



## Aggiornamento del documento di consenso sullo screening del cancro della prostata

Documento elaborato dal Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Nazionale Screening sullo screening per il carcinoma prostatico<sup>1</sup> e sottoscritto da:

<b>AIE</b>	Associazione Italiana di Epidemiologia
<b>AIMN</b>	Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare
<b>AIOM</b>	Associazione Italiana di Oncologia Medica
<b>AIRO</b>	Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica
<b>CSerMEG</b>	Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale
<b>GISCI</b>	Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma
<b>GISCoR</b>	Gruppo Italiano Screening Colorettales
<b>GISMa</b>	Gruppo Italiano Screening mammografico
<b>SIBioC</b>	Società Italiana di Biochimica clinica e Biologia Molecolare clinica
<b>SIMG</b>	Società Italiana di Medicina Generale
<b>SISMEC</b>	Società italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica,
<b>SIUD</b>	Società Italiana di Urodinamica
<b>SIUrO</b>	Società Italiana di Urologia Oncologica
<b>Zadig</b>	Agenzia di comunicazione, informazione e formazione in ambito scientifico

Novembre 2010

<sup>1</sup> A. Barca\*; L. Bisanti ASL Milano; P. Bruzzi Istituto Scientifico Tumori (IST), Genova; L. Bucchi Registro Tumori della Romagna IRST, Forlì; S. Ciatto\*\*; C. Cogo\*\*\*; C. Cuzzoni\*\*, F. Falcini Registro Tumori della Romagna IRST, Forlì; A. Federici Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie, Roma; A. C. Finarelli\*\*\*\*; L. Giordano\*\*\*\*\*; P. Giorgi Rossi\*; G. Randi ASL Milano; G. Grazzini\*\*; M. Leoni, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna; P. Mantellini\*\*; C. Naldoni\*\*\*\*; A. Paci\*; M. Petrella ASL 2 Perugia; P. Sassoli De' Bianchi\*\*\*\*; N. Segnan\*\*\*\*\*; A. Seniori Costantini\*\*; C. Senore\*\*\*\*\*; M. Vettorazzi\*\*\*; L. Zanier Agenzia Regionale della Sanità, Friuli Venezia Giulia; M. Zappa\*\*; M. Zorzi\*\*\*

\*LAZIOSANITÀ – Agenzia di Sanità Pubblica, Roma; \*\* Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica ISPO, Firenze; \*\*\* Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova; \*\*\*\* Regione Emilia-Romagna; \*\*\*\*\* Centro per la Prevenzione Oncologica (CPO) – Regione Piemonte, Torino

## INTRODUZIONE

Il documento che qui presentiamo è il frutto di un gruppo di lavoro dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), che ha coinvolto un vasto numero di Società Scientifiche potenzialmente interessate all'argomento. La scrittura del documento e la successiva discussione sono iniziati nell'Aprile 2009, e sono continuati in momenti pubblici di discussione e nell'apposito spazio dibattiti del sito dell'ONS.

Successivamente a tutto ciò, il 1° luglio 2010 sono usciti su The Lancet Oncology i risultati del trial di Göteborg, uno dei centri partecipanti allo studio ERSPC. Tali risultati impongono un momento di ulteriore riflessione. Essi dimostrano, infatti, una riduzione di mortalità del 44%, che sale al 56% dopo aggiustamento per non compliance. Nel suo complesso, quindi, una riduzione di mortalità molto più ampia di quella riportata da ERSPC. I casi sovradiagnosticati, cioè i casi che devono essere trattati per una vita salvata, sono stimati essere 12 per gli invitati e 15 per gli screenati. Questi risultati sono dovuti sostanzialmente al fatto che il trial di Göteborg ha un follow up più lungo della media dei Centri partecipanti a ERSPC: infatti è iniziato due anni prima, e ha due anni in più di follow up. Occorre anche sottolineare che la riduzione della mortalità risulta ancora più alta, quasi del 75%, per gli uomini arruolati fra i 50 e i 60 anni. Dopo tale età, invece, l'impatto sulla mortalità è minore, e aumenta di conseguenza il numero di casi sovradiagnosticati.

In conclusione, non ci pare che i risultati del trial di Göteborg debbano cambiare l'impostazione generale di questo documento: lo screening non è raccomandabile, visto il rapporto ancora esistente fra sovradiagnosi e vite salvate. Ma se anche prima esisteva uno spazio per scelte individuali adeguatamente informate, ora questo spazio si rafforza ulteriormente. Dunque, la questione dell'informazione diventa ancora più sostanziale. D'altra parte, emerge sempre più come negativo il fatto di eseguire il test in età avanzata: nel nostro documento parliamo dei 70 anni come limite di età sopra il quale il dosaggio del PSA va attivamente sconsigliato; probabilmente, ora, tale limite potrebbe essere ridotto ulteriormente.

Fra alcuni mesi ERSPC pubblicherà i suoi nuovi dati, con mediamente due anni in più di follow up, e sono state anche programmate analisi specifiche per studiare gli effetti temporali e dell'età all'ingresso. Bisognerà vedere se gli elementi emersi dal trial di Göteborg saranno confermati.

Come Osservatorio Nazionale Screening ci impegniamo ad aggiornare ed eventualmente a ridiscutere il documento nel corso del 2011, una volta che saranno pubblicati i risultati complessivi del trial ERSPC. Nel frattempo riportiamo nello spazio dibattiti del sito ONS tutte le valutazioni e commenti che le società scientifiche (sia che abbiano sottoscritto il documento sia che non l'abbiano fatto ) ci hanno fatto pervenire.

