

# *Lavori originali*

## **SCREENING PER IL CARCINOMA PROSTATICO MEDIANTE DOSAGGIO DEL PSA IN SOGGETTI ASINTOMATICI: IL PUNTO DELLA SITUAZIONE**

### **SCREENING FOR PROSTATE CANCER BY PSA DETERMINATION IN ASYMPTOMATIC SUBJECTS**

S. CIATTO

*CSPO - Istituto Scientifico Prevenzione Oncologica*

Il carcinoma della prostata (CP) è una malattia a elevata incidenza e mortalità, decisamente un problema sociale nei paesi occidentali, anche prima dell'avvento del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA). Logico che si sia pensato da molto tempo alla possibilità di affrontare il problema sul piano della diagnosi precoce, mediante un approccio di screening.

Le indagini convenzionali quali l'esplorazione rettale e l'ecografia transrettale, comunemente usate nella diagnosi e nella stadiazione delle neoplasie sintomatiche, non hanno dato grandi soddisfazioni quali test di screening in soggetti asintomatici: allo stesso tempo non sono disponibili indicatori di rischio, al di fuori dell'età, che consentano di identificare una piccola parte della popolazione in cui si manifesti la maggioranza dei CP, una condizione ideale per uno screening (un es. potrebbe essere lo screening per il carcinoma polmonare nei soli forti fumatori): la familiarità è un fattore di rischio per il CP, ma la stragrande maggioranza dei CP risulta di fatto sporadica, colpisce cioè soggetti apparentemente normali, senza storia familiare.

Con l'avvento del PSA la situazione è drasticamente cambiata. Il PSA è un semplice test ematologico di laboratorio, di costo relativamente basso, che mostra una notevole sensibilità per il CP. Esso consente di identificare molti CP preclinici, che non hanno ancora dato né sintomi né segni clinici o ecografici di sé, e con una notevole anticipazione diagnostica: quest'ultima è una condizione essenziale per sperare di avere un impatto sulla mortalità, che nel CP, come per quasi tutte le neoplasie solide,

è fortemente correlata allo stadio di avanzamento della neoplasia alla diagnosi.

La notevole anticipazione diagnostica ottenibile (si calcola oltre 10 anni prima della comparsa clinica) ha in qualche modo inebriato la comunità medica: in primis gli urologi, che, abituati come erano a vedersi consegnare soggetti con neoplasie localmente avanzate, di difficile trattamento chirurgico e con scarsi risultati prognostici, si sono visti riempire i reparti di soggetti con neoplasie assolutamente iniziali, precliniche, suscettibili di terapie meno aggressive e soprattutto foriere di sopravvivenze un tempo impensabili.

Purtroppo questa euforia pare aver fatto dimenticare un principio prudenziale classico in medicina preventiva: la diagnosi precoce, con riduzione dello stadio alla diagnosi è condizione necessaria, ma non sempre sufficiente a garantire un miglioramento della prognosi. La possibilità di una anticipazione diagnostica di 10 o più anni significa che il soggetto viene trattato 10 o più anni prima, anticipando di molto la data da cui viene "misurata" la sopravvivenza (misura "artificiale" tra un momento non "biologico", la diagnosi, che dipende molto dalle nostre capacità, e un momento biologico, la morte). In questi casi la diagnosi precoce, anche se non dovesse spostare la data della morte rispetto a quanto sarebbe accaduto in sua assenza, anticiperà comunque la data della terapia e quindi prolungherà in modo "artefatto" la sopravvivenza. Quello che vogliamo modificare è la mortalità, cioè la probabilità di morire nel tempo, che può purtroppo non modificarsi anche in presenza di diagnosi precoce.

Esempi di questa possibilità ce ne erano stati altri, in primis il carcinoma del polmone, in occasione del tentativo di screening mediante citologia e Rx torace: lo screening consentiva una notevole anticipazione diagnostica, in fase asintomatica e in stadio più favorevole, con interventi terapeutici assai meno pesanti e sopravvivenze migliori: quando poi (in tre studi randomizzati USA) si sono contati i decessi (la mortalità, non la sopravvivenza) per carcinoma polmonare nei soggetti sottoposti a screening e non, non c'era nessuna differenza. Un esempio classico di inutilità della anticipazione diagnostica (in gergo epidemiologico "lead time bias"): "si arriva prima alla diagnosi, ma non abbastanza prima da poter modificare la prognosi con una terapia precoce".

