

XI CONVEGNO

OSSERVATORIO
NAZIONALE
SCREENING

STERI
PALERMO
12 e 13 Dicembre 2012

ccm



ISTITUTO PER LO STUDIO
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

Il documento di indirizzo sullo screening prostatico

Marco Zappa

Domande

- E' utile il trattamento radicale dei tumori localizzati ?
- E' utile la diagnosi precoce dei tumori della Prostata ?
- E' utile l'implementazione di uno screening di popolazione?

Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer

Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J.

- 731 uomini randomizzati a Chirurgia radicale o WW
- 10 anni di follow up medio
- *nel gruppo in studio 79% di aderenza al trattamento chirurgico (85% definite therapy)*
- *nel gruppo di controllo 10% di trattati chirurgicamente (20% definite therapy)*
- ➔ HR per tumore della prostata 0.63 (95%CI 0.4-1.1)
Riduzione assoluta del rischio del 2.6%
- ➔ HR per ogni causa 0.88 (95% 0.7-1.1)
Riduzione assoluta del rischio = 2.9%

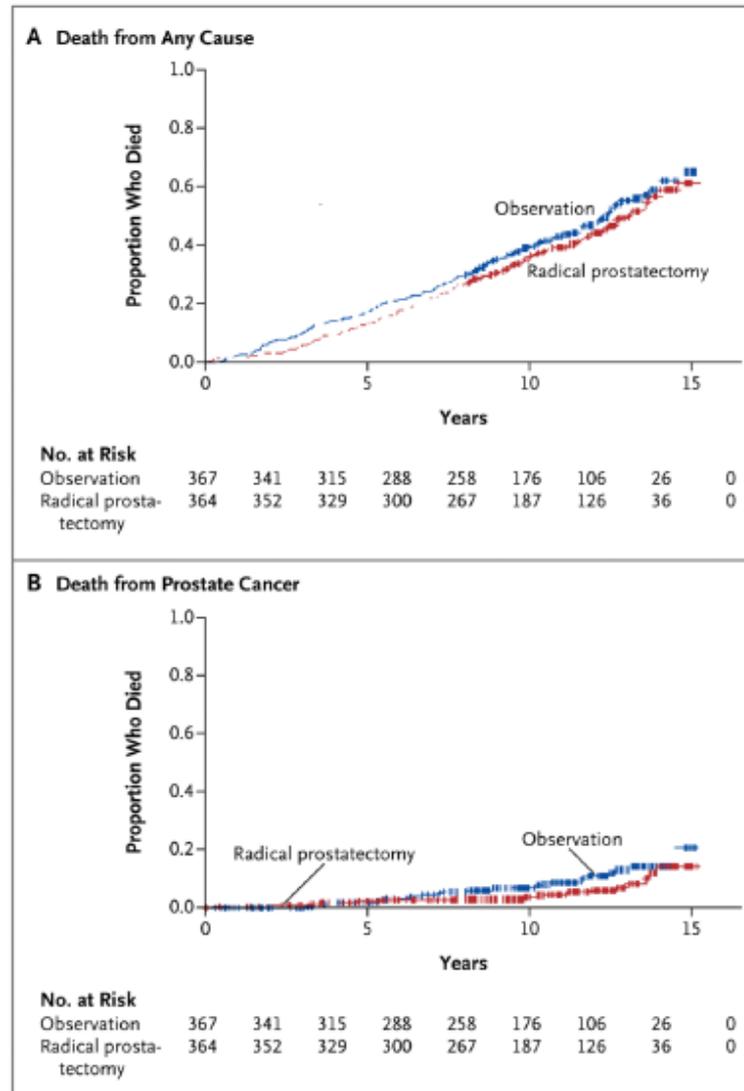
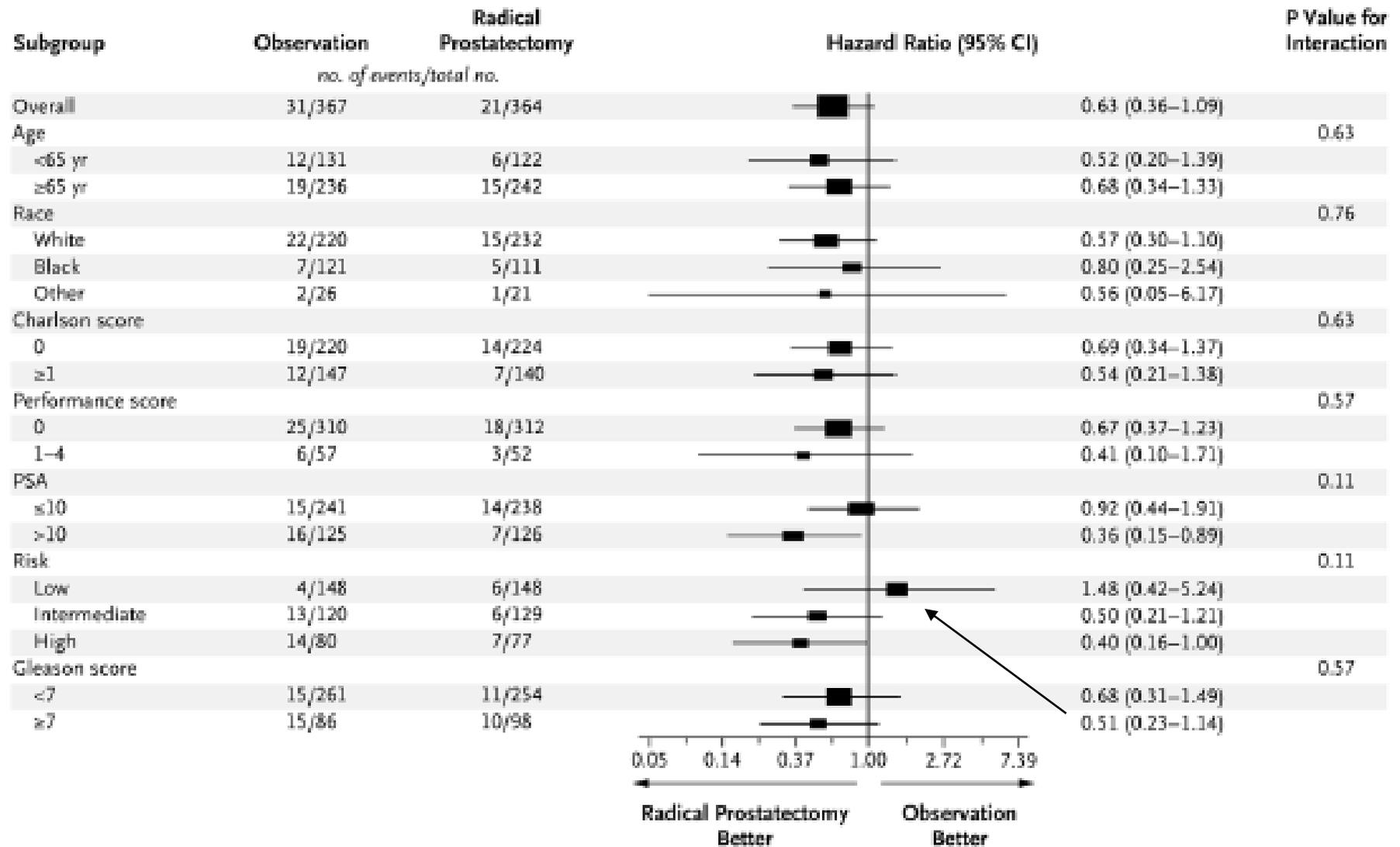