Marco Zappa  
Direttore dell'Osservatorio Nazionale Screening

Novembre 2010

## 1. PERCHÉ QUESTO DOCUMENTO

Nel marzo 2009 sono stati pubblicati i primi due studi randomizzati sull'efficacia dello screening con PSA. Una riduzione statisticamente significativa di mortalità del 20% ( $P=0.04$ ) è stata osservata nello studio condotto in Europa (ERSPC)<sup>1</sup>, ma non in quello condotto negli Stati Uniti (PLCO)<sup>2</sup>, gravato da importanti limiti metodologici.

Questi dati sono sufficienti per chiarire i risultati contraddittori dei numerosi studi osservazionali pubblicati negli anni precedenti? La dimostrazione che lo screening con PSA riduce la mortalità è sufficiente per raccomandarne l'uso come pratica individuale o come programma di sanità pubblica?

Riteniamo di no. Entrambi gli studi, infatti, hanno confermato l'esistenza di una importante sovradiagnosi, e quindi di un elevato sovratrattamento: lo studio ERSPC ha stimato che vengano sovradiagnosticati 48 casi per una vita salvata. Per giustificare l'uso di un test preventivo è necessario che esso induca più benefici che danni. Per capire se questo è il caso dello screening con PSA occorrerà attendere i risultati degli studi sulla qualità della vita dei soggetti trattati e quelli del follow-up di ERSPC e PLCO.

Un gruppo di professionisti degli screening coordinato dall'Osservatorio Nazionale Screening, ha scritto questo documento con lo scopo di discuterlo con le Società Scientifiche e le Associazioni interessate nel corso dell'estate 2009. Il fine è quello di rivedere e aggiornare le indicazioni emerse dalla prima Conferenza di Consenso del 2003<sup>3</sup>.

## 2. QUELLO CHE ERA NOTO FINORA

### 2.1 Incidenza e mortalità

In Italia il cancro della prostata (CP) è la prima forma di neoplasia maschile, con più di 40.000 nuovi casi all'anno, il 18,5% del totale dei tumori. È anche la terza neoplasia per mortalità, con 7.460 decessi nel 2006<sup>4</sup>. Meno di 3 uomini ogni 100 (2,8) muoiono di questa malattia in Italia entro gli 85 anni e l'età mediana di morte è di circa 80 anni (80,3).

Oggi non è semplice capire l'andamento dell'incidenza e della mortalità del CP. Infatti da quando, più di 20 anni fa, è stato introdotto il test dell'antigene prostatico specifico (PSA), è iniziato un sovvertimento dell'epidemiologia di questa malattia che è ancora in corso.

In **Italia**, l'incidenza è più che raddoppiata in dieci anni, ma dal 2003 l'aumento non è più statisticamente significativo. La mortalità è diminuita del 13% dal 1994 al 2002<sup>5</sup>. I tassi di incidenza variano considerevolmente per area geografica, con valori più bassi nel Meridione, dove lo screening con PSA è meno diffuso. Nel box 1 vengono presentati alcuni dati sulla diffusione del PSA in nel nostro paese.

Quanto abbiamo descritto ricalca, anche se in maniera molto più graduale, quello che si era verificato negli **Stati Uniti** negli anni '90: l'incidenza era quasi raddoppiata in 3-4 anni, raggiungendo il picco nel 1993. Poi però era rapidamente diminuita fino ad attestarsi su valori comunque più elevati rispetto a quelli attesi in base all'andamento dei 30 anni precedenti<sup>6</sup>.

Questo fenomeno si spiega essenzialmente con l'uso del PSA in forma di screening individuale (box 2): dal 1988, infatti, la diffusione del test aveva portato alla diagnosi anticipata di un grande numero di carcinomi asintomatici. La mortalità, in crescita fino 1993-94, è poi diminuita del 37% in circa 10 anni<sup>6</sup>.

Non ci sono dubbi sul ruolo del PSA nell'aumento dell'incidenza, ma **la domanda che emerge da questi dati epidemiologici è se e quanto l'uso del PSA ha contribuito al declino della mortalità**<sup>7</sup>. Infatti, mentre calava negli Stati Uniti, la mortalità stava calando anche in paesi in cui

l'incidenza continuava a salire e in cui c'era un uso relativamente basso del PSA, come il Regno Unito<sup>8</sup>. Inoltre, negli stessi USA, si registrava una riduzione di mortalità sostanzialmente uguale nel Connecticut e a Seattle, dove vi era un tasso di PSA cinque volte superiore, e tassi di biopsia, di prostatectomia radicale e di radioterapia più elevati<sup>9</sup>.

Negli stessi anni, si verificavano cambiamenti significativi nelle terapie, ma anche il ruolo di queste nella diminuzione di mortalità non era chiaro.

Fino alla pubblicazione di ERSPC e PLCO, potevamo rispondere alla domanda di cui sopra solo con i risultati di studi osservazionali: questi ci dicevano che era plausibile che l'uso del PSA avesse contribuito a ridurre la mortalità, ma non erano in grado di dirci quanto. I trials randomizzati, confrontando due popolazioni idealmente simili, potevano rispondere più appropriatamente a questo quesito (box 3).