Ignorando tale possibilità, nonostante in effetti da molte parti si invitasse alla cautela, una buona parte della comunità medica (specie negli USA, ove la corsa a "fare" prima che a "riflettere" è una sorta di sport nazionale), anche sulla base di raccomandazioni pubbliche, anche se immotivate da evidenza scientifica (Associazione Americana di Urologia, Associazione Americana per il Cancro), decide che lo screening mediante PSA non può fare altro che bene e comincia a prescriberlo su larga scala. Di contro, un'altra parte della comunità medica (specie in Europa: forse qualche millennio in più di storia induce più facilmente alla riflessione) decide che non si può applicare una pratica medica corrente senza averne verificato l'efficacia (l'OMS da tempo aveva dichiarato che questa condizione è essenziale soprattutto per le procedure preventive di popolazione), e si imbarca in studi controllati randomizzati: due sono attualmente in corso, l'ERSPC Europeo e, ad onore di una parte più riflessiva degli USA, il PLCO, promosso dal National Cancer Institute (1).

Da molti anni la maggior parte dei Registri Tumori fa rilevare un'aumento dell'incidenza del CP. Da circa venti anni, prima negli USA e Canada, e da circa 10 anni, anche se in forma meno evidente e più lenta, in molti paesi occidentali industrializzati, l'incidenza ha subito un rapido aumento, grossolano, in certi paesi fino a oltre 3 volte, per poi diminuire nuovamente fino ad attestarsi su valori di circa 1.5-2 volte rispetto a quella attesa in base al trend storico degli ultimi 30 anni (2). Il fenomeno è stato spiegato essenzialmente con l'aumentato uso del PSA in forma di screening "opportunistico" (3,4), con conseguente diagnosi anticipata di un numero molto elevato di carcinomi asintomatici e preclinici. Peraltro, all'aumento grossolano dell'incidenza non è seguito un altrettanto importante modificazione della mortalità, come da molti auspicato per l'evidenza di una grande anticipazione diagnostica e un miglioramento dello stadio alla diagnosi (2).

Un limitato flesso di mortalità è in effetti stato osservato recentemente, ma solo dopo circa 15 anni dall'aumento dell'incidenza: esso non è necessariamente da ascrivere alla diagnosi precoce mediante PSA, ma è da molti spiegato con il miglioramento del controllo mediante terapia (ormonoterapia) specie nelle forme avanzate.

In effetti, l'evidenza di efficacia dello screening non è al momento disponibile. Quella suggerita da alcuni studi è inaffidabile: l'apparente beneficio sostenuto da dati preliminari nel Tirolo (5), appariva poco verosimile perché troppo precoce, ed è di fatto stato confutato da una recente analisi con maggiore follow-up (6). I risultati dello studio controllato del Quebec (7) sono stati viziati da una errata analisi statistica: dopo le opportune correzioni (8) la riduzione di mortalità non si è confermata. Altri studi non controllati (ad es. studio comparativo Seattle/Connecticut (9) non dimostrano alcun impatto dello screening sulla mortalità. Infine, il recente flesso di mortalità si osserva più o meno in tutti i paesi occidentali, anche il quelli ove la pratica del PSA opportunistico è decisamente trascurabile (ad es. Inghilterra): la spiegazione non può essere che un effetto sulla mortalità del miglioramento delle terapie, diffuso in tutti i paesi occidentali.

Come se non bastasse, a fronte di una grande incertezza sulla sua efficacia, esiste ampia evidenza che dimostra che lo screening si associa a gravi effetti negativi.

Il ritardo del flesso di mortalità rispetto all'aumento di incidenza suggerisce che l'anticipazione diagnostica causa del picco di incidenza sia mediamente di almeno 10 anni. Tenendo conto della aspettativa di vita relativamente limitata in alcune fasce di età oggetto dello screening opportunistico, esiste la concreta possibilità che almeno parte dei carcinomi identificati in tal modo sia di fatto "sovradiagnosticata", destinata cioè a non manifestarsi clinicamente nella vita (10) se non fosse stata identificata dallo screening. L'ipotesi di una cospicua sovradiagnosi è probabile anche per la nota prevalenza di carcinomi "latenti", clinicamente non aggressivi (oltre il 30% in maschi oltre i 50 anni di età), ben documentata da studi autoptici di popolazione (11). Le stime più recenti e precise (12) forniscono una stima di sovradiagnosi che varia dal 50% (1 ca. "latente" ogni due ca. potenzialmente letali) al 300% (3 ca. "latenti" per ogni ca. potenzialmente letale).