Figure 2. Kaplan–Meier Plots of Mortality

By the end of the study, 354 men (48.4%) had died from any cause (Panel A). Death attributed to prostate cancer or treatment occurred in 52 men (7.1%) (Panel B). Data from the radical-prostatectomy group are shown in red, and data from the observation group in blue.

better

better

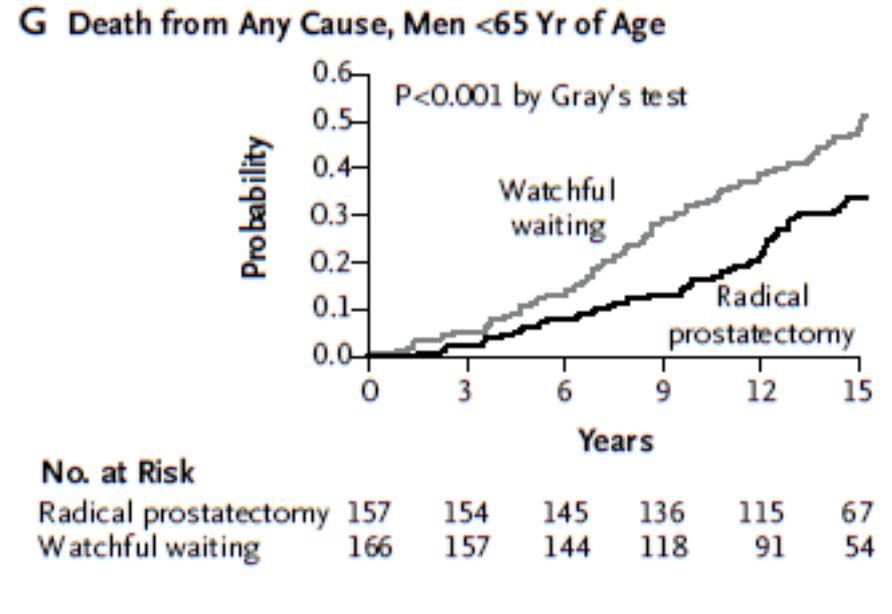
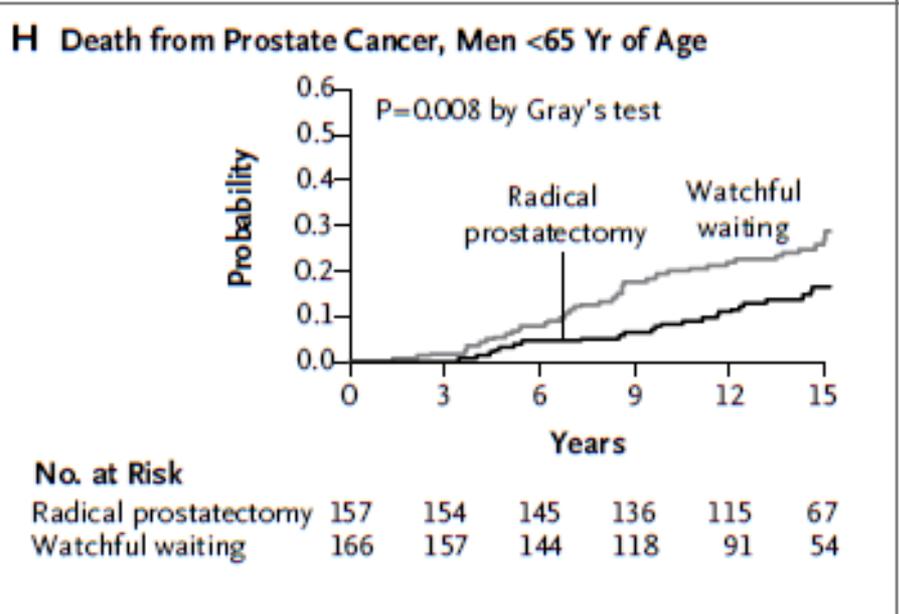
B Death from Prostate Cancer

Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer

Anna Bill-Axelsson, M.D., Ph.D., Lars Holmberg, M.D., Ph.D.,
Mirja Ruutu, M.D., Ph.D., Hans Garmo, Ph.D., Jennifer R. Stark, Sc.D.,

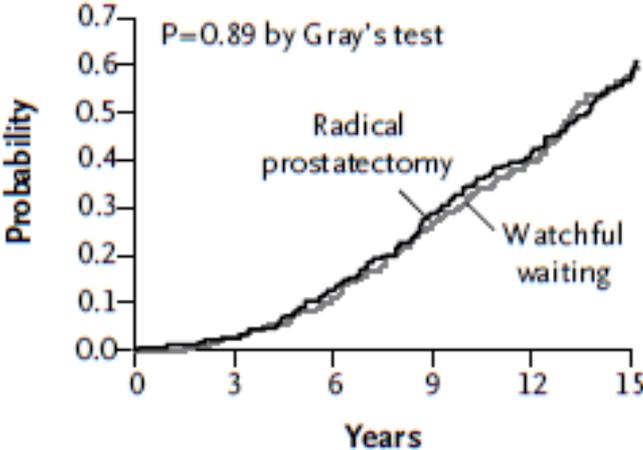
- 695 uomini randomizzati a Chirurgia radicale o WW
 - 12.8 anni di follow up medio
 - *nel gruppo in studio 85% di aderenza al trattamento chirurgico (87% curative therapy)*
 - *nel gruppo di controllo 3% di trattamenti chirurgici (13% curative therapy)*
- HR per tumore della prostata 0.62 (95%CI 0.4-0.9)
Riduzione assoluta del rischio del 6.1%
- HR per ogni causa 0.75 (95% 0.6-0.9)
Riduzione assoluta del rischio = 6.6%

Sotto i 65 anni alla diagnosi



Sopra i 65 anni alla diagnosi

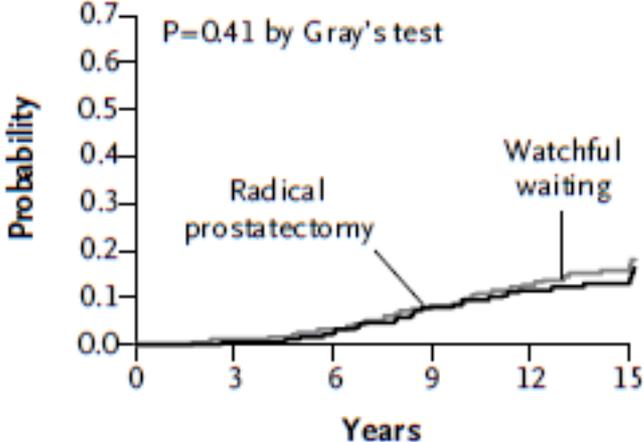
D Death from Any Cause, Men ≥65 Yr of Age



No. at Risk

| | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Radical prostatectomy | 190 | 185 | 166 | 135 | 99 | 42 |
| Watchful waiting | 182 | 177 | 162 | 133 | 101 | 42 |

E Death from Prostate Cancer, Men ≥65 Yr of Age



No. at Risk

| | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Radical prostatectomy | 190 | 185 | 166 | 135 | 99 | 42 |
| Watchful waiting | 182 | 177 | 162 | 133 | 101 | 42 |

To screen or not to screen ?