## 2.2 Fattori di rischio

Si possono identificare individui a rischio aumentato di ammalarsi di CP? E' proponibile, eventualmente, consigliare lo screening con PSA solo a questi soggetti?

Il CP aumenta con l'**età**; è molto raro sotto i 50 anni, oltre questa età l'incidenza aumenta esponenzialmente. Inoltre, il CP è più frequente nelle persone di **etnia africana**. Sono stati studiati numerosi altri fattori di rischio, molti dei quali influenzano il quadro ormonale, come la dieta e l'obesità. Essi non sono associati, né singolarmente né aggregati, a un rischio sufficientemente elevato da predire in modo soddisfacente chi si ammalerà e chi no. Infatti **il CP ha un'elevata prevalenza anche nei soggetti senza questi fattori di rischio**.

Se è vero che gli studi epidemiologici riscontrano un rischio aumentato in presenza di familiarità, tale rischio è in genere molto sopravvalutato. Si ritiene che solo il 5-10 % dei casi abbia una componente ereditaria/familiare<sup>10-11</sup>. Il rischio è proporzionale al grado di parentela, alla precocità della malattia e al numero di parenti affetti. Bisogna però considerare che le famiglie, oltre a un'eventuale predisposizione genetica, tendono a condividere anche i comportamenti, come quelli alimentari.

Peraltro, non ci sono evidenze che indichino una maggiore aggressività dei casi con componente familiare. Tuttavia, pur senza evidenza di efficacia né una stima dei possibili effetti collaterali, a queste persone viene in genere consigliato lo screening.

## 2.3 Controllo del cancro della prostata

Al momento non è possibile ridurre l'incidenza del carcinoma della prostata attraverso una prevenzione primaria efficace, e neppure i trials di chemioprevenzione hanno dato risultati soddisfacenti<sup>12</sup>. Pertanto la diagnosi precoce potrebbe rappresentare, assieme alla terapia, il mezzo fondamentale per incidere sulla storia naturale della malattia.

Il test di screening che appare più appropriato, per costi, convenienza e accuratezza diagnostica, è il PSA, un esame semplice e poco costoso, anche se non privo di limiti. Infatti il 20 % degli uomini con CP ha un PSA normale. Inoltre il PSA può elevarsi non solo in caso di neoplasia, ma anche in presenza di processi infiammatori e di ipertrofia prostatica, o dopo una esplorazione rettale, rapporti sessuali o assunzione di alcuni farmaci. I livelli di PSA hanno anche un'ampia variabilità biologica e un andamento ciclico stagionale. A parità di valore soglia, la proporzione di positivi aumenta con l'età.

**Non ci sono valori di PSA al di sotto dei quali si possa ritenere con certezza che non ci sia rischio di CP.** E non esiste un valore soglia del PSA che abbia simultaneamente un'alta sensibilità (>50%) ed un'alta specificità (>80%) per lo screening del CP<sup>13</sup>. Un valore di 4 ng/ml è stato frequentemente utilizzato negli screening come cut-off per l'esecuzione di una biopsia. Nel trial ERSPC, però, si osserva che per un range di PSA tra 4 e 10 ng/ml il valore predittivo positivo è

pari al 26%. Cioè con la biopsia si individua un CP ogni quattro soggetti positivi al test, un valore buono rispetto ad altri test di screening: ad esempio, nello screening mammografico il valore predittivo positivo è inferiore al 20%.

Per migliorare la validità del PSA nell'individuare carcinomi localizzati, sono stati sviluppati altri metodi di misurazione: PSA libero, rapporto tra PSA libero e PSA totale, PSA density, PSA density nella zona di transizione, PSA età specifico, PSA velocità. I risultati degli studi finora disponibili sono contraddittori, e nessuno di questi test o algoritmi si è dimostrato nel complesso nettamente migliore del PSA totale .

Con tutti i suoi limiti il PSA rimane, al momento, il test più adatto per lo screening del CP. **Ma avere a disposizione un test giudicato sufficientemente valido, poco costoso e accettabile può bastare per iniziare uno screening di popolazione?** No, avere il test *adatto* è un fattore necessario ma non sufficiente. Nel box 2 descriviamo gli elementi principali dello screening organizzato. Nelle prossime sezioni approfondiamo il più spinoso di questi, cioè la sovradiagnosi.

## 2.4 Anticipazione diagnostica e sovradiagnosi

Nella grande maggioranza dei casi, quello della prostata è un tumore a lento sviluppo. La prima conseguenza è che c'è una elevata possibilità di diagnosticarlo con molto anticipo. Nello screening con PSA questo anticipo è stimato in oltre 10 anni (range 11.6-14.1 anni)<sup>14</sup>. La diversità fra le stime è dovuta al fatto che l'anticipo diagnostico è legato all'età, alla frequenza e alla soglia di positività del PSA, e alla tecnica della biopsia. La seconda conseguenza del lento sviluppo del CP è che c'è anche un'elevata possibilità di non diagnosticarlo mai: infatti, studi autoptici di popolazione hanno documentato la prevalenza di casi latenti, del tutto asintomatici<sup>15</sup>. Si stima che essi siano più del 30% oltre i 50 anni di età, cioè molto più numerosi di quelli a presentazione clinica. Con lo screening una parte di questi casi latenti verrebbero identificati. Ma sarebbero casi *sovradiagnosticati*, in persone che, senza lo screening, non avrebbero mai saputo di avere un tumore, e che sarebbero morte per altre cause: morte con il CP non a causa del CP.

