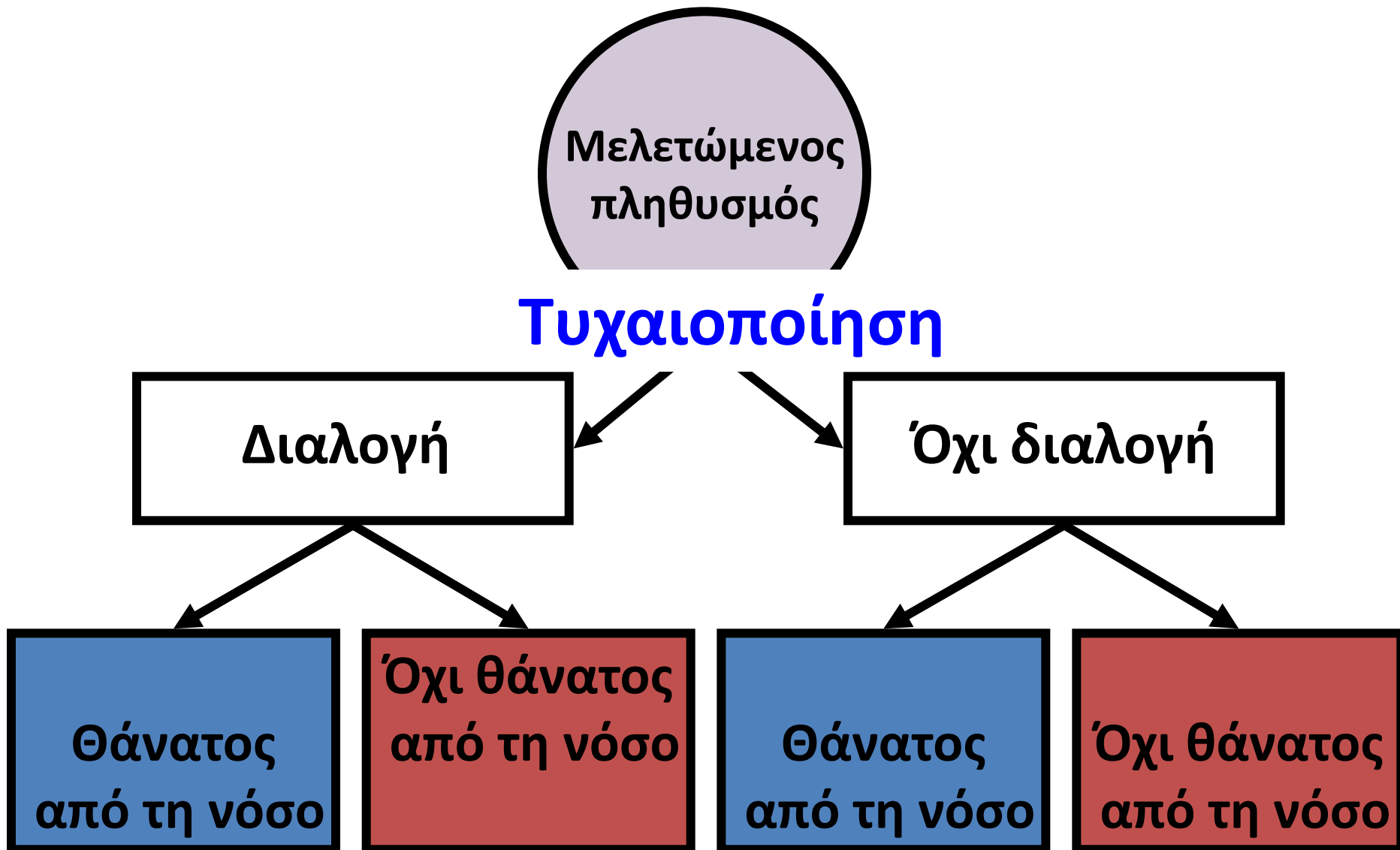
Σχεδιασμοί επιδημιολογικών μελετών

- *Μη-πειραματικές μελέτες (μελέτες παρατήρησης)* – ο ερευνητής αξιολογεί τις συνέπειες του προγράμματος διαλογής παρατηρώντας την πραγματική χρήση του στον πληθυσμό.
- *Πειραματικές μελέτες (κλινικές δοκιμές)* – ο ερευνητής τυχαιοποιεί το πρόγραμμα διαλογής στον πληθυσμό.

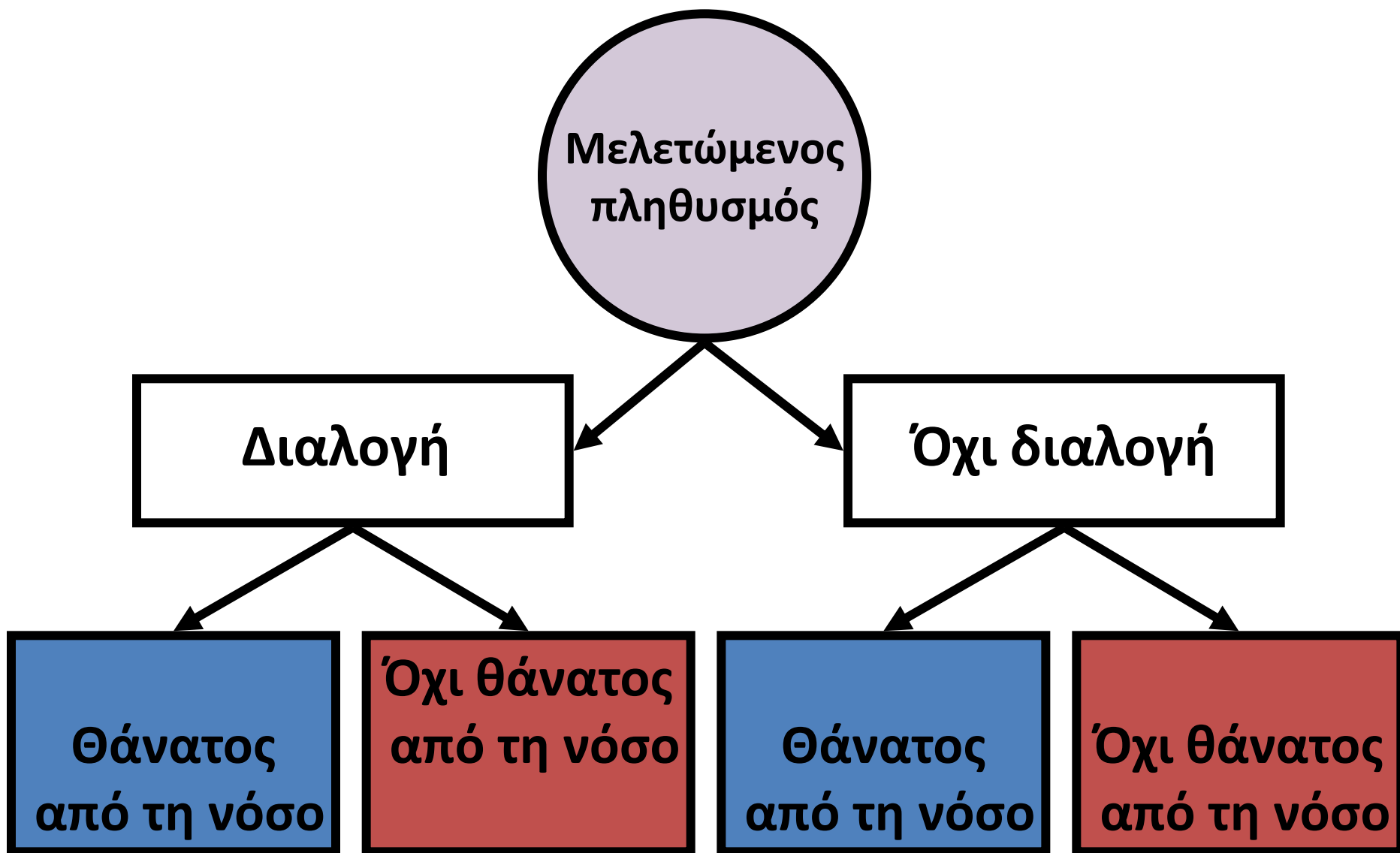
Σχεδιασμοί επιδημιολογικών μελετών

- Μελέτες παρατήρησης (κοόρτες, ασθενών-μαρτύρων)
 - Ταχύτερες, φθηνότερες
 - Μπορεί να χρησιμοποιήσουν υπάρχοντα δεδομένα
 - Ευαίσθητες σε συστηματικά σφάλματα
- Κλινικές δοκιμές
 - Λιγότερο ευαίσθητες σε συστηματικά σφάλματα
 - Κοστοβόρες

