

Screening sul carcinoma della prostata: il **punto** di vista della **SIURo**

SAUL STEINBERG

IL CANCRO DELLA PROSTATA È UNA PATOLOGIA ESTREMAMENTE COMUNE MA SOLTANTO IN UNA MINORANZA DI CASI È LA CAUSA DELLA MORTE DEGLI UOMINI IN CUI SI SVILUPPA: QUESTO FATTO SPIEGA IL FIORIRE DELLE NUMEROSE QUESTIONI SUL REALE IMPATTO DELLO SCREENING ANCHE E SOPRATTUTTO IN CONSIDERAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI CERTI LEGATE ALLA TERAPIA STESSA DEL CANCRO DELLA PROSTATA



Prof. Giuseppe Martorana
Clinica Urologica
Alma Mater Studiorum
Università di Bologna
Presidente Siuro



Dott. Alessandro Bertaccini
Clinica Urologica
Alma Mater Studiorum
Università di Bologna

Uno screening di popolazione o di massa è definito come un intervento di salute pubblica consistente nell'invito attivo di una popolazione asintomatica a un iter diagnostico finalizzato a una diagnosi precoce (cosiddetta "prevenzione secondaria").

Al di là di ogni considerazione sullo screening della popolazione, si deve comunque prendere atto dell'ampia diffusione dello screening spontaneo e/o opportunistico, portato avanti in prima persona dallo stesso paziente e/o da alcuni medici e/o associazioni o società scientifiche.

Sotto il profilo economico, la patologia riveste un ruolo di prim'ordine poiché l'incidenza è in progressivo aumento per molteplici fattori: da un lato, l'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione, dall'altro il miglioramento delle strategie diagnostiche (PSA in primis e strategie biottiche in secundis!) che ha portato alla determinazione di forme neoplastiche a uno stadio sempre

più precoce e in uomini sempre più giovani.

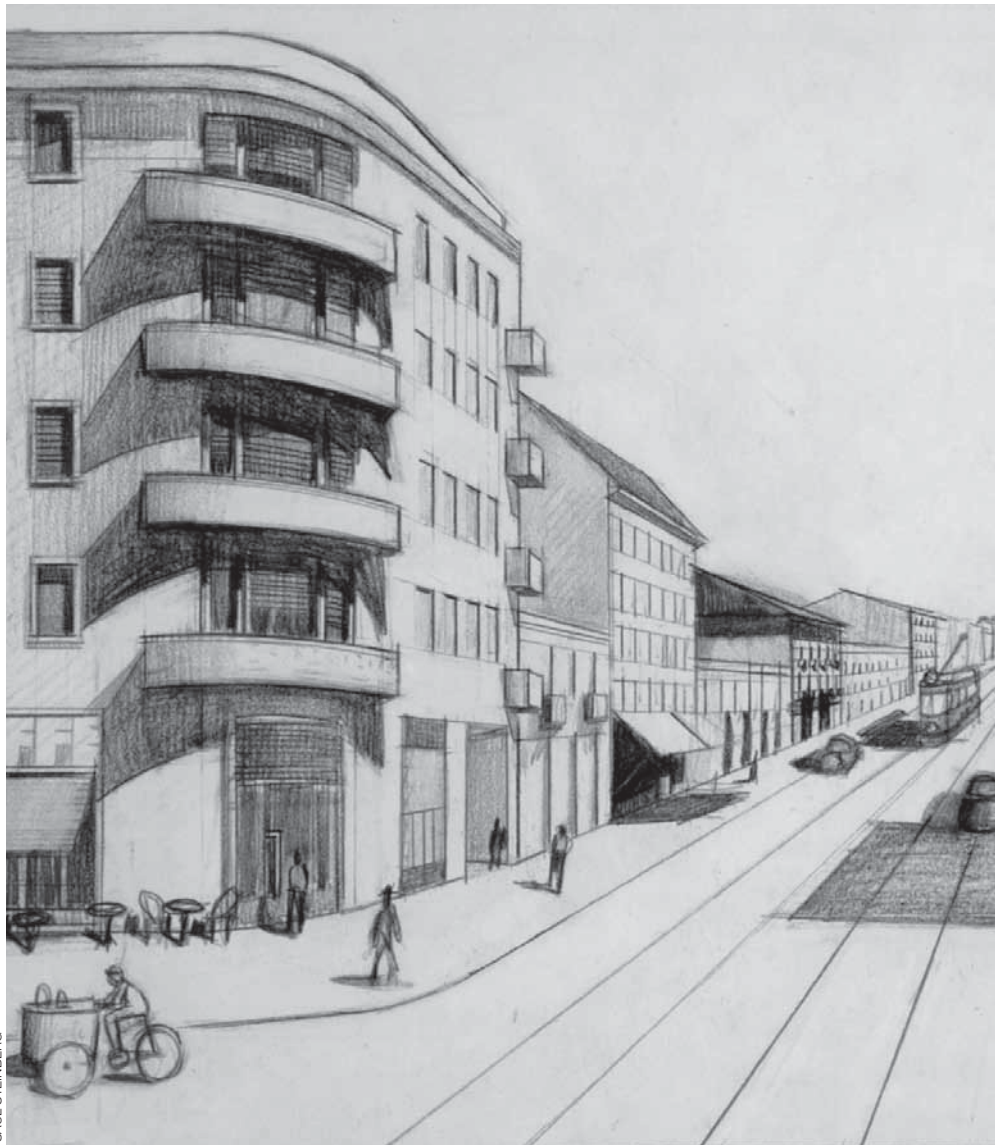
Fattori di rischio tradizionalmente noti per questa neoplasia sono l'età, l'etnia e la familiarità.