Va sottolineato che le sovradiagnosi non sono diagnosi errate, e non vanno neppure confuse con i risultati falsi positivi del PSA. Il problema è che, pur essendo diagnosi corrette, esse non sono distinguibili dalle diagnosi dei tumori che sarebbero apparsi nel corso della vita. Non sono dunque diagnosi certamente utili, dal momento che il trattamento non modificherà favorevolmente la storia della malattia. In quanto sovra diagnosticati, questi soggetti non moriranno per CP. Ma in realtà non si tratta di guarigione in quanto, senza quella diagnosi, essi non si sarebbero neanche ammalati.

Un altro punto da sottolineare è che la sovradiagnosi non è dimostrabile sul singolo individuo, ma solo con metodi statistici a livello di gruppi numerosi di persone.

Nello screening con PSA la stima della sovradiagnosi varia, a seconda della definizione utilizzata, dal 25% all'80%<sup>16</sup>. Essa è molto più frequente nelle persone anziane, sia per la maggiore presenza di tumori latenti, sia per la crescente importanza della mortalità per altre cause.

Va anche detto che una certa quota di sovradiagnosi è inevitabile in ogni screening. Nello screening con PSA la sovradiagnosi preoccupa perché è particolarmente elevata, ma ancor più per le conseguenze che ha nelle persone trattate.

## 2.5 Sovradiagnosi e sovratrattamento

La sovradiagnosi del CP si lega, inevitabilmente, al suo sovratrattamento. Infatti, non essendo in genere possibile distinguere i tumori sovradiagnosticati dagli altri, a tutti i tumori trovati allo screening andrebbe proposto il trattamento. Questo, come vedremo, è spesso accompagnato da complicanze con un forte impatto sulla qualità di vita. Vanno anche menzionati i costi personali ed economici dei ripetuti controlli nei pazienti neoplastici. Non per ultima andrebbe ricordata *l'inutile*

consapevolezza di essere ammalato di cancro, grave effetto negativo per chi non ne trae vantaggio.

## 2.6 Complicanze del trattamento

Le possibilità terapeutiche per il carcinoma prostatico sono fondamentalmente:

- la prostatectomia radicale
- la radioterapia esterna o intraprostatica (brachiterapia)
- l'ormonoterapia (deprivazione androgenica).

A queste va aggiunta anche la sorveglianza attiva. Per sorveglianza attiva si intende una strategia che mira a selezionare e trattare solo i pazienti con neoplasia aggressiva, e sottoporre contemporaneamente gli altri soggetti (quelli con neoplasia potenzialmente non aggressiva) a un controllo ravvicinato e intensivo. Al momento attuale questa strategia potrebbe interessare non più del 30% dei tumori trovati allo screening.

Dai dati del braccio italiano di ERSPC sappiamo che non è diffusa in Italia<sup>17</sup>, anche se è già praticata in altri paesi<sup>18,19</sup>.

Di interesse per il contesto della diagnosi precoce sono la prostatectomia e la radioterapia. L'ormonoterapia (deprivazione androgenica), è usata specialmente in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, oppure in pazienti di età avanzata. L'ormonoterapia può causare numerosi effetti collaterali e un peggioramento della qualità di vita; sembra inoltre associata a un maggior rischio di diabete e malattie coronariche<sup>20</sup>.

### Prostatectomia

Le complicanze severe e il rischio di mortalità intra o post-operatoria sono rare. I principali effetti collaterali della prostatectomia radicale sono l'incontinenza urinaria e l'impotenza. Nelle diverse casistiche, a seconda della tecnica chirurgica utilizzata e soprattutto delle definizioni usate per identificarle, i tassi di complicanze variano notevolmente<sup>21,22</sup>. Diversi studi osservazionali hanno analizzato la relazione tra volume di interventi eseguiti da una struttura o dal singolo chirurgo ed esiti, e hanno riscontrato un rischio di complicanze inferiore nei centri e per i chirurghi con un maggior volume di interventi<sup>23</sup>.

Gli approcci alla prostatectomia radicale sono laparotomico, laparoscopico e laparoscopico robot-assistito. In generale si può affermare che, rispetto alla chirurgia laparotomica, quella laparoscopica comporta una riduzione nelle trasfusioni e un più rapido ritorno alla vita attiva. Invece una riduzione significativa dei tempi di recupero funzionale, sia per l'incontinenza che l'impotenza, deve ancora essere comprovata da un follow-up maggiore su casistiche più ampie<sup>24</sup>.

La tabella 1 descrive le complicanze della prostatectomia elencate nelle Linee guida della Società Europea di Urologia<sup>25</sup>. Fra tali complicanze non è riportata la mortalità perioperatoria. Come si può vedere, esistono ampi margini di variabilità nella stima delle complicanze. Questa variabilità in parte dipende dalla qualità ed esperienza dei centri dove vengono eseguiti gli interventi.

### Radioterapia

Le complicanze della radioterapia nelle diverse casistiche variano in rapporto alla tecnica impiegata ed alla dose erogata. Anche la radioterapia può essere seguita da incontinenza e impotenza, ma in misura significativamente minore rispetto alla chirurgia radicale. Invece sono più frequenti le complicanze rettali e anali, come dolore, urgenza alla defecazione e perdite funzionali<sup>22</sup>.