- E' efficace la diagnosi precoce del tumore della prostata mediante PSA ?
- 2 studi con risultati contrastanti

ORIGINAL ARTICLE

Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study

Fritz H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D.,
Teuvo L.J. Tammela, M.D., Stefano Ciatto, M.D., Vera Nelen, M.D.,
Maciej Kwiatkowski, M.D., Marcos Lujan, M.D., Hans Lilja, M.D.,
Marco Zappa, Ph.D., Louis J. Denis, M.D., Franz Recker, M.D.,
Antonio Berenguer, M.D., Liisa Mänttinen, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D.,
Gunnar Aus, M.D., Arnaud Villers, M.D., Xavier Rebillard, M.D.,
Theodorus van der Kwast, M.D., Bert G. Blijenberg, Ph.D., Sue M. Moss, Ph.D.,
Harry J. de Koning, M.D., and Anssi Auvinen, M.D., for the ERSPC Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial

Gerald L. Andriole, M.D., E. David Crawford, M.D., Robert L. Grubb III, M.D.,
Saundra S. Buys, M.D., David Chia, Ph.D., Timothy R. Church, Ph.D.,
Mona N. Fouad, M.D., Edward P. Gelmann, M.D., Paul A. Kvale, M.D.,
Douglas J. Reding, M.D., Joel L. Weissfeld, M.D., Lance A. Yokochi, M.D.,
Barbara O'Brien, M.P.H., Jonathan D. Clapp, B.S., Joshua M. Rathmell, M.S.,
Thomas L. Riley, B.S., Richard B. Hayes, Ph.D., Barnett S. Kramer, M.D.,
Grant Izmirlian, Ph.D., Anthony B. Miller, M.B., Paul F. Pinsky, Ph.D.,
Philip C. Prorok, Ph.D., John K. Gohagan, Ph.D., and Christine D. Berg, M.D.,
for the PLCO Project Team*

Prostate cancer screening in the randomized PLCO
Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years
of follow-up

Andriole et al JNCI 2012

- *76,693 soggetti randomizzati*
- PSA ogni anno per 6 anni
- DRE ogni anno per 4 anni
- Cut off del PSA a 4 ng/ml
- Il risultato della positività del test affidato al medico di riferimento

Risultati PLCO dopo 13 aa di follow up

Incidenza

- Tasso di Incidenza Cumulativa di ca Prostata nel gruppo in studio = $108 \cdot 10000$ py
- Incidenza Cumulativa di ca Prostata nel gruppo di controllo = $97 \cdot 10000$ py
- Eccesso di incidenza = 12%
RR=1,12 (95%CI 0.97-1.17)

Risultati PLCO dopo 13 aa di follow up

Mortalità per Ca Prostata

- Tasso di Mortalità di ca Prostata nel gruppo in studio = 3.7×10000 py
- Tasso di Mortalità di ca Prostata nel gruppo di controllo = 3.4×10000 py
- RR=1.09 (95%CI .9-1.4)

Risultati PLCO dopo 13 aa di follow up

Conclusioni

- *“.....After 13 years of follow-up, there was no evidence of a mortality benefit for organized annual screening in the PLCO trial compared with opportunistic screening, which forms part of usual care ...”*

Limiti del PLCO

- 44% avevano avuto un PSA prima dell'entrata nello studio → bassa potenza
- Fra il 40-50% del gruppo di controllo faceva un PSA ogni anno → forte contaminazione
- Quale è stato l'effettivo protocollo utilizzato dai soggetti positivi? Meno del 40% dei soggetti positivi ha effettuato la biopsia prostatica → scarsa appropriatezza

Screening for Prostate Cancer: A critical update from ERSPC at 11 years of follow-up

Fritz. H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D.,
Teuvo L.J. Tammela, M.D., **Stefano Ciatto, M.D.**, Vera Nelen, M.D.,
Maciej Kwiatkowski, M.D., Marcos Lujan, M.D., Hans Lilja, M.D., Marco Zappa, Ph.D.,
Louis J. Denis, M.D., Franz Recker, M.D., Alvaro Páez, M.D., Liisa Määttänen, Ph.D.,
Chris H. Bangma, M.D., Gunnar Aus, M.D., Sigrid Carlsson, M.D., Arnaud Villers, M.D.,
Xavier Rebillard, M.D., Theodorus van der Kwast, M.D., Paula M. Kujala, M.D.,
Bert G. Blijenberg, Ph.D., Ulf-Hakan Stenman, M.D., Andreas Huber, M.D.,
Kimmo Taari, M.D., Matti Hakama, Ph.D., Sue M. Moss, Ph.D., Harry J. de Koning, M.D.,
and Anssi Auvinen, M.D., for the ERSPC Investigators*