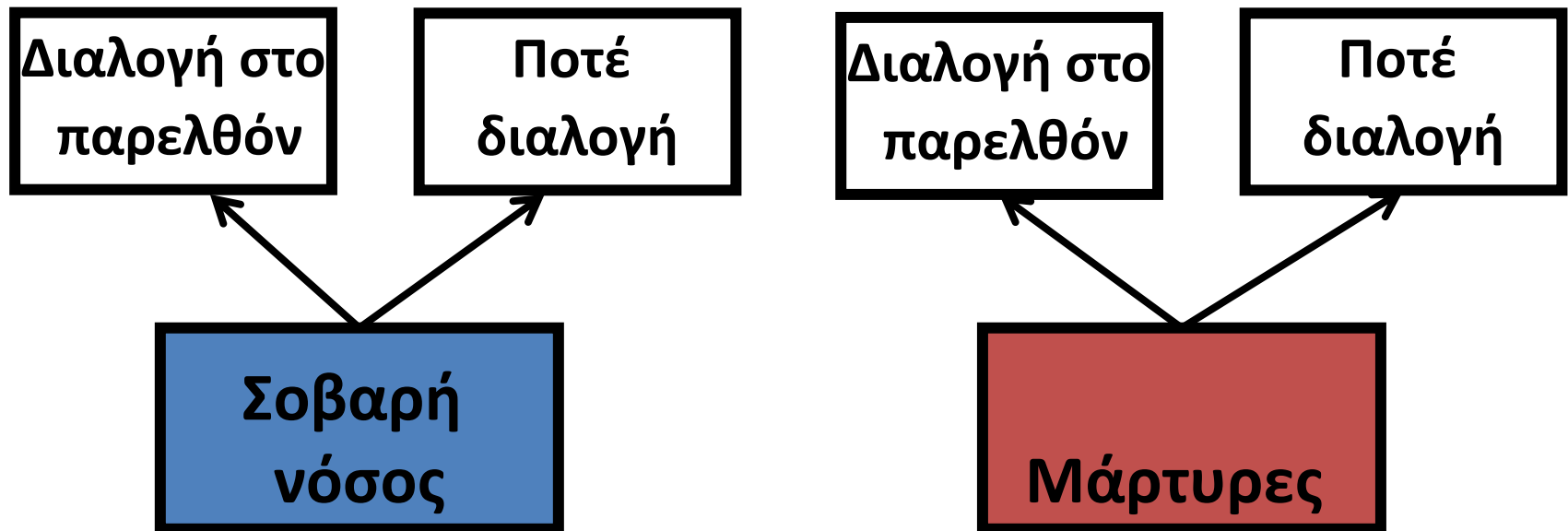
Κλινικές δοκιμές



Μελέτες κοορτών

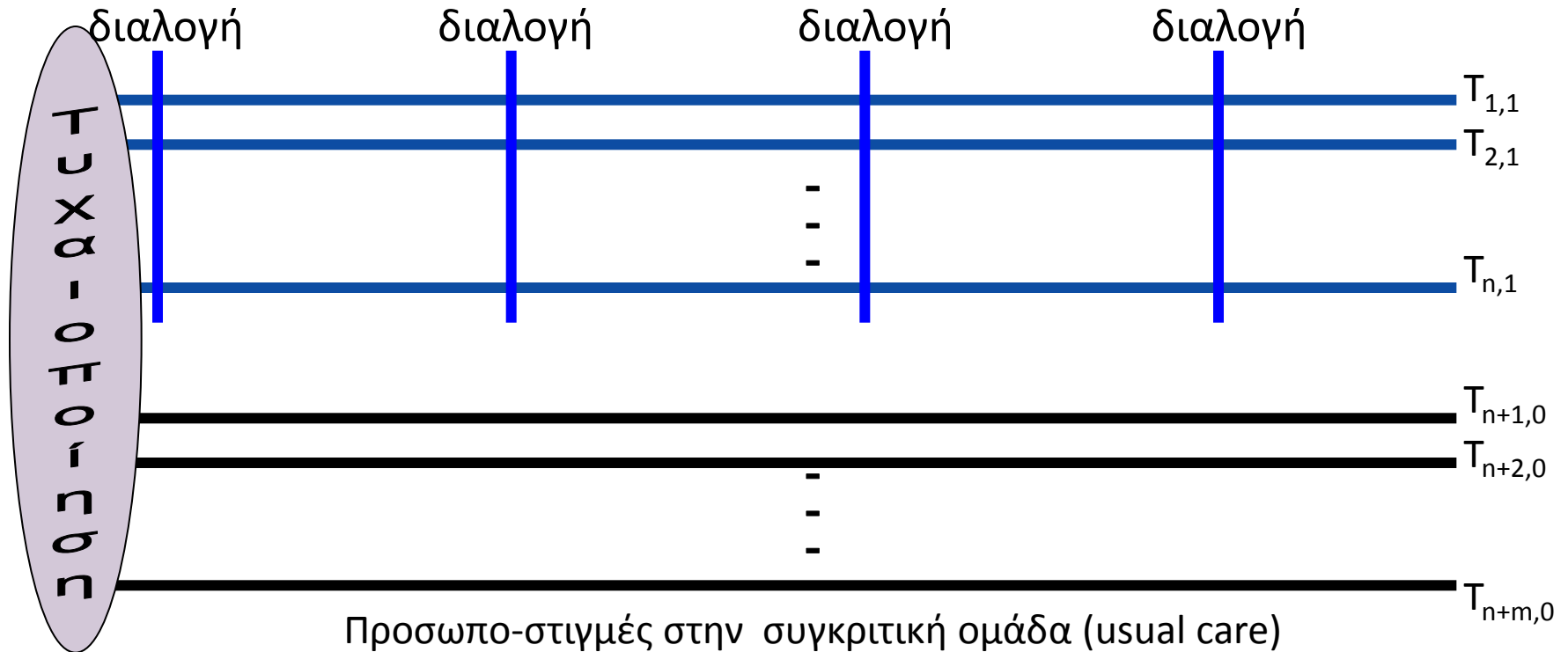


Μελέτες ασθενών-μαρτύρων



Προσωπο-στιγμές σε κίνδυνο σε μια κλινική δοκιμή

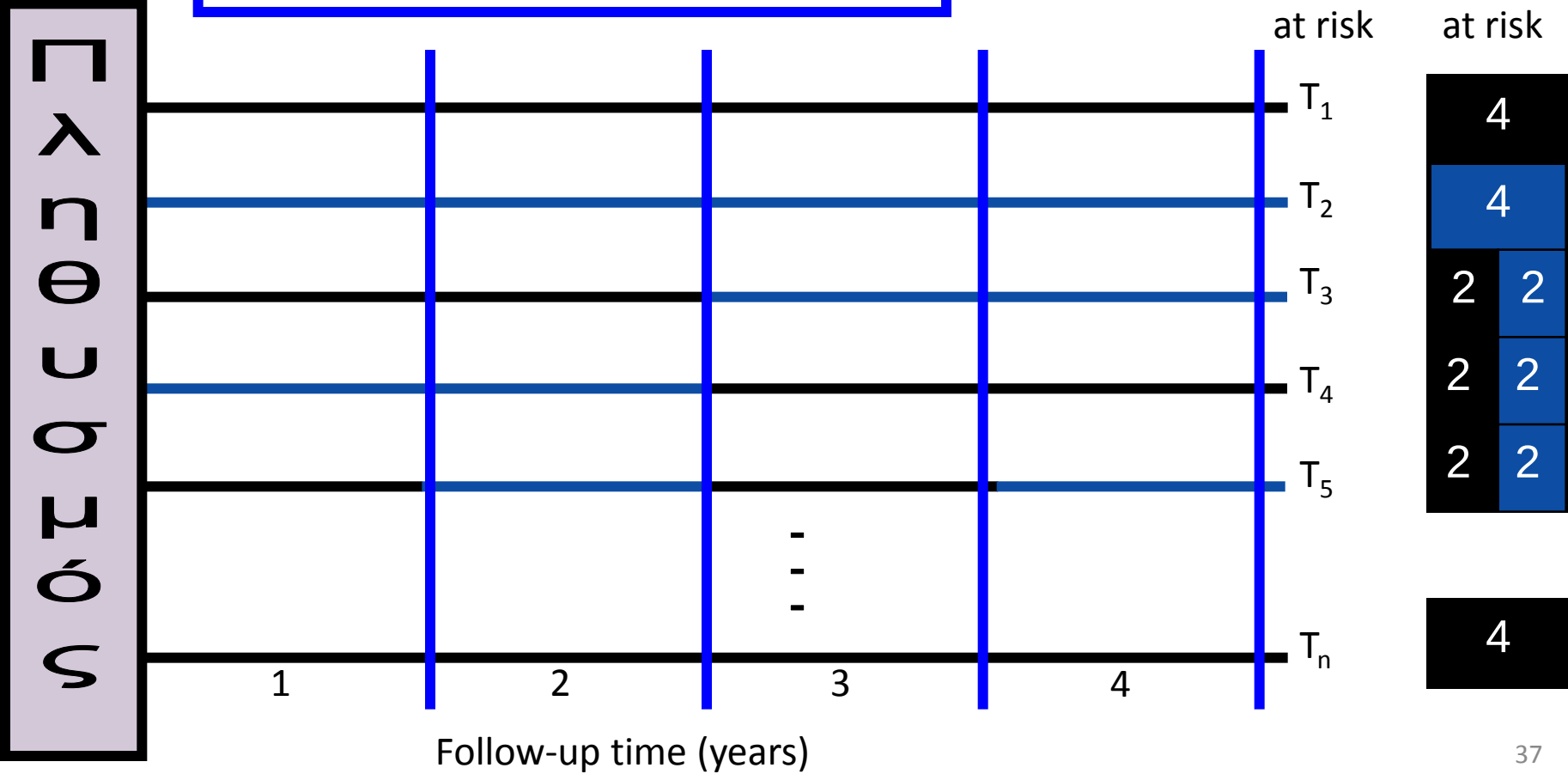
Προσωπο-στιγμές στην ομάδα διαλογής



Προσωπο-στιγμές σε κίνδυνο σε μια κοόρτη

Προσωπο-στιγμές χωρίς διαλογή

Προσωπο-στιγμές με διαλογή



Ζητήματα στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας προγραμμάτων διαλογής

- Σχεδιασμός μελετών
- Μέτρηση της αποτελεσματικότητας
- Συστηματικά σφάλματα