Qualsiasi sia l'opzione considerata, rimane il fatto che, per ora, **il trattamento del CP implica una quota rilevante di complicazioni pesanti per la qualità della vita**. Gli studi ancora in corso nei trial ERSPC e PLCO non sono necessari per affermare questo, semmai daranno delle stime più affidabili perché riferite a popolazioni non selezionate.

### 3. COSA AGGIUNGONO ERSPC E PLCO A QUELLO CHE ERA NOTO FINORA?

Nel marzo 2009 sono stati pubblicati i risultati *ad interim* di efficacia dei primi due trial, uno condotto in Europa (ERSPC)<sup>1</sup> e l'altro negli Stati Uniti (PLCO)<sup>2</sup>. Questi risultati erano molto attesi perché, si pensava, avrebbero chiarito le controversie generate dai risultati contraddittori dei precedenti studi osservazionali. Questi studi ci dicevano che era plausibile che l'uso del PSA contribuisse a ridurre la mortalità, ma non erano in grado di dirci quanto. Inoltre essi avevano chiaramente posto la questione degli svantaggi dello screening del CP: sovra diagnosi, sovratrattamento e complicanze dei trattamenti. Ma non erano in grado di quantificarli.

#### **Il trial europeo ERSPC**

E' cominciato agli inizi degli anni '90 in sette paesi europei. Vi hanno partecipato circa 162.000 uomini tra i 55 e i 69 anni. In media i soggetti sono stati invitati ogni 4 anni allo screening con PSA, in genere con una soglia di positività di 3 ng/ml. Dopo un follow-up medio di 9 anni, è stata osservata una riduzione della mortalità statisticamente significativa pari al 20% negli invitati rispetto ai non invitati ( $p=0.04$ ). La riduzione della mortalità sale al 27% confrontando gli esaminati e i non esaminati. La sovradiagnosi stimata è stata dell'ordine del 50%. **Sulla base dei risultati dello studio si calcola che per una vita salvata dallo screening è necessario** sottoporre a screening con PSA più di 1400 uomini, e diagnosticare e quindi trattare 48 CP aggiuntivi.

#### **Il trial americano PLCO**

E' cominciato nel 1993, coinvolgendo 10 centri degli Stati Uniti. Vi hanno partecipato circa 77.000 uomini tra i 55 e i 74 anni. Il gruppo di intervento era invitato allo screening annuale con PSA (soglia 4 ng/ml) per 6 anni, associato all'esplorazione rettale per quattro anni. Dopo un follow-up medio di 11 anni non è stata osservata una differenza di mortalità statisticamente significativa per CP. PLCO, però, ha dimostrato di avere un disegno inadatto al contesto in cui si è svolto lo studio, per vari motivi (box 4), il principale dei quali è che paragonava due gruppi poco diversi.

Fino a che punto i trial ci aiutano a rispondere alle domande che ci siamo posti nella prima parte di questo documento?

#### **Lo screening con il PSA riduce la mortalità? E se sì quanto?**

- ERSPC ha stimato una riduzione di mortalità attorno al 20% con nove anni di follow-up
- Sia ERSPC che PLCO prevedono di continuare a studiare l'impatto dello screening sulla mortalità fino a 13 anni di follow-up
- L'efficacia dimostrata da ERSPC non viene smentita dall'assenza di effetto di PLCO, per i motivi che approfondiamo in box 4.

#### **Lo screening con il PSA comporta una sovra diagnosi? E se sì quanto?**

- ERSPC ha confermato l'esistenza di una importante sovradiagnosi, circa del 50% e, quindi, di un importante sovra trattamento.
- Nel PLCO la stima della sovradiagnosi è minore, ma lo studio è comunque poco informativo su questo punto, dal momento che i due gruppi non erano sufficientemente diversi.

#### **Avere a disposizione un test valido, poco costoso e accettabile che riduce la mortalità, è sufficiente per raccomandarne l'uso come pratica individuale o come programma di sanità pubblica?**

- La dimostrazione di ERSPC che lo screening con PSA riduce la mortalità non è sufficiente per chiarire le controversie precedenti e per raccomandarne l'uso individuale o come screening di popolazione.
- L'altra domanda chiave, infatti, è se l'uso di un test preventivo induca più benefici che danni. Il modesto effetto sulla mortalità almeno durante i primi nove anni di follow-up dello studio ERSPC, l'entità della sovradiagnosi e del sovratrattamento (48 casi diagnosticati e trattati inutilmente contro una vita salvata), suggeriscono che i danni possano essere molto più

importanti dei benefici.

### **Quando potremo decidere se vale la pena di raccomandare un uso esteso del PSA?**

- Forse una risposta *definitiva* sull'efficacia del PSA come test preventivo si avrà quando sarà possibile paragonare il beneficio di una vita salvata con il danno dovuto alla diagnosi e al trattamento, per molti soggetti in realtà del tutto sani.
- Per questi motivi sia ERSPC che PLCO stanno studiando l'impatto della diagnosi e dei trattamenti sulla qualità di vita nei pazienti dei due gruppi.
- Si attendono anche i risultati di almeno due altri trials importanti<sup>26</sup>.
- Gli studi futuri dovranno concentrarsi su come riuscire a differenziare i CP in base alla loro aggressività diagnostica ( identificazione di marker di aggressività) e su come ridurre le conseguenze negative del trattamento

## 4. CONCLUSIONI

In base a quanto descritto nelle sezioni precedenti, noi, un gruppo di professionisti degli screening coordinato dall'Osservatorio Nazionale Screening, abbiamo raggiunto alcune conclusioni. Le elenchiamo di seguito, per poterle discutere con le Società e le Associazioni interessate.