Neoplasie clinicamente evidenti sono estremamente rare in uomini di età inferiore ai 40 anni; fino a poco tempo fa, le principali linee guida ipotizzavano l'inizio di un eventuale programma di screening all'età di 50 anni.

Sappiamo che sono necessari studi prospettici randomizzati di alta qualità scientifica per valutare l'efficacia di un programma di screening attualmente basato sul PSA. Due grandi studi, fortemente attesi e pubblicati quasi in contemporanea nel marzo del 2009, hanno portato a conclusioni differenti e certamente non hanno risolto, al momento, le numerose criticità che ruotano attorno allo screening del cancro della prostata.

Lo studio ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) ha randomizzato 162.243 uomini con età compresa tra i 55 e i 69 anni, sottoposti a un controllo del PSA una volta ogni 4 anni o assegnati al gruppo controllo. Stabilito un livello di 3 ng/ml per il PSA come "cut off" per l'indicazione alla biopsia, a 8 anni i risultati ottenuti hanno dimostrato che lo screening riduce il rischio di morte legata al tumore del 20%; inoltre, uno spunto di riflessione importante scaturisce dal fatto che per prevenire la morte per neoplasia prostatica in 1 paziente, 1.410 uomini devono rientrare nel protocollo di screening e 48 devono essere trattati!

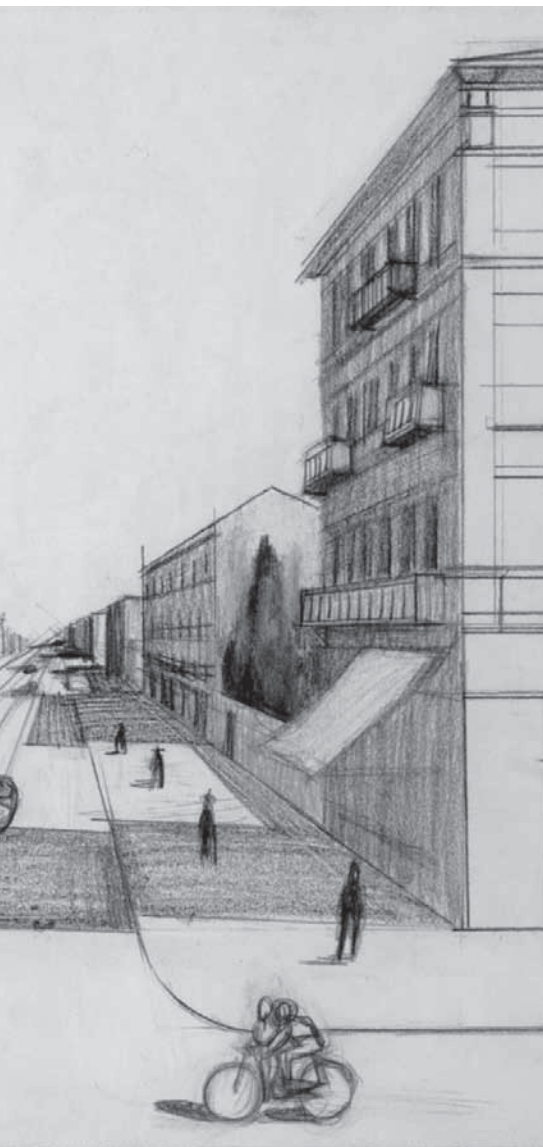
La conclusione dello studio PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) è invece diametralmente opposta: arruolati 76.693 uomini di età compresa tra i 55 e i 74 anni e assegnati con randomizzazione a eseguire un controllo del PSA una volta l'anno per 6 anni e un'esplorazione rettale per 4 anni, considerando un PSA superiore a 4 ng/ml come indicatore di neoplasia prostatica, a 7 anni, per coloro che al momento iniziale avevano effettuato non