NEJM
2012

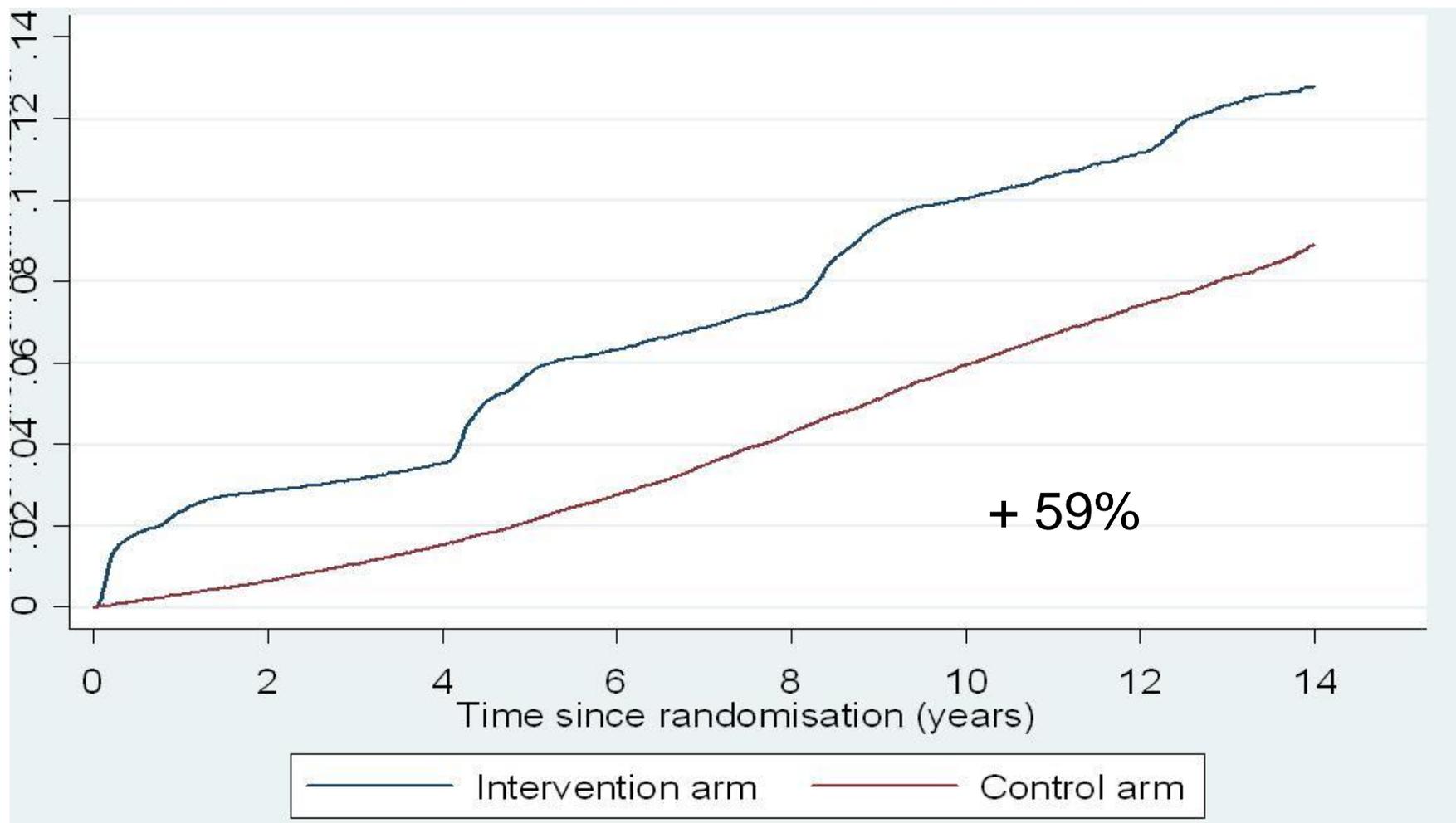
Metodi

- Et : 50-74, core age group 55-69 (N= 162.160)
- Intervallo di Screening 4 anni (87%) or 2 anni (13%)
- Biopsia a sestante (laterale) raccomandata per PSA ≥ 3.0 ng/ml
- DRE or f/t ratio per PSA range 3-3.9 ng/ml usata in qualche centro.