### 4.1 Screening di popolazione

Nonostante la recente evidenza di efficacia, la scelta di organizzare programmi di screening di popolazione è sconsigliata per il rapporto che, allo stato attuale delle conoscenze, esiste tra benefici ed effetti negativi. Questi ultimi infatti sono eccezionalmente elevati sul piano della sovradiagnosi e del sovratrattamento.

### 4.2 Uso del PSA nei singoli individui

- Nonostante la recente evidenza di efficacia, l'uso individuale del PSA come test preventivo non è raccomandato per il rapporto che, allo stato attuale delle conoscenze, esiste tra benefici ed effetti negativi. Questi ultimi infatti sono eccezionalmente elevati sul piano della sovradiagnosi e del sovratrattamento.
- In Italia, però, il PSA è sempre più diffuso: dovrebbero essere istituite misure per regolamentare e orientare l'uso spontaneo del test.

### **Il dovere di informare**

L'uso del PSA comporta particolari difficoltà comunicative:

- perché si parla di concetti complessi come sovradiagnosi, sovratrattamento, diverse alternative per il trattamento, e loro possibili effetti collaterali
- perché se ne parla troppo, e in maniera discordante, non solo da parte dei media ma anche della comunità scientifica, delle istituzioni sanitarie e delle associazioni<sup>27-30</sup>.

Questo comporta una forte pressione per un uso indiscriminato del PSA, e quindi una crescente e comprensibile domanda da parte di uomini preoccupati della malattia, con cui fare i conti. L'ideale sarebbe *non potere* prescrivere il test, se non a determinate condizioni. Ma il proibizionismo, in Italia, raramente si dimostra efficace. Il punto cruciale è che occorre fornire informazioni chiare ed equilibrate sui pro (oggi meglio definibili), e i contro (oggi meglio quantificabili) di un test positivo, del follow-up e dell'eventuale trattamento. Questo dovrebbe accadere **sempre**, qualsiasi sia il motivo che ha portato a eseguire il test. Un consenso scritto è fortemente raccomandabile, anche se di per se stesso non garantisce il fatto che ci sia stata una reale informazione.

*Il dovere di informare* dovrebbe quindi essere irrinunciabile in ognuna delle situazioni che elenchiamo di seguito. A questo proposito un esempio di buona pratica è quello proposto dallo

screening nazionale del Regno Unito<sup>8</sup>.

### **In caso di sospetto clinico**

Il PSA resta un presidio utilizzabile, in occasione di consultazione medica, per la diagnosi differenziale del carcinoma prostatico, quando esista un fondato sospetto clinico di tale patologia.

### **In assenza di sintomi**

#### *Evitare campagne promozionali*

Data l'esistenza di una importante sovradiagnosi e quindi di un elevato sovratrattamento, dovrebbero essere evitate campagne informative nazionali o locali a favore di una generica "prevenzione" del tumore della prostata<sup>27-30</sup>. Allo stato attuale delle conoscenze, infatti, l'uso del PSA non può essere una raccomandazione "di massa", ma il risultato di una approfondita comunicazione tra medico e paziente.

#### *Togliere il PSA da ogni routine*

Data l'esistenza di una importante sovradiagnosi e quindi di un elevato sovratrattamento, il dosaggio del PSA non dovrebbe essere inserito nei controlli ematologici di routine senza prima aver discusso col paziente rischi e benefici di tale indagine in assenza di un sospetto diagnostico.

#### *Richiesta del singolo*

L'uso del PSA deve mantenere sempre le caratteristiche di prudenza, e garantire che siano fornite all'interessato informazioni sui rischi e benefici di tale indagine in assenza di un sospetto diagnostico

#### *Anziani*

Nelle persone sopra i 70 anni il dosaggio del PSA è sconsigliabile. Infatti, con un'anticipazione diagnostica media di oltre 10 anni, anche i teorici benefici sono scarsamente perseguibili vista la ridotta aspettativa di vita del soggetto. Inoltre, alla comparsa clinica di un CP a 75-80 anni c'è una elevata possibilità che non segua la morte per carcinoma, date le ottime possibilità di palliazione con la terapia ormonale. Nello studio ERSPC, le analisi preliminari condotte nel sottogruppo di 70-74 anni (la classe di età più elevata dei partecipanti al trial), non indicano alcun beneficio nella riduzione della mortalità nei 9 anni di follow-up.

#### *Familiarità*

Non ci sono evidenze che indichino una maggiore aggressività dei casi con componente familiare. Inoltre non sappiamo ancora se cercare persone a rischio aumentato significhi identificare più tumori potenzialmente letali oppure aumentare il rischio di sovradiagnosi e di sovra trattamento. Perciò, non è raccomandata una ricerca attiva della malattia in chi ha familiarità.

### **Qualora venga eseguito il test del PSA**

Qualora venga eseguito il test del PSA, occorre assicurare una corretta gestione dei casi con PSA positivo. Questo non sembra succedere in Italia, dove abbiamo un atteggiamento poco aggressivo per l'accertamento dei test positivi (box 1), e siamo invece molto aggressivi per quanto riguarda il trattamento, come sappiamo dalla componente italiana di ERSPC.

