

“DOVREMMO USARE IL PSA PER LO SCREENING DEI TUMORI DELLA PROSTATA?”

P. Vineis, G. Casetta*

Servizio di Epidemiologia dei Tumori

*Clinica Urologica 1, Università di Torino

IL PROBLEMA

Attività sistematiche di screening dei tumori della prostata tramite la misurazione del PSA (Prostate-Specific Antigen) non sono state chiaramente proposte in Italia, se non sporadicamente. Tuttavia, attività non sistematiche sono state intraprese da varie istituzioni, sia rivolgendosi direttamente ai cittadini sopra i 50 anni sia misurando il PSA in ambito ospedaliero senza precise indicazioni cliniche.

IL RAZIONALE

Il razionale presunto per lo screening è che l'identificazione precoce di un tumore clinicamente silente consentirebbe un trattamento più efficace e dunque una prognosi più favorevole. Questa assunzione va scomposta in almeno tre elementi:

- (a) è possibile, tramite un test pre-clinico, identificare i tumori in uno stadio più precoce? Quanti sono i falsi positivi e i falsi negativi al test? A quali successivi accertamenti vanno sottoposti i positivi al test?
- (b) Una volta identificati i portatori del tumore in stadio precoce, quali sono gli strumenti terapeutici disponibili? E' dimostrato che il trattamento precoce riduce la mortalità? Oppure ci si limita ad anticipare la diagnosi senza influire direttamente sulla mortalità? In altre parole, l'identificazione precoce corrisponde ad un reale guadagno di sopravvivenza o solo ad un prolungamento del periodo in cui l'individuo è consapevole di avere un tumore?

(c) La dimostrazione di un guadagno prognostico viene da studi osservativi oppure da sperimentazioni randomizzate (che consentano di escludere distorsioni?)

La proposta di qualunque forma di screening (anche non pianificato) richiede di poter rispondere a tutte queste domande.

LE FONTI DI INFORMAZIONE

Sul PSA disponiamo di diversi documenti consensuali o linee-guida. Quelli cui farò riferimento sono i seguenti, tratti dalla banca dati di linee-guida dell'AHCPR (Agency for Health Care Research and Quality americana, National Guideline Clearinghouse):

Linee guida dell'American College of Preventive Medicine (Am. J. Prev. Med. 1998; 15: 81-84)

Linee guida del National Cancer Institute americano (<http://canceret.nci.nih.gov>)

Linee guida INAHTA, Basque Office for Health Technology Assessment (reperibili presso sito www.inahta.org oppure www.euskadi.net/sanidad)

Linee guida del Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante du Quebec.

Linee guida della Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (revisione 1999) (reperibili presso sito www.ctfphc.org).

Altri documenti sono reperibili presso il sito del NHS Center for Reviews and Dissemination, York University (www.york.ac.uk)

L'American Cancer Society nel 1997 aveva rilasciato una linea-guida che suggeriva la misurazione del PSA e l'esplorazione rettale in tutti gli uomini di più di 50 anni, una volta l'anno. La linea-guida è attualmente in corso di revisione.

PROPRIETA' DEL TEST

In un contesto clinico (pazienti con *sintomi prostatici*) la sensibilità del PSA *totale* nei confronti del carcinoma prostatico è intorno al 70% e il valore predittivo positivo intorno al 48% (con una soglia dei valori di 4 ng/mL). In un contesto di screening (soggetti asintomatici) il valore predittivo è

destinato a scendere a causa della prevalenza molto minore della malattia, ed è risultato intorno al 25% negli uomini di 50-70 anni (cioè ogni 4 positivi al test uno ha un carcinoma). Inoltre la misurazione del PSA non consente di differenziare le lesioni con una prognosi favorevole da quelle a evoluzione maligna: è stato stimato che per ogni caso fatale identificato ne vengono trovati 5 non fatali.

IL PROBLEMA DEL PSA LIBERO

Il PSA libero e il rapporto tra PSA libero e PSA totale sono stati proposti per migliorare la predittività del PSA in ambito clinico (pazienti sintomatici). In particolare il PSA libero aumenta la specificità consentendo di differenziare i tumori maligni dall'ipertrofia prostatica benigna, soprattutto nei pazienti sotto 60 anni. Il problema degli studi clinici è che si basano sulla misurazione del PSA in soggetti che hanno la malattia conclamata al momento del prelievo, e che vengono confrontati con soggetti affetti da altre patologie benigne, mentre non esistono ancora studi sperimentali conclusi sul PSA libero in ambito di screening. Sono attualmente in corso due ampi trial sull'efficacia del PSA libero nello screening, uno negli USA e uno in Europa. Recentemente, Wald et al (Br J Cancer 82: 731-736, 2000) hanno misurato il PSA libero nel siero di uomini arruolati da sani in studi prospettici, e che avevano sviluppato un tumore della prostata nel corso del follow-up. La sensibilità era la stessa per il PSA totale e per quello libero (rispettivamente 52% e 56% per un follow-up di 6 anni dal prelievo di sangue).

BENEFICI

Finora nessuna sperimentazione randomizzata ha dimostrato una minore mortalità negli uomini sottoposti a screening con PSA rispetto a quelli non sottoposti. La situazione è analoga a quella che caratterizzava lo screening per i tumori del polmone negli anni '60: lo screening consentiva di identificare tumori di dimensioni inferiori e in stadio più precoce, ma non vi era dimostrazione di un reale beneficio clinico; i successivi studi randomizzati dimostrarono che la mortalità non si

riduceva. La storia naturale del carcinoma prostatico è molto complessa. Notoriamente fino al 30-40% degli uomini con più di 50 anni presentano un (micro) carcinoma prostatico clinicamente silente, e tale proporzione aumenta molto in età avanzata. Come già detto, per ogni caso “letale” (che avrebbe portato a morte) lo screening con PSA identifica anche 5.4 casi “non letali” (cioè scarsamente aggressivi sul piano clinico). Al momento, i falsi positivi più l’identificazione di casi di cancro ad evoluzione clinicamente benigna si associano a un carico di complicanze associate ai trattamenti (inclusa la mortalità intraoperatoria) da un lato, ed effetti collaterali (impotenza, incontinenza, stenosi uretrali, tromboembolia) dall’altro, tali da non giustificare lo screening.

CONCLUSIONI

A causa dell’assenza di prove di una riduzione della mortalità negli uomini sottoposti a screening, dell’elevato numero di falsi positivi e del serio rischio di un “lead-time bias” (pura anticipazione diagnostica senza benefici dimostrati), tutte le Agenzie citate sono contrarie all’attivazione di campagne di screening con PSA nella popolazione generale. L’impatto negativo sulla qualità della vita sembra superare i benefici dello screening.

La raccomandazione della Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (revisione 1999) classifica come “D” il grado della raccomandazione circa lo screening con PSA (vi sono discrete evidenze a supporto della raccomandazione di *escludere* il PSA dall’uso nell’ambito della “Periodic Health Examination” da parte dei medici di medicina generale Canadesi).

Il rapporto costo-beneficio di un programma di screening è stato valutato in 214.000 dollari USA per anno di vita salvata. Resta indiscussa la validità del test in un contesto clinico (pazienti sintomatici). I grandi trial in corso negli USA e in Europa con il PSA libero consentiranno di stabilire se questo metodo può avere utilità in ambito di screening.

ULTERIORE LETTURA

A. Tizzani, G. Casetta, P. Gontero: Lo screening del carcinoma prostatico: le ragioni del sì, le ragioni del no. *Minerva Urol. Nefrol.* 51: 137-141, 1999