

“LO SCREENING DEL CARCINOMA PROSTATICO: LE RAGIONI DEL SÌ, LE RAGIONI DEL NO.”

G. Casetta, P. Gontero

Clinica Urologica 1, Università di Torino

Le attese poste sullo screening del carcinoma prostatico si fondano sulla possibilità di ottenere una diagnosi precoce, che segua di poco l'inizio della malattia, nella speranza di guarire il paziente mediante una terapia praticata al momento opportuno, o almeno di prolungarne la sopravvivenza con la migliore Qualità di Vita possibile. Lo screening si può rivolgere alla popolazione generale, o piuttosto a sottopopolazioni selezionate in conformità a fattori di rischio che predispongono alla malattia. Evidentemente, ogni programma di screening deve soddisfare un requisito fondamentale, ovvero utilizzare mezzi diagnostici relativamente poco costosi, dotati di notevole affidabilità, d'alta specificità e non invasivi, tali quindi da non mettere a repentaglio la vita del paziente stesso né di danneggiarlo in alcun modo. In caso di diagnosi positiva, è necessario, inoltre, disporre di una terapia che sicuramente influenzi in modo favorevole l'andamento della malattia, se precocemente applicata.

In campo oncologico, lo screening è risultato essere effettivamente utile per i tumori del colon, dove esiste la possibilità di identificare lesioni precancerose agevolmente asportabili. Lo screening rivolto alla diagnosi precoce delle lesioni già francamente neoplastiche, anziché a quelle precancerose, si è dimostrato invece a sua volta utile per i tumori della mammella e della cervice uterina, mentre per tutti gli altri tumori, compreso il carcinoma della prostata, i dati sono più controversi: non esiste, infatti, ancora alcuna evidenza che, in questi ultimi tumori, si possa ottenere un prolungamento della sopravvivenza o un miglioramento della Qualità di Vita tramite lo screening. Attualmente per il carcinoma prostatico è possibile unicamente una diagnosi precoce di lesioni già neoplastiche.

Un appunto recentemente mosso ai risultati di alcuni programmi di screening di tale patologia è il rischio che siano riferiti tempi di sopravvivenza falsamente favorevoli, a causa di un errore di calcolo che è definito “lead-time bias”. Ammettiamo che dall'inizio della malattia neoplastica al momento del decesso vi sia, per le caratteristiche biologiche del tumore, un intervallo di cinque anni. Se, indipendentemente da ogni screening, la diagnosi è posta a tre anni dall'inizio della malattia, avremo un intervallo fra diagnosi e decesso, valutato come tempo di sopravvivenza, di due anni. Se la diagnosi

è più precoce, ed avviene al primo anno, dall'inizio della malattia, ma il paziente muore ugualmente al quinto anno, affermeremo che la sopravvivenza è di quattro anni, cioè raddoppiata. In realtà la durata della vita dall'inizio della malattia al momento del decesso rimane invariata. Questo è un dato che può portare ad errori concettuali assai frequenti. Nel caso della prostata non abbiamo ancora dati certi che una diagnosi precoce conduca ad un aumento della sopravvivenza. Inoltre si può incorrere nel "length-time bias" ovvero i partecipanti ad un programma di screening hanno più frequentemente un carcinoma in fase iniziale rispetto alla popolazione generale che ricorre alle cure dell'urologo solo in presenza di una sintomatologia; tutto ciò comporta un apparente incremento della diagnosi precoce ed una più lunga sopravvivenza dovuta non ai risultati dello screening ma piuttosto al diverso comportamento biologico delle neoplasie (1).

Inoltre per la lunga storia naturale della malattia, sarebbero necessari studi protratti per 15-20 anni, con un numero assai elevato di soggetti.

Perché uno screening del carcinoma prostatico sia efficace occorre pertanto rispondere alle seguenti domande:

- il carcinoma prostatico è una condizione clinica importante?
- lo screening è accurato?
- una diagnosi precoce aumenta realmente la sopravvivenza? Ed a quali costi in termini di Qualità di Vita?
- lo screening avviene tramite indagini non invasive?
- il beneficio è superiore al disagio?

Il carcinoma prostatico è una condizione clinica importante?