## 4.3 Ricerca

E' auspicabile identificare marcatori di prognosi per la selezione dei casi meno aggressivi, per permettere una modulazione degli interventi e dei non interventi, quali la sorveglianza attiva, oggi poco praticata in Italia.

**Tabella 1: Complicanze della prostatectomia radicale<sup>25</sup>**

<b>Complicazioni</b>	<b>Incidenza (%)</b>
• mortalità peri-operatoria	0.0-2.1
• emorragia significativa	1.0-11.5
• lesione rettale	0.0-5.4
• trombosi venosa profonda	0.0-8.3
• embolia polmonare	0.8-7.7
• linfocele	1.0-3.0
• perdita di urine, fistola	0.3-15.4
• lieve incontinenza da stress	4.0-50.0
• severa incontinenza da stress	0.0-15.4
• impotenza	29.0-100.0
• ostruzione del collo vescicale	0.5-14.6
• ostruzione ureterale	0.0-0.7
• stenosi uretrale	2.0-9.0

### Box 1: La diffusione del PSA in Italia

Nonostante le incertezze sull'efficacia della diagnosi precoce del tumore della prostata, l'uso del PSA ha avuto una grande diffusione anche in Italia.

- Una survey riferita agli anni 2000-02 ha mostrato un uso del PSA nel 31% della popolazione maschile di età >18 anni con un significativo trend negativo nord-sud<sup>31</sup>.
- Uno studio più recente ha trovato in Emilia Romagna un tasso biennale di screening del 38% nella classe d'età 55-69<sup>32</sup>. Dei 9.1% soggetti positivi, meno di metà sono stati riferiti a valutazione urologica

In questo ultimo studio emergono due elementi di cattiva pratica medica:

- Il 75% degli esami prostatici con esito positivo non sono seguiti dall'esame di approfondimento necessario, cioè la biopsia prostatica. Probabilmente tale pratica è collegata alla consapevolezza del rischio di sovradiagnosi: di fatto, però, essa vanifica l'eventuale efficacia della diagnosi precoce.
- Una quota consistente di soggetti sopra i 70 anni (41% fra 70 e 79 anni, 35% oltre gli 80 anni) eseguono un PSA ogni due anni a fini preventivi. In tali fasce di età, data la limitata attesa di vita tale esame è sostanzialmente privo di significato in termini di benefici, mentre espone i pazienti ai rischi della diagnosi e del trattamento.

### BOX 2 Screening organizzato e diagnosi precoce individuale

- Lo **screening organizzato** è un intervento di sanità pubblica proposto con un invito personalizzato a una popolazione sana, identificata di solito in base all'età, con precise indicazioni sul test da utilizzare, sulla sua periodicità, sugli approfondimenti diagnostici e sulla terapia dei casi diagnosticati.
- Per proporre uno screening come intervento di popolazione deve innanzitutto esserne provata l'efficacia in termini di riduzione della mortalità, e l'evidenza più accreditata è quella fornita da trial controllati randomizzati (box 3).
- Nello screening, la maggiore frequenza di casi in stadio precoce e l'aumento medio della sopravvivenza sono innanzitutto una conseguenza dell'anticipazione diagnostica. Quindi non vanno considerati *per sé* un segno di efficacia dello screening.
- L'altro aspetto fondamentale da provare è un rapporto favorevole tra i benefici e gli effetti negativi dello screening: fra questi va annoverata la sovradiagnosi e le sue conseguenze.
- La **diagnosi precoce individuale**, detta anche **screening opportunistico**, si basa sulle stesse evidenze riguardanti sia l'efficacia sia gli svantaggi, ma dovrebbe partire da una discussione personale con il medico, che può riguardare eventuali fattori di rischio, e una decisione condivisa.

### **BOX 3: Trials randomizzati**

- I trials randomizzati controllati sono gli studi ai quali viene attribuita la maggiore affidabilità nel definire l'efficacia di un intervento o di un farmaco.
- I soggetti vengono assegnati casualmente (*random*) al gruppo di intervento o al gruppo di controllo: in questo modo si creano due gruppi il più simili possibile. Si eliminano così i possibili bias (distorsioni) di selezione anche per fattori che non sono noti, ma che potrebbero influenzare l'effetto studiato.
- Per mantenere i vantaggi della randomizzazione l'analisi dei risultati deve essere fatta secondo l'assegnazione iniziale, cioè separatamente per il gruppo di intervento, anche se non tutti i soggetti hanno seguito il protocollo, e per il gruppo di controllo, anche se una parte possono aver fatto il trattamento.
- Questa ultima evenienza, detta contaminazione, che evidentemente riduce l'entità dell'effetto misurabile per differenza tra i due gruppi. La contaminazione è particolarmente rilevante per un trial di screening, nel quale non tutte le persone invitate a farlo aderiscono, e una parte degli individui del gruppo di controllo fa lo screening.
- E' possibile anche analizzare l'effetto dell'intervento paragonando solo persone che lo hanno fatto e persone che non l'hanno fatto, ma il risultato ha un'affidabilità minore avendo eliminato la randomizzazione.

### **Box 4: Note sul trial PLCO.**

PLCO, in sostanza, è uno studio che ha paragonato due gruppi poco diversi. La mancata dimostrazione di un effetto dello screening potrebbe essere spiegata da diversi fattori.