SAUL STEINBERG

DECALOGO

- 1** Screening di popolazione: intervento di salute pubblica consistente nell'invito attivo di una popolazione asintomatica ad esami per diagnosi precoce.
- 2** La S.I.Ur.O. prende atto dell'enorme diffusione dell'utilizzo del PSA nella popolazione asintomatica e/o su richiesta del paziente (cosiddetto screening spontaneo e/o opportunistico).
- 3** La S.I.Ur.O. ribadisce che lo screening di popolazione inteso come politica sanitaria con chiamata per fasce d'età non è ancora supportato da chiare evidenze scientifiche.
- 4** La S.I.Ur.O. riconosce che il rapporto danni/benefici (riduzione della mortalità cancro-specifica/effetti collaterali della diagnosi e dei trattamenti) non è a tutt'oggi sufficiente a giustificare uno screening di popolazione.



FONDAMENTALE È LA
VALUTAZIONE DELL'EFFETTO
DELLO "SCREENING" SULLA
QUALITÀ DI VITA DELLA
POPOLAZIONE SOTTOPOSTA
A INDAGINE DIAGNOSTICA
PREVENTIVA

più di una valutazione del PSA, si è verificato un numero di decessi legati al tumore maggiore per il gruppo dello screening rispetto al gruppo controllo (il valore scientifico di questo studio è purtroppo molto ridimensionato dall'alta percentuale di pazienti che nel gruppo di controllo si è sottoposto a screening spontaneo con PSA!)

Pertanto, al momento, lo screening di popolazione come politica sanitaria con chiamata per fasce d'età non è ancora supportata da chiare evidenze scientifiche e il rapporto benefici/danni, in termini di riduzione della mortalità cancro-specifica ed effetti collaterali della diagnosi e del trattamento, non è a oggi sufficiente per poterlo giustificare.

I dati a nostra disposizione indicano che lo screening conduce alla

diagnosi di neoplasie molto spesso prive di significato clinico (le cosiddette forme indolenti). Sebbene esistano criteri puramente istologici per definire una neoplasia significativa o meno, la definizione più valida di "neoplasia non significativa" è un tumore che non causa né sintomi né morte nel corso della vita del paziente. La "sovradignosi" è la determinazione con lo screening di neoplasie che non avrebbero avuto rilevanza clinica: questi pazienti sono poi soggetti a trattamenti non necessari, senza contare il risvolto psicologico di tale condizione oncologica.

La nostra sfida è attualmente identificare i casi di neoplasie che sono biologicamente significative e meritevoli di diagnosi precoce e trattamento radicale.

Ma al di là della diagnosi precoce, altre forme di prevenzione sono possibili?

Tenendo conto dell'esistenza di fattori attualmente non modificabili come l'età, l'etnia e la predisposizione genetica, studi epidemiologici ipotizzano che alcuni fattori legati allo stile di vita (e quindi modificabili!) come la dieta (assunzione di grassi, carne rossa, cibi fritti, e alto introito di calcio), il fumo di sigaretta e il peso corporeo possano

5 La S.I.Ur.O. ribadisce l'importanza di fornire al paziente adeguate informazioni su possibili vantaggi e svantaggi di una diagnosi precoce (PSA, biopsia, etc.).

6 La S.I.Ur.O. è a favore di una diagnosi precoce (PSA, biopsia, etc.) in pazienti sintomatici (disturbi urinari) ed in casi accertati di aumentato rischio (familiarità, etnia).

7 La S.I.Ur.O. rimarca che l'utilizzo improprio del PSA può determinare un eccesso sia di diagnosi che di trattamenti non strettamente necessari per malattie clinicamente non significative (effetti negativi sulla qualità della vita).

8 La S.I.Ur.O. incoraggia e supporta gli studi clinici (per esempio, protocolli di sorveglianza attiva) che possano concorrere ad evitare trattamenti inappropriati per eccesso e per gli effetti collaterali susseguenti.

9 La S.I.Ur.O. incoraggia e supporta le ricerche cliniche che possano permettere di differenziare le neoplasie prostatiche più aggressive da quelle clinicamente non significative (ricerche nel campo della genetica, dei biomarkers e dell'imaging).