Μέτρηση αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων διαλογής

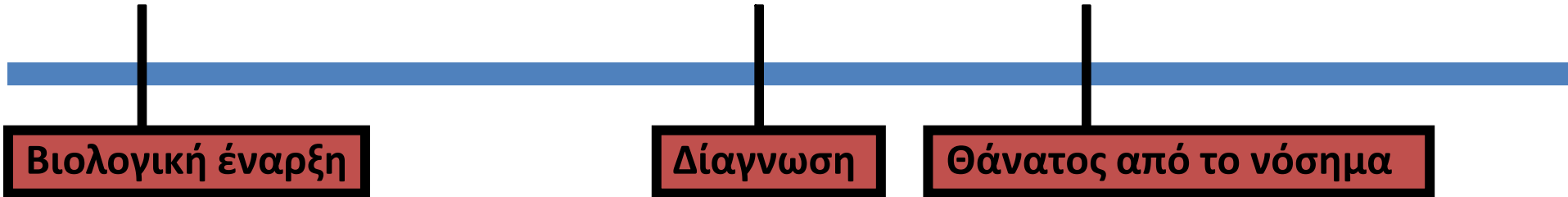
- Λόγος θνησιμοτήτων (από το μελετώμενο νόσημα)
 - Θνησιμότητα (διαλογή) / θνησιμότητα (όχι διαλογή)
- Πρόληψη θανάτων από το νόσημα
- Καθυστέρηση της εμφάνισης θανάτων από το νόσημα

Θνησιμότητα

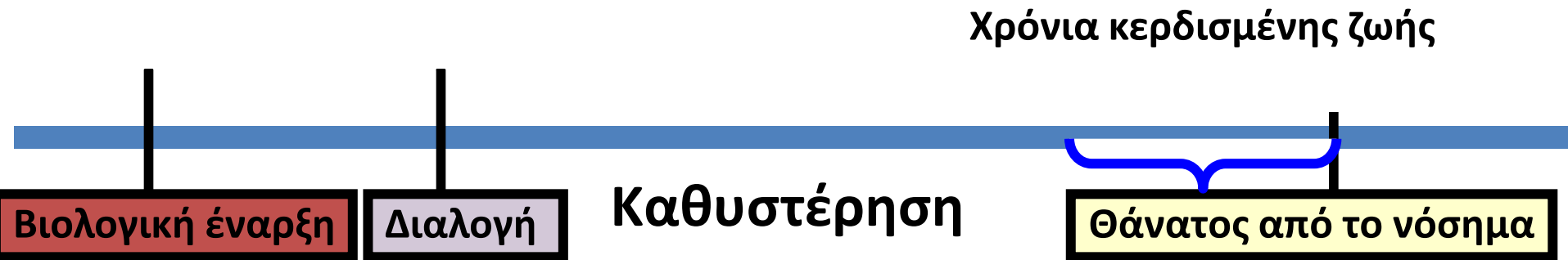
- Μέτρο συχνότητας του θανάτου
- Μετριέται είτε ως επίπτωση είτε ως αθροιστική επίπτωση
- Ονομάζεται θνητότητα όταν μετριέται ως αθροιστική επίπτωση και έχει στον παρανομαστή το σύνολο των νοσούντων ατόμων.