La sovradiagnosi ha spesso come conseguenza un "sovratrattamento", essendo a tutt'oggi impossibile distinguere con certezza un ca. "latente" da un ca. potenzialmente letale. Questo avviene con maggiore frequenza negli USA, dove all'aggressività diagnostica non può che seguire quella terapeutica, e nel sud dell'Europa, dove un particolare atteggiamento "emotivo" fa sì che un soggetto con

una diagnosi istologica di CP venga trattato in ogni caso. Solo nel nord Europa, in particolare nei paesi scandinavi (13), la vigile attesa (*watchful waiting*) in soggetti che per aspettativa di vita e caratteristiche di bassa aggressività del CP (dimensioni molto limitate, PSA non molto elevato, grading favorevole) hanno una maggiore probabilità di essere sovradiagnosticati è una realtà rilevante.

La sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono degli effetti negativi molto rilevanti dello screening, sia per la loro frequenza che per la loro importanza (inutile consapevolezza di malattia, inutili effetti collaterali delle terapie, dall'incontinenza grave alla impotenza sessuale). Per la prima volta nella storia dello screening oncologico siamo di fronte ad uno screening che fa "veramente" dei danni. E' chiaro che questi danni potrebbero essere accettabili solo a fronte di un effetto benefico dello screening (riduzione di mortalità) assai superiore.

Infatti, perché una procedura di screening sia accettabile, sia a livello individuale che di popolazione, necessita che la sua efficacia (riduzione della mortalità) e il rapporto favorevole tra costi/benefici dello screening siano confermati oltre ogni dubbio (14). Questa non è una opinione personale, bensì una precisa regola etica, specificamente enunciata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità nel definire le caratteristiche delle opzioni di medicina preventiva di popolazione.

A fronte di queste evidenze, non stupisce che molti congressi scientifici nazionali (15-19), non ultima la Comunità Europea (20), abbiano ribadito la non eticità dello screening quale pratica corrente in assenza di una dimostrazione di efficacia e di costo/beneficio favorevole. Tale posizione è stata ribadita recentemente anche nel nostro paese, dove una Conferenza di Consenso coinvolgente ben 21 Associazioni Scientifiche nazionali a vario titolo coinvolte con la problematica dello screening (21) ha concluso che:

*Non esiste al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione all'esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, sia quale provvedimento sanitario di "popolazione" (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), che "spontaneo" (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA).*

Altra cosa è, ovviamente, l'uso del PSA in ambito clinico, nell'occasione di una consultazione medica, in quanto in questa circostanza il medico ha gli elementi anamnestici (esiti di altri test, precedenti dosaggi del PSA, valutazione di fattori di rischio e familiarità) che gli consentono di valutare l'opportunità del dosaggio del PSA anche in assenza di sintomi di neoplasia, nonché la possibilità di informare il paziente sui pro e sui contro di tale indagine. Non c'è dubbio poi che il PSA sia di grande utilità per la

diagnosi differenziale di quadri clinici che suggeriscano anche un minimo dubbio di neoplasia, in associazione ad altri accertamenti, per aumentare l'accuratezza diagnostica complessiva.

Quale può essere quindi l'atteggiamento più consono del MMG o dell'urologo rispetto all'esecuzione di un dosaggio del PSA in assenza di sintomi sospetti ?