10 La S.I.Ur.O. incoraggia e supporta ricerche e studi per ogni forma di prevenzione.



correlarsi alla sua insorgenza. Altri fattori potrebbero avere un ruolo protettivo: alimenti vegetali, specialmente quelli contenenti licopene (pomodori) e carotenoidi, soia, olio di pesce (grassi omega-3) e la pratica di moderato esercizio fisico quotidiano; comunque al momento non esistono studi prospettici randomizzati di alta qualità che abbiano evidenziato questi supposti benefici.

Selenio e vitamina E non sembrano utili nella prevenzione del tumore della prostata. Un altro possibile fattore in grado di ridurre il rischio di questa patologia è la finasteride/dutasteride. Lo studio PCPT ha dimostrato che una dose giornaliera di 5 mg di finasteride, dose usata in clinica per alleviare i sintomi correlati all'ipertrofia prostatica benigna, potrebbe ridurre il rischio di ammalarsi di neoplasia prostatica di circa il 25%.

Anche i recenti risultati dello studio REDUCE (studio su 8.231 uomini tra i 50 e i 75 anni, PSA 2.5-10 ng/

I SINTOMI DISURICI,
LA FAMILIARITÀ E L'ETNIA
A RISCHIO CONSIGLIANO
FORTEMENTE UN PERCORSO
DI DIAGNOSI PRECOCE

ml, volume prostatico non superiore a 80 cc e una biopsia negativa) hanno evidenziato, a 4 anni, una potenziale riduzione del rischio di neoplasia prostatica del 23% nel gruppo trattato con dutasteride.

Al momento attuale, tuttavia, entrambi questi studi non sono in grado di dimostrare la riduzione di incidenza di neoplasie con potenziale letale e, quindi, rimane ancora discutibile questo tipo di prevenzione del cancro della prostata (cosiddetta chemioprevenzione).

Raccomandabile è altresì l'utilizzo del PSA come strumento di diagnosi precoce in pazienti sintomatici (con disturbi urinari) e in

casi accertati di aumentato rischio (familiarità, etnia); rimane un punto fondamentale nell'approccio spontaneo alla diagnosi precoce il corretto rapporto medico-paziente, che deve garantire un'adeguata informazione a chi si sottopone a misure preventive.

La forte incidenza di neoplasie a basso grado, di piccole dimensioni e ben differenziate (in genere scarsamente aggressive), si ritiene principalmente legata alla diffusione spontanea del PSA e all'aumentato numero di prelievi bioptici.

Pazienti con neoplasie scarsamente aggressive potrebbero non beneficiare di un trattamento definitivo a intento radicale (chirurgia o radioterapia); in questo gruppo di pazienti si può proporre, possibilmente all'interno di uno studio clinico, un trattamento come la "sorveglianza attiva".

Nella sorveglianza attiva, il paziente non viene curato immediatamente ma viene seguito con uno stretto monitoraggio e trattato solo nel

momento in cui supera una soglia di rischio predefinita, che identifica un possibile rischio di progressione di malattia.

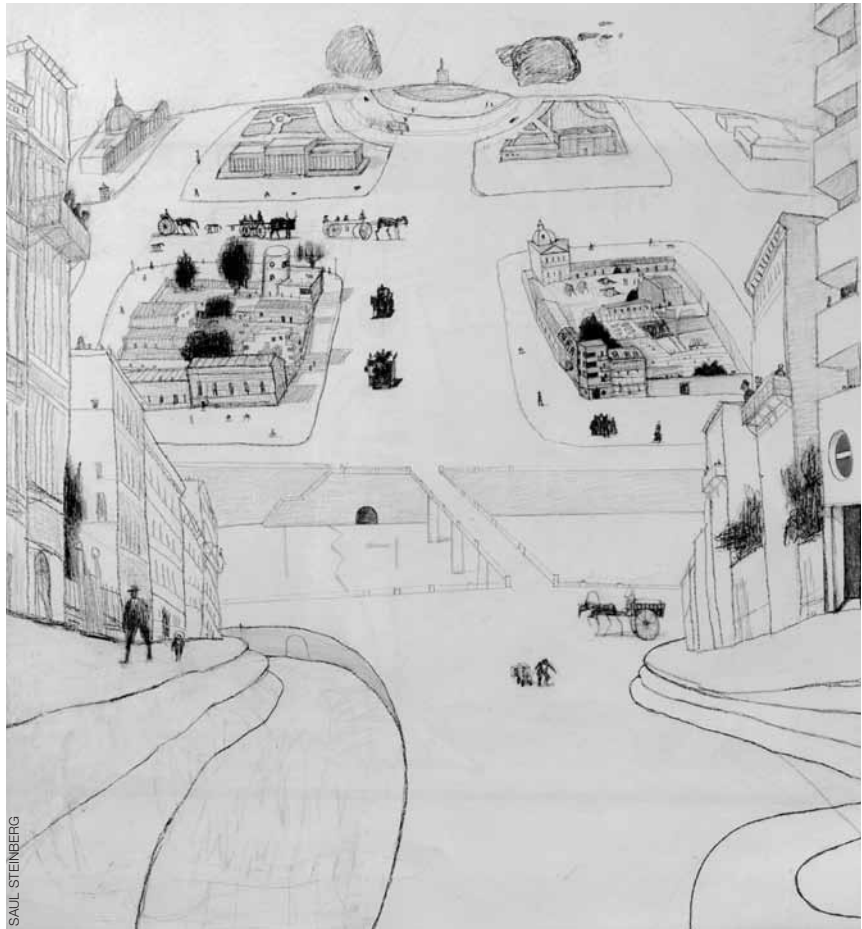
Tale strategia è diventata l'oggetto di diversi studi clinici e dati preliminari hanno dimostrato che è fattibile. La maggior parte dei pazienti che comprende realmente le basi per questo tipo di approccio rimane in sorveglianza attiva per lungo tempo. Se questi pazienti sono selezionati adeguatamente - e poi seguiti attentamente per intervenire nel momento in cui si paventa la progressione -, sembra chiaro che la parte dei pazienti stessi con neoplasie indolenti non subirà una manifestazione clinica della malattia o, peggio, il decesso, mentre quelli con neoplasie più aggressive e potenzialmente letali, saranno ancora passibili di trattamento radicale.