Πρόληψη ή καθυστέρηση θανάτου

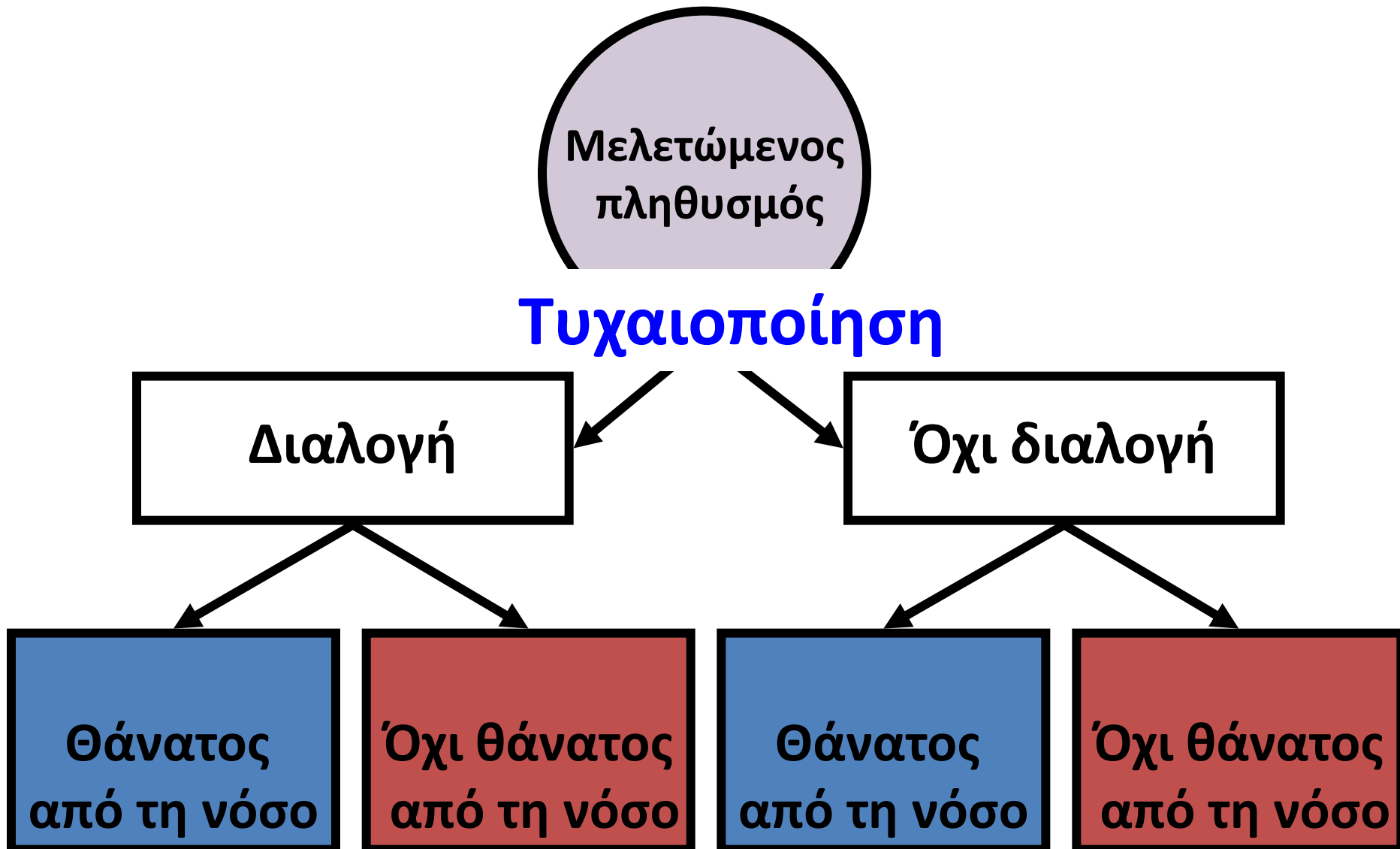
Όχι διαλογή



Διαλογή



Ο θάνατος από τη μελετώμενη νόσο είναι η έκβαση
για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας των
προγραμμάτων διαλογής



Άλλα (ενδεικτικά) μέτρα σχέσης της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων διαλογής

- Αλλαγή της σταδιοποίησης της νόσου κατά τη διαλογή σε σχέση με τη συνήθη συμπτωματική διάγνωση
- Θνητότητα
- 5-ετής επιβίωση

Αλλαγή της σταδιοποίησης της νόσου

- Παράδειγμα: καρκίνος προστάτη

Προ- και μετά-PSA εποχή						
	1985-1989			1995-2002		
	All races	White	Black	All races	White	Black
Percent localized/regional	73%	74%	65%	91%	92%	89%
Percent distant	16%	15%	25%	5%	5%	6%
Percent unstaged	11%	11%	11%	4%	4%	4%

SEER Program, NCI

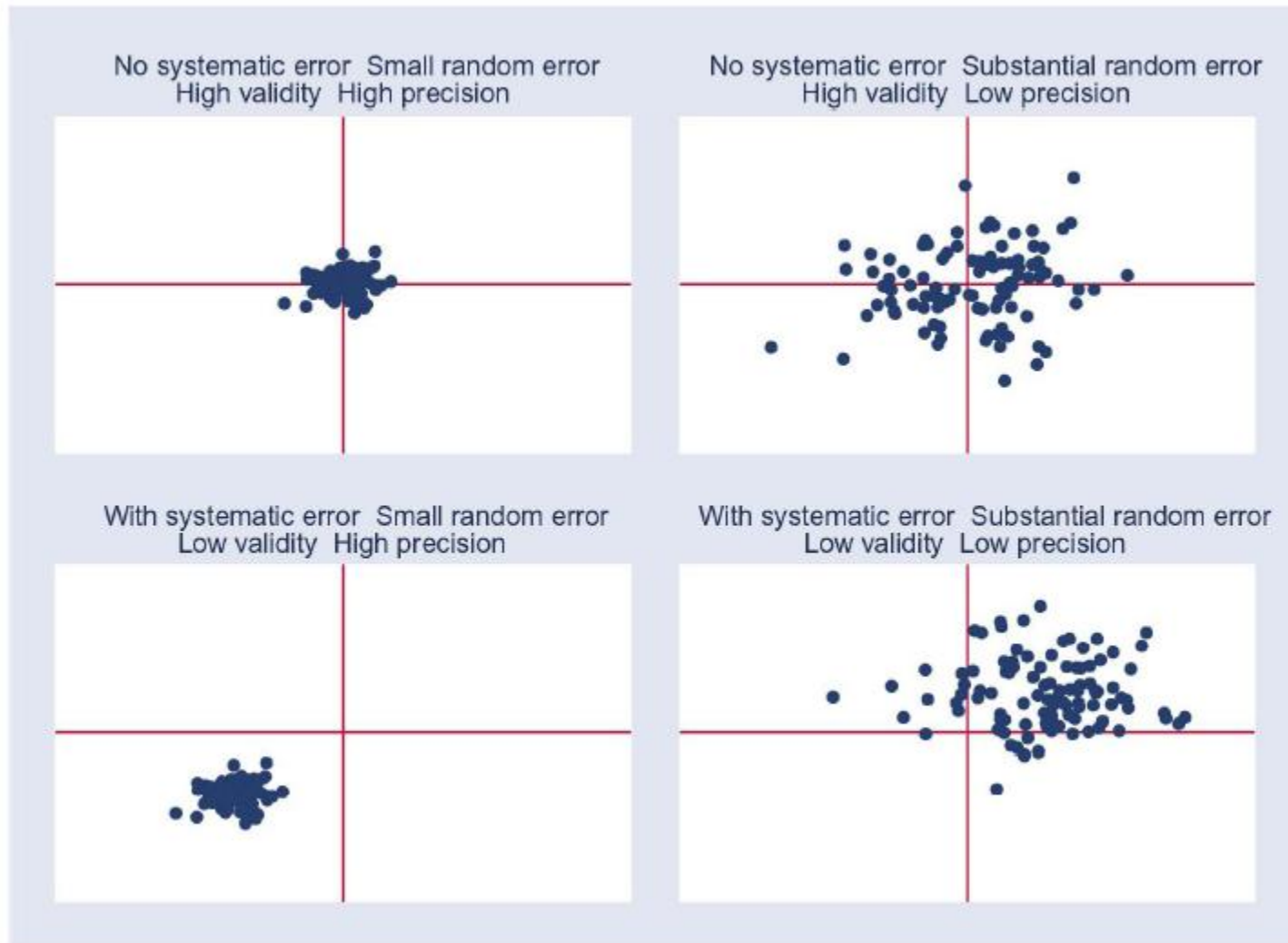
5-ετής επιβίωση

- Αύξηση του ποσοστού των ασθενών που έχουν καλύτερη επιβίωση
- Επιπρόσθετος χρόνος (πλασματική παράταση επιβίωσης, ο θάνατος από τη νόσο δεν καθυστερεί)

Επιδημιολογικά σφάλματα στις μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων διαλογής

- Συστηματικό σφάλμα εθελοντή (volunteer bias)
- Συστηματικό σφάλμα επιπρόσθετου χρόνου (lead time bias)
- Συστηματικό σφάλμα διάρκειας (length bias)
- Συστηματικό σφάλμα υπερ-διάγνωσης (overdiagnosis bias)