- certamente una forma di "proibizionismo" è poco attuabile, considerando la difficoltà di convincere il paziente della pericolosità dell'esame a fronte di vantaggi ignoti. Il concetto di sovradiagnosi è duro da digerire anche per molti medici, figuriamoci per la popolazione, che tende a sovrastimare sempre i vantaggi della "prevenzione" e della "diagnosi precoce".
- un atteggiamento decisamente contrario all'esecuzione del PSA può risultare controproducente, incrinando il rapporto di fiducia con il paziente, che tende a giudicare negativamente la posizione del medico, contrastante con quella di specialisti, di autorevoli (quanto incompetenti) *testimonial* e di informazioni inadeguate, ma "martellanti" e convincenti (perché promettono benefici, che è quello che la gente si vuole sentir dire) da parte dei *media*.
- Appare assai più facile da gestire un atteggiamento prudente, mirato a ridurre il più possibile la frequenza dello screening opportunistico e delle sue conseguenze negative. Questo si può ottenere in tanti modi
  - a) anzitutto non contribuendo a prescrivere il PSA di propria volontà
  - b) minimizzando il significato di modeste elevazioni del PSA (giustificabili spesso con il volume prostatico elevato, con episodi di flogosi urinaria o pelvica), proponendo un controllo dei valori a breve scadenza, che può spesso mostrare una normalizzazione dei valori
  - c) evitando un ricorso sistematico alla biopsia in caso di elevazione modesta del PSA senza alterazioni palpabili o ecografiche, riservandola solo nei casi che dimostrino un deciso aumento dei valori nel tempo.
  - d) minimizzando l'aggressività bioetica: ad es. limitandosi alla biopsia classica a "sestante" (6 prelievi), senza incrementare il numero, come si è teso negli ultimi tempi: se è vero che aumentando il numero dei prelievi aumenta il tasso diagnostico di CP, è anche molto probabile che questi carcinomi aggiuntivi siano assai limitati e quindi sovradiagnosticati; inoltre non vi è prova che vi possa essere un aggravamento diagnostico con l'opzione di uno controllo del PSA nel tempo in caso di biopsia a sestante negativa, riservandosi di ripeterla solo nei casi in cui il PSA dimostri un chiaro aumento nel tempo.

## BIBLIOGRAFIA

1. de Koning HJ, Auvinen A, Berenger-Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L et al. *Large scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial.* Int J Cancer 2002;97:237-44.
2. Shibata A, Whittemore AS. *Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom.* J Natl Cancer Inst. 2001;93:1109-10.
3. Cooper GS, Yuan Z, Jethva RN, Rimm AA. *Determination of county-level prostate carcinoma incidence and detection rates with Medicare claims data.* Cancer 2001;92:102-9.
4. Melia J, Moss S. *Survey of the rate of Psa testing in general practice.* Br J Cancer 2001;85:656-7.
5. Bartsch G, Horniger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D et al. *Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria.* Urology 2002;58:417-24.
6. Vutuc C, Schernhammer ES, Haidinger G, Waldhor T. *Prostate cancer and prostate specific antigen (PSA) screening in Austria.* Wien Klin Wochenschr 2005; 117, 457-61.
7. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE et al. *Screening Decreases Prostate Cancer Death: First Analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial.* Prostate 1999;38:83-91.
8. Boer R, Schroeder FH. *Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction.* Prostate 1999; 40: 130-4.
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. Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G. *Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening.* Eur J Cancer 2000;36:1347-50.
11. Holund B. *Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series.* Scand J Urol Nephrol. 1980;14:29-43.
12. Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. *Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study.* Ann Oncol. 1998;9:1297-1300.
13. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folemz P, Haggman M et al. *A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.* N Engl J Med. 2002;347:781-9.
14. Ciatto S. *Screening for prostate cancer by PSA determination: a time for caution.* Int J Biol Markers 2000;15:285-7.
15. Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Zappa M. *Diagnosi precoce del carcinoma prostatico. In: Raccomandazioni per gli screening in oncologia.* Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma, 1996. p.109-18.
16. *Consenso sugli screening in oncologia: indirizzo per la ricerca e raccomandazioni al servizio Sanitario Nazionale.* Consiglio Nazionale delle Ricerche – Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro. Roma, 1996, pp.123-7.
17. *Linee Guida per il Carcinoma Prostatico: 1.Diagnosi, Stadiazione e Follow Up - AURO (Associazione Urologi Italiani).* 1998, pp. 88-93.
18. Denis LJ, Murphy GP, Schroeder F. *Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer.* Cancer 1995;75:1187-207.
19. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for prostate cancer: recommendations and rationale.* Ann Intern Med. 2002;137:915-6.
20. *Advisory Committee on Cancer Prevention. Position paper: Recommendations on cancer screening in European Union.* Eur J Cancer 2000;36:1473-8.
21. Boccardo F, Ciatto S, Martorana G. *Conferenza nazionale italiana di consenso sullo screening per il carcinoma prostatico.* Documento finale. Epidemiologia e Prevenzione 2003;27:331-2.

Corrispondenza a:

Dott Stefano Ciatto ; CSPO; Via San Salvi n 12; 50135 Firenze