- Circa il 40 % dei soggetti sani randomizzati avevano già eseguito almeno un test del PSA, perciò molti tumori che sarebbero stati trovati nello studio erano già stati diagnosticati;
- Nel gruppo di intervento, invece che seguire un protocollo definito di approfondimento per le persone con test positivo, i risultati dei test venivano comunicati ai curanti, che ponevano l'indicazione della biopsia. Ciò ha comportato un tasso di biopsia, dopo test di screening positivo, del 40 % ( 82 % in ERSCP).
- Il gruppo di controllo riceveva le cure standard. Questo, nel contesto USA, ha significato che dal 40 al 50 % dei soggetti ha fatto lo screening con PSA. Questa *contaminazione* (box 2) ha necessariamente diluito l'effetto rilevato dallo studio.
- Nel trial ERSCP, invece, il gruppo di intervento seguiva indicazioni standardizzate per la gestione dei casi positivi e per gli approfondimenti diagnostici. Inoltre la contaminazione è stata notevolmente inferiore.
- Il miglioramento delle terapie potrebbe aver ridotto la mortalità causa specifica in ambedue i gruppi
- Invece è stata esclusa la motivazione di una soglia di PSA troppo alta, poiché i CP che seguono un PSA < 4ng/ml hanno di solito una buona prognosi e quindi non hanno effetto sulla mortalità causa specifica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
2. Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-1319
3. Boccardo F, Ciatto S, Martorana G. Eds. Conferenza nazionale italiana di consenso sullo screening per il carcinoma prostatico – Firenze, 17 maggio 2003. Documento finale di consenso. *E&P* 2003; 27(6):331-2
4. Crocetti E, AIRTUM Working Group. Tumore della prostata: trend di incidenza e mortalità. *Epidemiologia e Prevenzione*, anno 31 (2-3) marzo-giugno 2007
5. Istat - Istituto Nazionale di Statistica [www.istat.it](http://www.istat.it)
6. National Cancer Institute. US National Institutes of Health. SEER Stat Fact Sheets: Prostate <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
7. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al (2008) Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control*. 19(2):175-181.
8. Nhs Cancer Screening Programmes - Prostate Cancer Risk Management <http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html>
9. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Crkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325:740
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection
11. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human Prostate Cancer Risk Factors. *Cancer* 2004; 101: 2371–490.
12. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349 (3): 215-24, 2003.
13. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70.
14. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868-78.
15. Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980;14:29-43
16. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:374-383
17. Ciatto S, comunicazione personale.
18. Barocas DA, Cowan JE, Smith JA Jr, Carroll PR; CaPSURE Investigators. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol*. 2008 Oct;180(4):1217-8.
19. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2007 Dec;52(6):1560-3. Epub 2007 May 25.
20. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448-56.
21. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283:354

22. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-1367.
23. Wilt TJ, Shamliyan TA, Taylor BC, MacDonald R, Kane RL. Association between hospital and surgeon radical prostatectomy volume and patient outcomes: a systematic review. *J Urol* 2008; 180: 820-8.
24. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*. 2009 (A) Jan 25. [Epub ahead of print]
25. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2010  
<http://www.uroweb.org/guidelines/>
26. Micheal J B. Screening for prostate cancer - The controversy that refuses to die. *N ENGL J MED* 2009;360:1351-54.
27. Salute-Pari Opportunità: al via lo spot contro il tumore alla prostata  
<http://www.salute.gov.it/dettaglio/dettaglioNews.jsp?id=1038&tipo=new>
28. World Foundation of Urology - ONLUS (WFU) Italia. Settimana di Prevenzione del Tumore della Prostata. 12/19 marzo 2009. Brochure informativa <http://www.prevenzionetumoreprostata.it/img/WFUpieghevole09.pdf>
29. Il tumore della prostata. Opuscolo n. 3. LILT Lega italiana per la lotta contro i tumori  
[http://www.legatumori.it/images/uploads/LILT\\_-\\_Prostata\\_OK.pdf](http://www.legatumori.it/images/uploads/LILT_-_Prostata_OK.pdf)
30. I 10 obiettivi di Europa Uomo. <http://www.europauomo.it/default.asp>
31. D'Ambrosio G, Samani F, Cancian M, De Mola C. Practice of opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: data from the Health Search database. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Oct;13(5):383-6.
32. Leoni M, Falcini F, Ravaioli A, Foca F, Andalò G, Benini F, Dal Pozzo C, Ricci R, Naldoni C, Bucchi L. Estimating standard performance measures of opportunistic screening for prostate cancer. *Epidemiol Prev*. 2008 Nov-Dec;32(6):285-93.
33. Regione Piemonte - Assessorato Tutela della Salute e Sanità. COR - Commissione Oncologica Regionale. CPO - Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte. Carcinoma della prostata. Linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte33  
[http://www.cpo.it/lineeguida/lg\\_prostata\\_marzo2010.pdf](http://www.cpo.it/lineeguida/lg_prostata_marzo2010.pdf)

## ALLEGATO 1

[“Elenco delle raccomandazioni, con livelli di evidenza, \*grading\* e confronto con le principali linee guida”](#) (pdf 90 kb).

Tratto da: Carcinoma della prostata. Linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte<sup>33</sup>

Nota: l'Allegato cita le linee guida AIOM del 2006 e non l'aggiornamento del 2009 in cui alcune valutazioni sono cambiate.