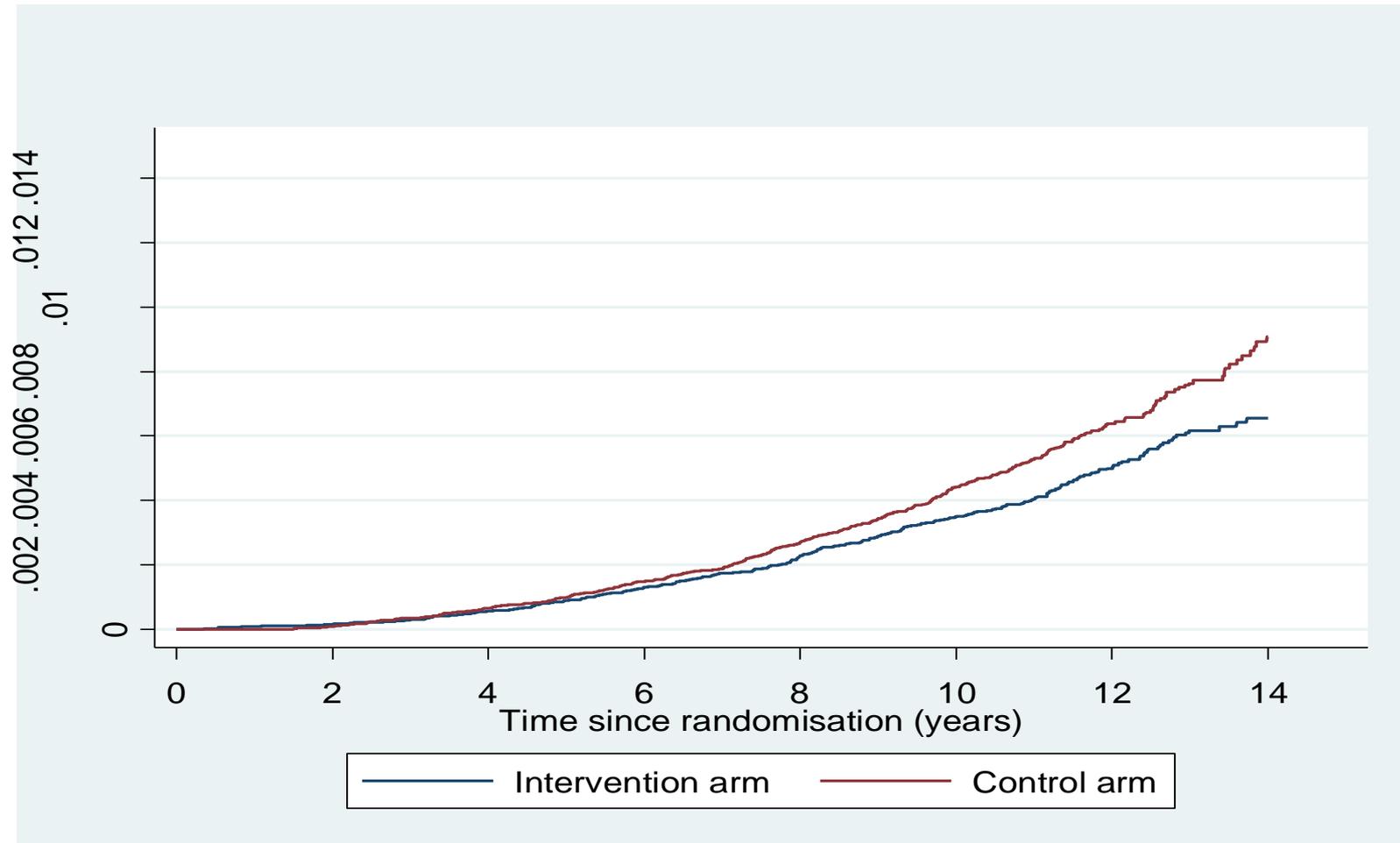
Incidenza Cumulativa di cancro alla prostata

Tutti i centri (exc. France) Core age group

Nelson-Aalen cumulative hazard



Rischio Cumulativo di morte da cancro alla prostata dopo 11 aa di follow-up (Relative risk reduction 21%)



Mortalità per cancro della Prostata

Intention to screen analysis,

- Rischio Relativo di mortalità per PC **0.79** (95%CI 0.68-0.91) $p=0.001$,
- Per evitare una morte è stato necessario screenare (NNS) 936 persone
- Per evitare una morte è stato necessario diagnosticare: **33** persone (in eccesso rispetto al gruppo di controllo)

Effetto sulla mortalità per Ca Prostata per classe di età alla diagnosi

Table 5A: All cause and prostate cancer mortality by age at randomization (excluding France)