Τυχαία vs. συστηματικά σφάλματα



Είδη συστηματικών σφαλμάτων

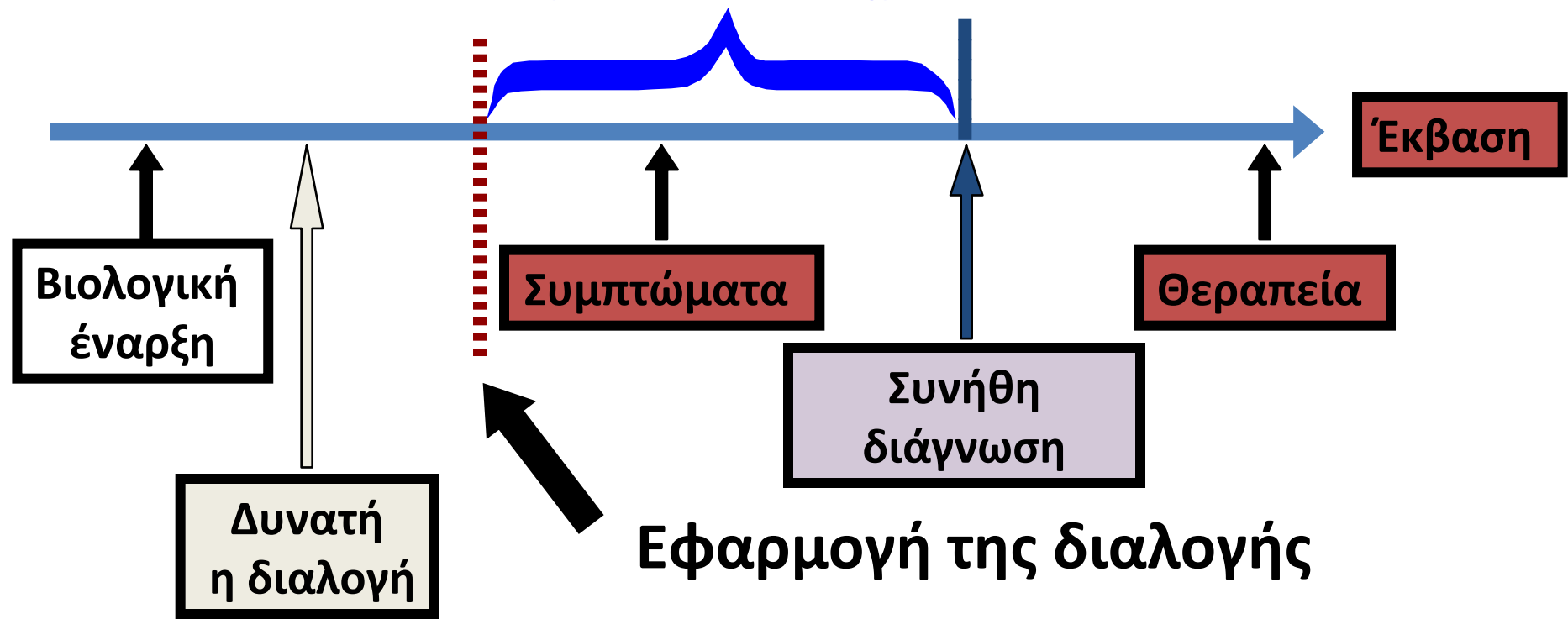
- Συστηματικό σφάλμα επιλογής
- Συστηματικό σφάλμα πληροφορίας
- Το φαινόμενο της σύγχυσης

Συστηματικό σφάλμα εθελοντή

- Συστηματικό σφάλμα επιλογής
- Εμφανίζεται μόνο στις μελέτες παρατήρησης (μη πειραματικές μελέτες)
- Τα άτομα που επιλέγουν τη διαλογή είναι διαφορετικά από εκείνα που δεν την επιλέγουν:
 - Είναι σε γενικές γραμμές πιο υγιή
 - Η αποτελεσματικότητα της διαλογής υπερ-εκτιμάται
 - Ή μπορεί να έχουν χειρότερο προφίλ κινδύνου (π.χ. οικογενειακό ιστορικό)
 - Η αποτελεσματικότητα της διαλογής υπο-εκτιμάται
- Λύση
 - Τυχαιοποίηση (κλινικές δοκιμές)