Gli effetti psicologici connessi al fatto di vivere per molti mesi e anni con un tumore diagnosticato ma non trattato, non sembrerebbero rappresentare una seria problematica. I pazienti che vengono precisamente informati sulla storia naturale dei tumori prostatici riescono spesso ad evitare spiacevoli effetti psicologici.

Un ulteriore supporto per tentare di differenziare neoplasie prostatiche più aggressive da quelle clinicamente meno aggressive, proviene da nuove ricerche cliniche nel campo della genetica, dei biomarkers e dell'imaging.

L'utilizzo di test genetici non è stato ancora introdotto nella pratica clinica per la carenza di evidenze scientifiche che li avvalorino: gli studi condotti fino a questo momento sostengono una possibile correlazione con polimorfismi del DNA ma è evidente che la percentuale di pazienti con queste caratteristiche è bassa rispetto alla popolazione generale e una strategia di questo tipo non è sicuramente vantaggiosa sotto il punto di vista economico.

I nuovi biomarkers recentemente proposti migliorerebbero probabilmente la nostra abilità diagnostica sebbene anche in questo caso non siano ancora pronti per essere uti-



lizzati su larga scala. Solo alcuni di loro sembrano realmente candidati e rivestire un ruolo nell'iter diagnostico del carcinoma prostatico.

Uno dei più promettenti è il PCA3 (Prostate Cancer Gene 3), che codifica per un RNA messaggero che viene sovraespresso nelle urine dei pazienti con tumore della prostata. Comunque, fino alla loro definitiva validazione clinica, al momento i nuovi biomarkers non sostituiscono né il PSA né la biopsia prostatica ma al massimo possono, in casi selezionati, aggiungere informazioni prognostiche.

Alla luce di quanto detto precedentemente, si comprende quanto molteplici siano ancora le problematiche legate allo screening e in generale alla prevenzione del carcinoma della prostata (primaria, secondaria e terziaria). L'impatto epidemiologico e sanitario della neoplasia prostatica richiede una continua ricerca finalizzata al contenimento della spesa pubblica ed al tempo stesso a un migliora-

mento delle strategie diagnostiche (identificazione delle forme letali) e terapeutiche.

Ad oggi, il dosaggio del PSA sierico, l'esplorazione rettale e la biopsia prostatica rimangono saldamente i punti cardine nella quotidiana "battaglia" nei confronti di tale malattia, alimentando comunque l'aspettativa verso uno screening "ragionato e condiviso" e verso altre future forme di prevenzione.

Nel Marzo 2010 la Siuro (Società Italiana di Urologia Oncologica), al termine di un meeting dedicato allo screening del cancro della prostata, ha elaborato e diffuso un "decalogo", approvato da un gruppo multidisciplinare (epidemiologi, urologi, oncologi, laboratoristi, anatomopatologi, medici di base, radioterapisti, biologi, rappresentanti delle istituzioni e dei pazienti) che sintetizza in modo mirabile e semplice le luci e le ombre che caratterizzano tuttora lo screening nel cancro della prostata (vedasi decalogo alle pp. 16 e 17). ■