| | Intervention arm | | | Control arm | | | Rate ratio (95% CI) | Rate difference per1000 person years (95% CI) | |
|------------------------|------------------|-----------------|-----------------------------|-------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|---|------------------------|
| | Deaths | Person years | Rate per 1000 p.years | Deaths | Person years | Rate per 1000 p.years | | | |
| All causes | | | | | | | | | |
| Core age group | 13917 | 764233 | 18.2 | 17256 | 933053 | 18.5 | 0.99 | (0.97-1.01) p=0.50 | |
| All ages | 16737 | 874644 | 19.1 | 20026 | 1042672 | 19.2 | 1.00 | (0.98-1.02) p= 0.85 | |
| Prostate cancer | | | | | | | | | |
| <=54 | 6 | 66010 | 0.09 | 9 | 64334 | 0.14 | 0.65 | (0.23 - 1.83) | -0.05 (-0.17 – + 0.07) |
| 55-59 | 94 | 378539 | 0.25 | 144 | 480748 | 0.30 | 0.81 | (0.62 – 1.05) | -0.05 (-0.12 – +0.02) |
| 60-64 | 106 | 226339 | 0.47 | 136 | 261588 | 0.52 | 0.92 | (0.71 - 1.18) | -0.05 (-0.18 – +0.07) |
| 65-69 | 99 | 159355 | 0.62 | 182 | 190717 | 0.95 | 0.67 | (0.53 - 0.86) | -0.33 (-0.52 – +0.15) |
| 70+ | 59 | 44402 | 1.33 | 51 | 45285 | 1.13 | 1.18 | (0.81 - 1.72) | 0.20 (-0.26-0.66) |
| Core age group | 299 | 764233 | 0.39 | 462 | 933053 | 0.50 | 0.79 | (0.68-0.91) p=0.001 | -0.10 (-0.17 – -0.04) |
| All ages | 364 | 874644 | 0.42 | 522 | 1042672 | 0.50 | 0.83 | (0.72-0.94) p=0.005 | -0.08 (-0.14 – -0.02) |

Mortalità per Ca Prostata

Aggiustamento per la non compliance

Considerando solo gli uomini effettivamente screenati:

- **RR =0.71** (95% CI 0.58-0.86), una riduzione del 29% di mortalità (tutto il periodo di studio)
- Considerando solo gli anni 10-11: **RR =0.53** (95% CI 0.36-0.80), si ha una riduzione relativa del 47%
- Aggiustamento per la contaminazione del gruppo di controllo è in corso

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 16, 2012

VOL. 367 NO. 7

Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening

Eveline A.M. Heijnsdijk, Ph.D., Elisabeth M. Wever, M.Sc., Anssi Auvinen, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Stefano Ciatto, M.D.,* Vera Nelen, M.D., Maciej Kwiatkowski, M.D., Arnaud Villers, M.D., Alvaro Pérez, M.D., Sue M. Moss, Ph.D., Marco Zappa, M.D., Teuvo L.J. Tammela, M.D., Tuukka Mäkinen, M.D., Sigrid Carlsson, M.D., Ida J. Korfage, Ph.D., Marie-Louise Essink-Bot, Ph.D., Suzie J. Otto, Ph.D., Gerrit Draisma, Ph.D., Chris H. Bangma, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D., Fritz H. Schröder, M.D., and Harry J. de Koning, M.D.

Table 4. Predicted Effects of Prostate-Cancer Screening, as Compared with No Screening, at Various Ages over the Lifetime of 1000 Men.*

| Variable | Age at Screening | | | | | |
|---|--------------------------|----------|----------|---------------|---------------|---------------|
| | 55–69 Yr (Base Model) | 55–74 Yr | 55–69 Yr | 55 Yr Only | 60 Yr Only | 65 Yr Only |
| Screening data | | | | | | |
| Interval (yr) | 1 | 1 | 4 | NA | NA | NA |
| Screening tests (no.) | 8242 | 10,577 | 2250 | 548 | 584 | 588 |
| Men invited for screening (no.) | 853 | 891 | 833 | 685 | 730 | 735 |
| Men who underwent screening (no.) | 845 | 883 | 777 | 548 | 584 | 588 |
| Effects | | | | | | |
| Cancers diagnosed (no.) | 45 | 73 | 29 | 3 | 9 | 19 |
| Cancers detected on screening (no.) | 104 | 150 | 70 | 8 | 23 | 42 |
| Overdiagnosed cancers (no.) | 45 | 72 | 29 | 2 | 8 | 19 |
| Rate of overdiagnosis in cancers detected on screening (%) | 43 | 48 | 41 | 30 | 35 | 45 |
| Negative biopsies (no.) | 247 | 372 | 166 | 18 | 52 | 102 |
| Prostate-cancer deaths (no.) | -9 | -11 | -6 | -1 | -2 | -3 |
| Relative reduction in prostate-cancer mortality (%)† | 37 | 41 | 32 | 27 | 29 | 31 |
| Lead-time (yr) | 1134 | 1508 | 750 | 106 | 262 | 419 |
| Life-yr gained (no.) | 73 | 82 | 52 | 12 | 22 | 25 |
| QALYs gained (no.) | 56 | 56 | 41 | 12 | 19 | 17 |
| Relative reduction in life-yr gained after adjustment for quality of life (%) | 23 | 32 | 21 | 6 | 15 | 33 |
| Men who would need to be screened to prevent one prostate-cancer death (no.) | 98 | 84 | 129 | 490 | 249 | 186 |
| Cancers that would need to be detected to prevent one prostate-cancer death (no.) | 5 | 7 | 5 | 2 | 4 | 6 |

% di uomini residenti che hanno fatto almeno una
determinazione del PSA nel 2010-2011
Archivio prestazione Ambulatoriali Regione Veneto

| Classe di età | % |
|---------------|-------|
| 25-34 | 1,2% |
| 35-44 | 6.7% |
| 45-54 | 29.6% |
| 55-64 | 54,3% |
| 65-74 | 70,6% |
| 75-84 | 67,2% |
| 85+ | 52,5% |

Cortesia di M. Zorzi

D1. Il tumore della prostata rappresenta un importante problema sanitario?