Συστηματικό σφάλμα επιπρόσθετου χρόνου

Επιπρόσθετος χρόνος



Πιθανές εκβάσεις ενός προγράμματος διαλογής

Όχι διαλογή

Συνήθη
διάγνωση



Συνήθης
θάνατος



Αναποτελεσματική διαλογή

Νωρίτερη
διάγνωση



Συνήθης
θάνατος



Πιθανές εκβάσεις ενός προγράμματος διαλογής

Όχι διαλογή

Συνήθη
διάγνωση



Συνήθης
θάνατος



Αποτελεσματική διαλογή

Νωρίτερη
διάγνωση



Καθυστερημένος
θάνατος



Πιθανές εκβάσεις ενός προγράμματος διαλογής

Όχι διαλογή

Συνήθη
διάγνωση



Συνήθης
θάνατος



Αποτελεσματική διαλογή

Νωρίτερη
διάγνωση



Όχι θάνατος
από τη νόσο



Συστηματικό σφάλμα επιπρόσθετου χρόνου σε
αναποτελεσματική διαλογή

Όχι διαλογή

Συνήθη
διάγνωση

Συνήθης
θάνατος

Χρόνος επιβίωσης = X

Αναποτελεσματική διαλογή

Χρόνος επιβίωσης = X + επιπρόσθετος χρόνος

Νωρίτερη
διάγνωση

Συνήθης
θάνατος

Επιπρόσθετος χρόνος

Συστηματικό σφάλμα επιπρόσθετου χρόνου σε
αποτελεσματική διαλογή

Όχι διαλογή

Συνήθη
διάγνωση

Συνήθης
θάνατος

Χρόνος επιβίωσης = X

Αποτελεσματική διαλογή

Survival time = X + επιπρόσθετος + κερδισμένος χρόνος

Νωρίτερη
διάγνωση

Καθυστερημένος
θάνατος

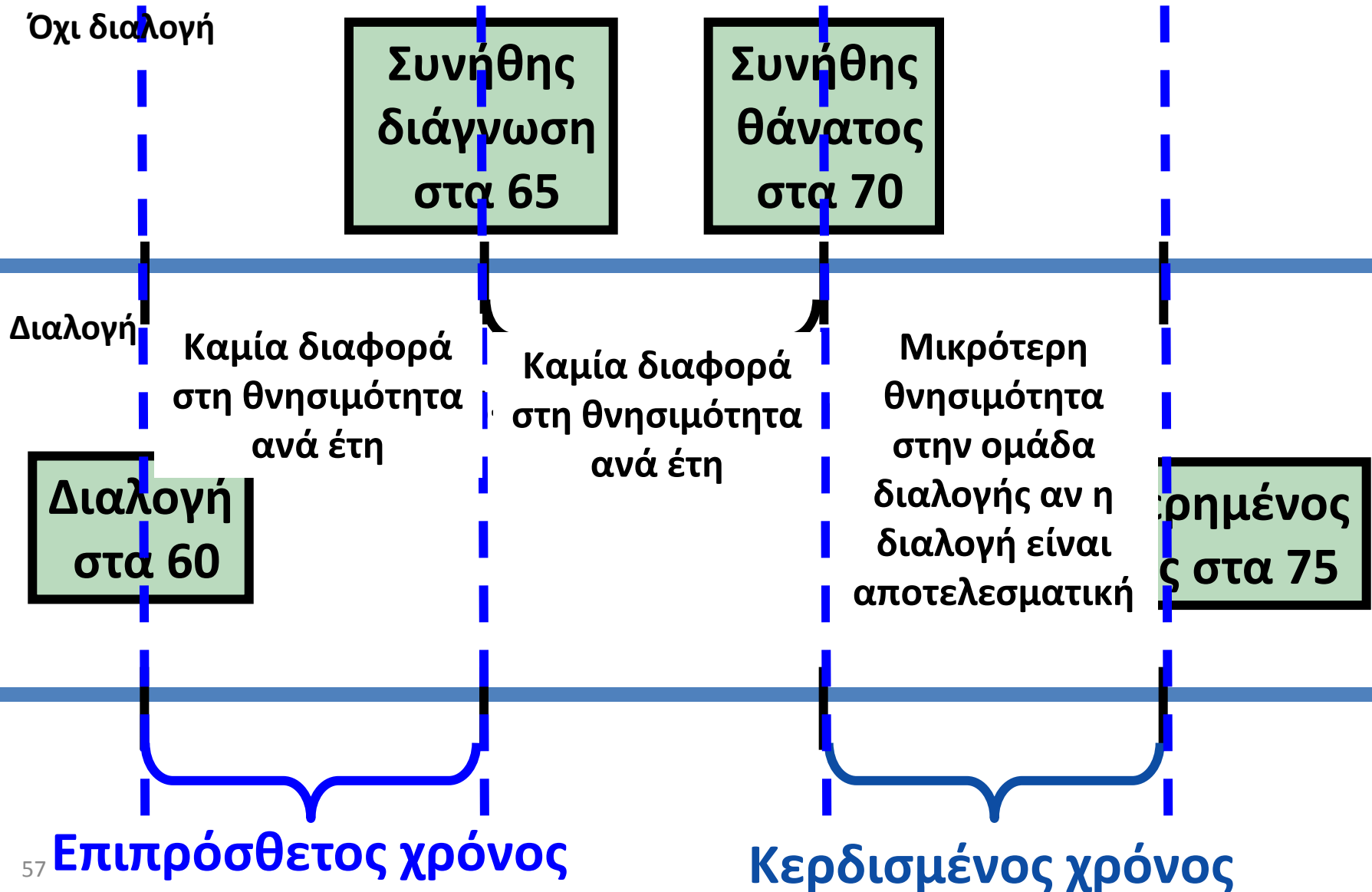
Επιπρόσθετος χρόνος

Κερδισμένος χρόνος

Συστηματικό σφάλμα επιπρόσθετου χρόνου

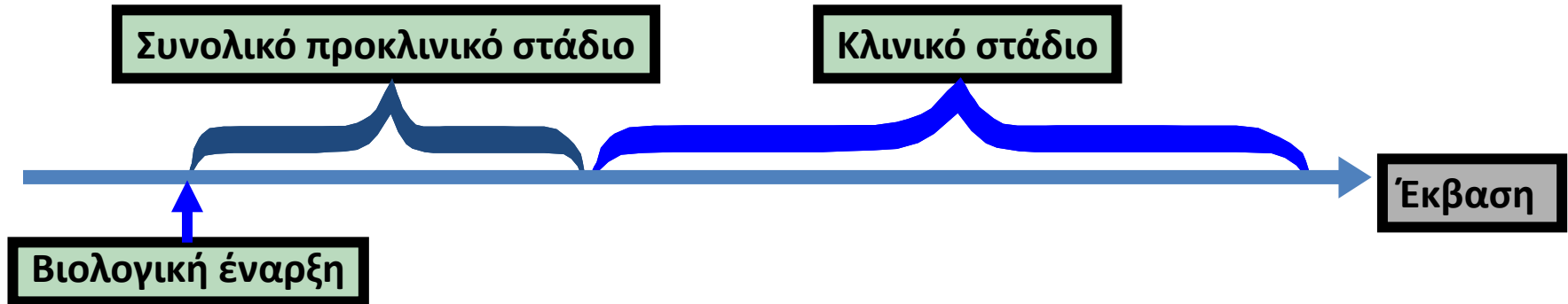
- Η επιβίωση φαίνεται μεγαλύτερη για τα άτομα υπό διαλογή μόνο γιατί η διάγνωσή τους έγινε νωρίτερα, και όχι λόγω βελτίωσης/παράτασης της τελικής έκβασης.
- Εμφανίζεται τόσο σε πειραματικές όσο και σε μη πειραματικές μελέτες.
- Συστηματικό σφάλμα πληροφορίας
- Λύσεις
 - Συνυπολόγισε τον επιπρόσθετο χρόνο με βάση πληροφορίες από τη φυσική ιστορία της νόσου.
 - Συνέκρινε τη θνησιμότητα (ανά έτη παρατήρησης) στις ομάδες διαλογής και μη διαλογής αντί για την 5-ετή επιβίωση.