- **R1. Sicuramente sì, anche se va segnalato che, più della mortalità, sono l'incidenza e la prevalenza a rappresentare un importante problema sanitario.**

D2. Il trattamento chirurgico del tumore in fase precoce, rispetto al non trattamento, riduce la mortalità specifica e la mortalità generale nei soggetti affetti da tumore della prostata?

- **R2. Sì, complessivamente si confermano le evidenze che il trattamento del tumore in fase precoce riduca sia la mortalità causa specifica sia la mortalità generale (per gli affetti dalla patologia).**

D3. Lo screening mediante PSA è efficace nel ridurre la mortalità per tumore della prostata?

- R3. Sì. Si confermano le evidenze che un programma di screening mediante PSA con intervalli di 2-4 anni riduce la mortalità causa specifica. Tuttavia, tale riduzione di mortalità avviene al costo di una notevole sovradiagnosi e di importanti effetti collaterali**

D4. Esiste un protocollo di screening in grado di massimizzare i benefici e nel contempo di ridurre i danni?

- R4. Non vi sono evidenze sufficienti per definire il miglior programma di screening e al contempo non vi sono evidenze forti che indichino quale protocollo è in grado di rendere accettabile il rapporto fra danni e benefici. Ci sono forti indicazioni che i benefici si riducono con l'età. Non ci sono evidenze di beneficio per lo screening e per il trattamento sopra i 70 anni di età.**

D5. Quali sono gli effetti collaterali negativi per la persona che si sottopone a un programma di screening? Si possono quantificare?

- **R5. Si conoscono diversi effetti collaterali, e in parte si possono anche quantificare**

D6. Quali sono le attuali raccomandazioni sullo screening per il cancro della prostata da parte delle società scientifiche italiane?

- **R6. Nessuna società scientifica italiana raccomanda attivamente lo screening per il tumore della prostata. Molte delle società hanno sottoscritto il documento dell'ONS del 2009.**

D8. Quali sono le indicazioni delle regioni italiane su questo argomento?

- **R8. Le risposta da parte delle Regioni è, salvo alcune eccezioni, carente. Inoltre, anche nelle poche Regioni che hanno progettato azioni su questo tema, non si conosce se tali azioni hanno determinato dei cambiamenti effettivi. Si conferma un uso molto ampio del PSA cui si accompagna una scarsa appropriatezza dei percorsi diagnostici successivi. Si ricorda che il Piano Nazionale della Prevenzione 2010-12 raccomandava di non organizzare programmi di screening e di re-ingegnerizzare la pratica spontanea**

D9. Quali sono le indicazioni al Ministero della Salute e alle Regioni italiane su questo argomento?

- **R9. Si confermano le raccomandazioni del documento ONS del 2009**

- Nonostante le recenti dimostrazioni di efficacia, lo screening di popolazione con PSA non è raccomandato, per il rapporto che, allo stato delle conoscenze, esiste fra benefici ed effetti negativi. Questi ultimi sono eccezionalmente rilevanti sul piano della sovradiagnosi e del sovratrattamento.
- Dovrebbero essere istituite misure per regolamentare l'uso spontaneo del test PSA, che si rileva essere molto diffuso.

- Si raccomanda di non utilizzare, a scopo preventivo, il test del PSA sopra i 70 anni .
- Si sottolinea il dovere di informare correttamente sui possibili benefici ma anche sui possibili danni le persone che spontaneamente richiedono un esame del PSA.
- Come conseguenza dei punti precedenti, si raccomanda di non operare campagne di massa per lo screening prostatico e di togliere il PSA da ogni routine diagnostica (esami di idoneità lavorativa, esami per i donatori del sangue, etc).

Cosa si aggiunge

- limitare attivamente l'uso a scopo preventivo del PSA nelle persone sopra i 70 anni, cioè in quelle fasce di età dove ci sono molti indizi di non efficacia, mentre permane la rilevanza del danno;
- predisporre strumenti per una comunicazione efficace per le fasce di età più giovani, per facilitare una scelta consapevole di ricorso al test.

Le sfide del futuro

- Distinguere anticipazione diagnostica da sovradiagnosi
- Distinguere sovradiagnosi da sovratrattamento

- grazie