Λόγοι θνησιμοτήτων ανά έτη παρατήρησης

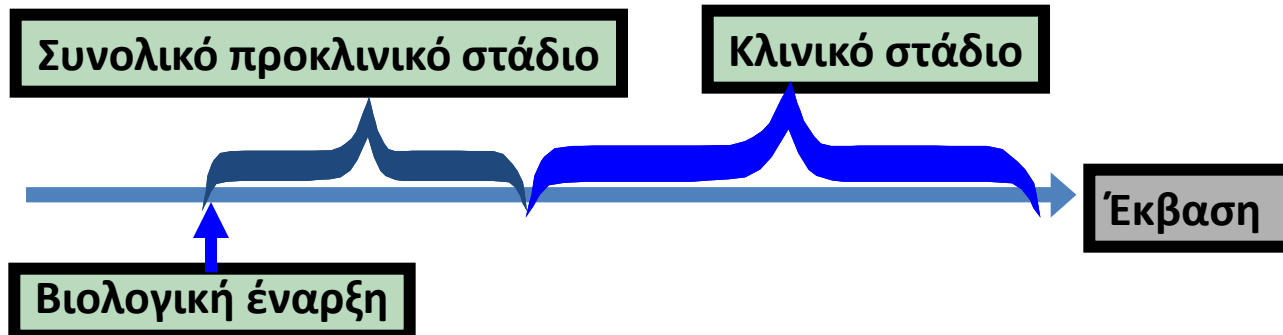


Συστηματικό σφάλμα διάρκειας

Αργότερη εξέλιξη



Γρηγορότερη εξέλιξη



Φυσική ιστορία της νόσου

Διαλογή Διαλογή Διαλογή Διαλογή Διαλογή

Άτομο

1

Αργή εξέλιξη

2

Αργή εξέλιξη

3

Μέτριας ταχύτητας εξέλιξη

4

Μέτριας ταχύτητας εξέλιξη

5

Γρήγορη εξέλιξη



Υγεία

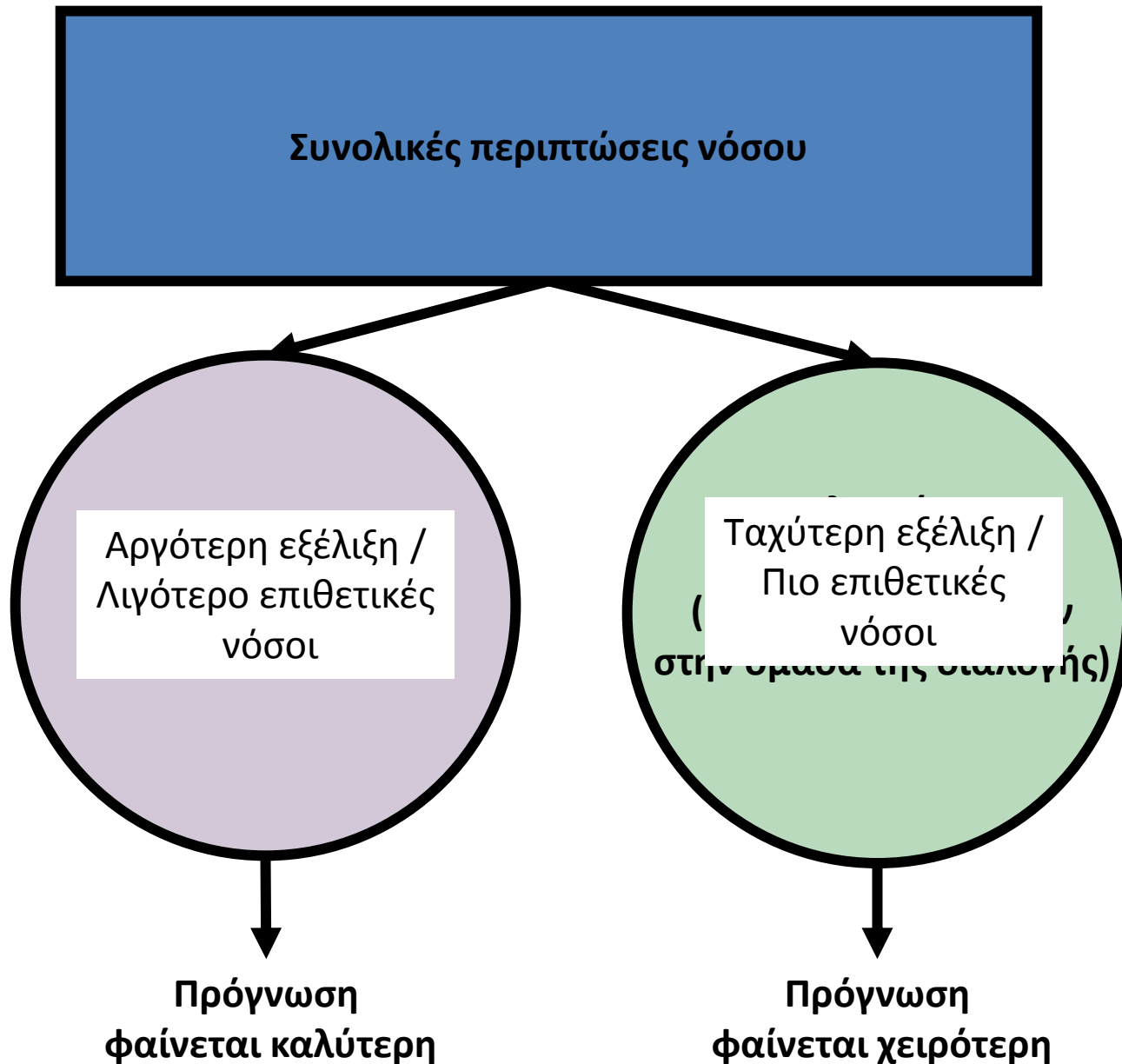


Προκλινικό στάδιο



Κλινικό στάδιο

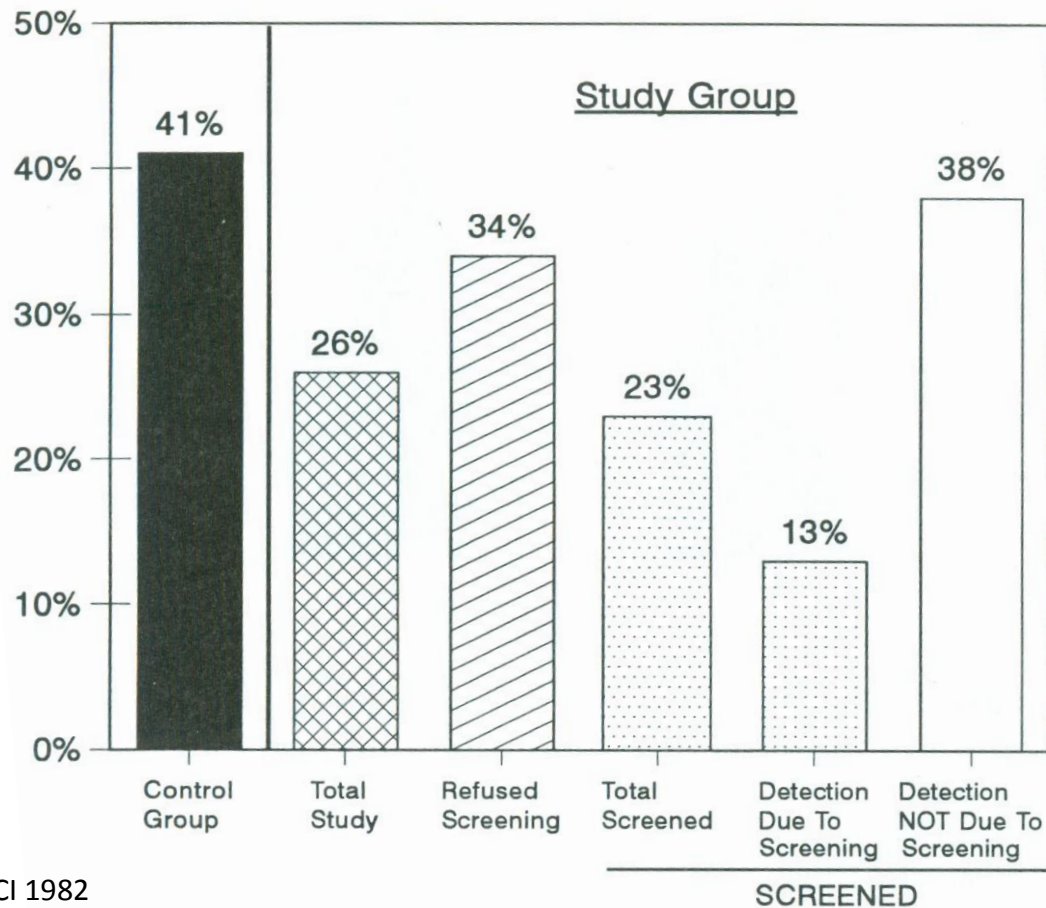
Συστηματικό σφάλμα διάρκειας



Συστηματικό σφάλμα διάρκειας

- Πιο πιθανή η διαλογή περιπτώσεων νόσου με μακρύτερο προκλινικό στάδιο.
- Οι περιπτώσεις νόσου με το μακρύ προκλινικό στάδιο είναι πιθανότερο να έχουν αργότερη εξέλιξη, οπότε καλύτερη πρόγνωση.
- Η διαλογή θα εμφανιστεί πιο αποτελεσματική από ότι στην πραγματικότητα, εάν συγκρίνεται η 5-ετής επιβίωση.
- Συστηματικό σφάλμα επιλογής
- Λύση: Συνέκρινε θνησιμότητες και δώσε προσοχή στις περιπτώσεις νόσου που ανακαλύφθηκαν μέσω συμπτωμάτων, αλλά ήταν στην ομάδα της διαλογής (interval cases). Η λύση αυτού του σφάλματος είναι ευκολότερη σε πειραματικές μελέτες που δεν έχουν άλλα συστηματικά σφάλματα.

Συστηματικό σφάλμα διάρκειας



Shapiro S, et al. JNCI 1982

Συστηματικό σφάλμα υπερ-διάγνωσης

- Η διαλογή προϋποθέτει ότι:
 - Όλες ή οι περισσότερες περιπτώσεις νόσου περνούν πρώτα από ένα μετρήσιμο προκλινικό στάδιο.
 - Εν απουσία θεραπείας, όλες ή οι περισσότερες περιπτώσεις του προκλινικού σταδίου εξελίσσονται σε κλινικό στάδιο.
- Τι θα συμβεί εάν μόνο ένα μέρος των προκλινικών περιπτώσεων εξελιχθεί;
- Συστηματικό σφάλμα πληροφορίας
- Λύση: συνέκρινε θνησιμότητες

Συστηματικό σφάλμα υπερ-διάγνωσης

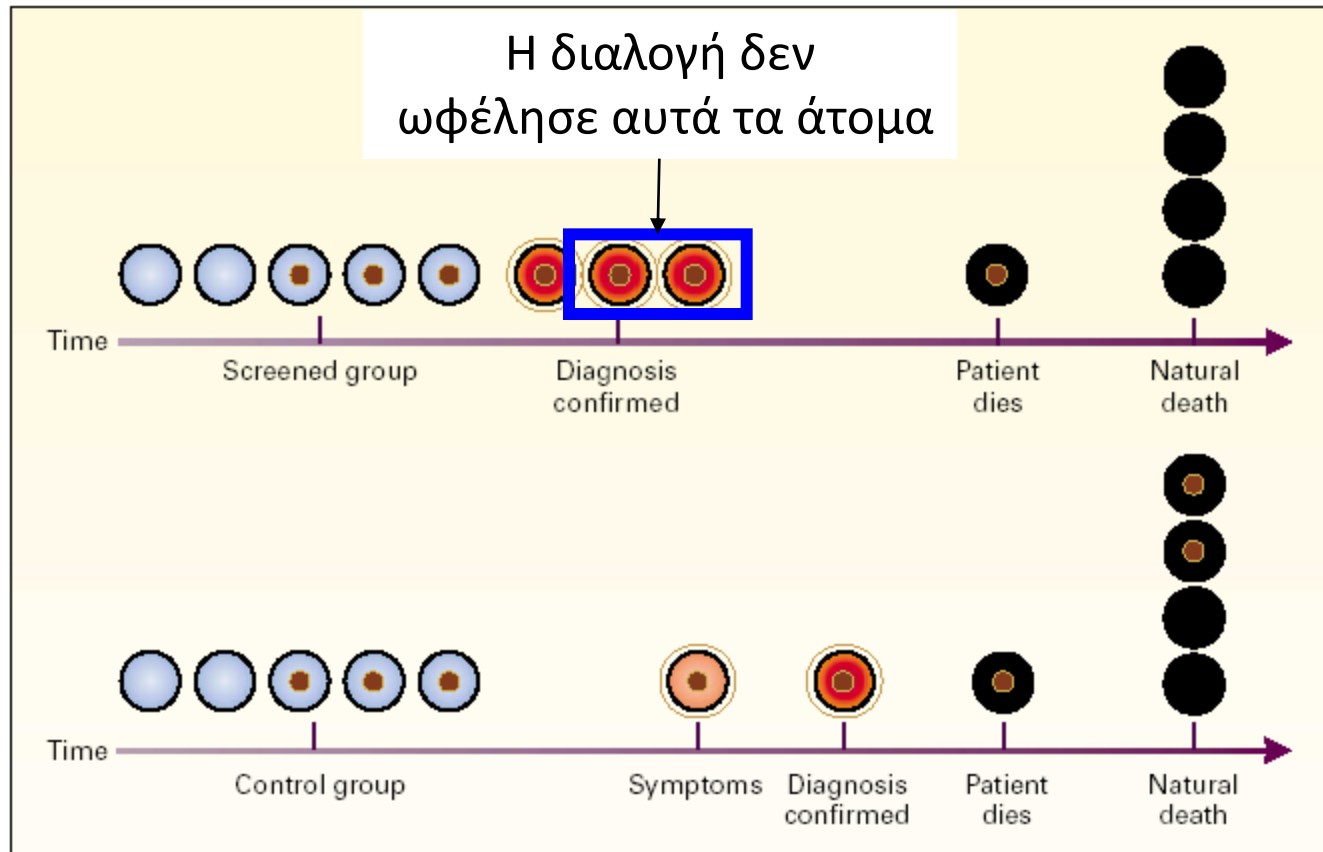
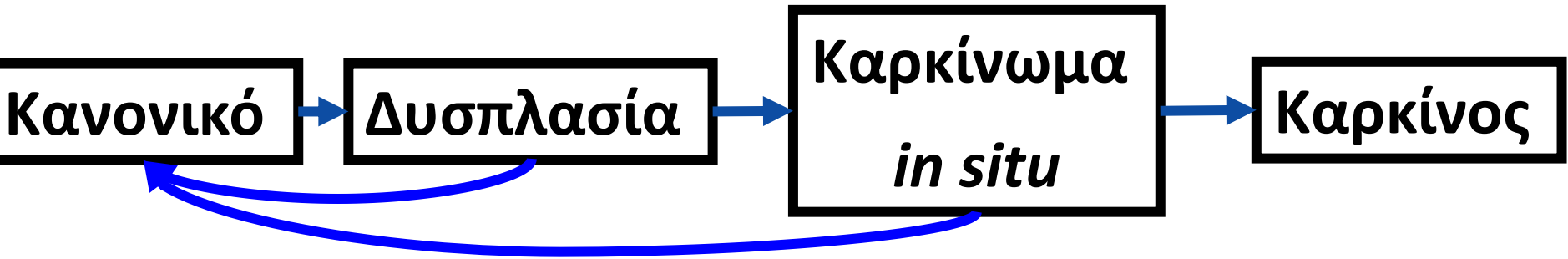


Figure 3. Overdiagnosis Bias.

Overdiagnosis bias is an extreme form of length-time bias. The detection of very indolent tumors in the screened group produces apparent increases in the number of cases of lung cancer (three in the screened group in the figure and one in the control group) and in survival (two of three patients in the screened group were treated and died of natural causes, without evidence of disease [66 percent survival], and the one patient in the control group did not survive [0 percent survival]), with no effect on mortality (one death from lung cancer in each group). Two patients in the control group died with undiagnosed lung cancer that did not affect their natural life span.

Συστηματικό σφάλμα υπερ-διάγνωσης παράδειγμα: καρκίνος τραχήλου μήτρας

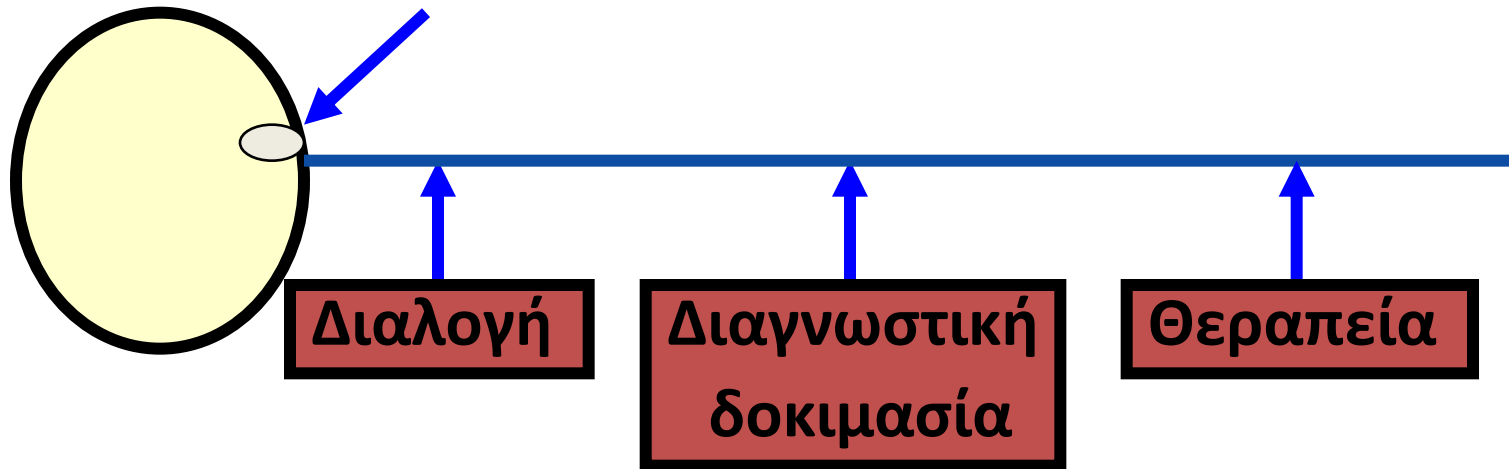


Παλινδρόμηση περιπτώσεων σε πρότερα στάδια

Παλινδρόμηση: καρκίνος τραχήλου μήτρας

Δυσπλασία /

In situ



Δυσπλασία /

In situ

Παλινδρόμηση



Υπερ-διάγνωση: Καρκίνος προστάτη