Indubbiamente sì: è infatti la principale causa di morte correlata a neoplasia nell'uomo. Nel 1994 in Italia si sono verificate 6.100 morti e sono stati diagnosticati circa 20.000 nuovi casi di carcinoma prostatico (2). Ogni 5 anni l'incidenza aumenta del 6-10% in Svizzera, del 25% nell'Europa Mediterranea, del 15-20% in Canada e Nord America; dal 1974 al 1988 è aumentata del 21% negli uomini tra 50 e 54 anni, del 62% tra i 55 e 59 e del 47% tra i 60 e 69 anni. L'aumento dell'incidenza è legato a numerosi fattori: l'aumento della frequenza dello stesso tumore, l'aumento dell'età media maschile, la disponibilità di mezzi diagnostici sempre più efficaci e la maggior sensibilità dei pazienti ai problemi urologici in senso lato (3). Inoltre, poiché ancora oggi molti carcinomi sono diagnosticati

in fase metastatica, i costi in termini di sofferenza del paziente, impegno delle strutture sanitarie e denaro sono molto elevati. Tuttavia, sappiamo che il carcinoma prostatico in progressione rappresenta solo una parte di un gruppo più ampio di tumori latenti, a lenta crescita, che hanno poco o nessun effetto sulla salute e sull'aspettativa di vita del paziente. Sono a tutti noti gli studi autoptici eseguiti in vari Paesi, che dimostrano come in circa il 30% di uomini oltre i 50 anni, senza alcuna storia o sintomi di malattie prostatiche, vi siano foci di carcinoma prostatico latente, così come è noto che praticamente il 100% dei soggetti di oltre 90 anni presenta all'autopsia foci neoplastici con caratteristiche anatomopatologiche indistinguibili dalle forme aggressive (4).

La maggior parte degli uomini muore quindi “con” piuttosto che “per” il carcinoma prostatico. Uno screening generale del carcinoma prostatico condurrebbe quindi alla scoperta di un elevato numero di carcinomi latenti per i quali una diagnosi precoce ed il successivo trattamento difficilmente sono necessari, non portando alcun beneficio al paziente. Studi più recenti pongono alcuni dubbi su quest'impostazione: è stato infatti dimostrato che circa un terzo dei carcinomi rilevati mediante il dosaggio del PSA presentano caratteristiche biologiche di elevata aggressività, come diffusione extracapsulare, volume elevato, anaplasia cellulare (5). Queste osservazioni suggeriscono quindi, ma non provano, che queste neoplasie sono clinicamente più importanti rispetto ai tumori latenti scoperti in corso di autopsia. Gli stessi aspetti anatomopatologici sono presenti nel 10-88% delle autopsie di pazienti deceduti senza alcuna storia di malattia prostatica (6).

Lo screening è accurato?

La malattia sottoposta a screening deve poter essere rilevata in uno stadio precoce senza un numero troppo elevato di falsi positivi; in altre parole, condizione indispensabile per uno screening è la disponibilità di uno o più test con buona sensibilità e specificità. L'esplorazione rettale (ER), il più vecchio test di screening, ha una bassa sensibilità, il 25-35% delle neoplasie sono localizzate in zone inaccessibili a tale esame, ed una limitata specificità (7). L'ecografia prostatica transrettale (ETR) è leggermente migliore, ma l'incapacità di distinguere tra noduli benigni e maligni, il costo e l'invasività ne fanno uno strumento non idoneo ad uno screening di massa (8). Attualmente il dosaggio del PSA è il test più accurato, con una sensibilità che raggiunge l'80% . La sua specificità è però altrettanto elevata, con un 28-35% di falsi positivi legati all'ipertrofia prostatica benigna o a fatti infiammatori (6).

In conclusione, il valore predittivo positivo è pari a circa il 30%, e ciò significa che due persone su tre con PSA elevato sono falsi positivi. La specificità del test aumenta calcolando ad esempio la densità del PSA, cioè il rapporto tra PSA e volume prostatico, oppure correlando il PSA all'età del paziente, o, più recentemente, determinando il rapporto tra PSA complessato e libero. Combinando l'ER con il dosaggio del PSA il valore predittivo positivo dello screening aumenta dal 32 al 49% (9).

Una diagnosi precoce aumenta realmente la sopravvivenza? Ed a quali costi in termini di Qualità di Vita?

La diagnosi precoce di una malattia potenzialmente letale sembrerebbe ovvia in termini di aumento delle probabilità di guarigione o comunque di aumento del tempo di sopravvivenza. L'esperienza nello screening di altre neoplasie ha però dimostrato l'inesattezza di questa affermazione. Infatti, considerando ad esempio il tumore polmonare, è stato dimostrato che una diagnosi precoce ha un impatto ridotto sulla mortalità (10). Alcuni studi randomizzati sono attualmente in corso in Europa (11) e negli Stati Uniti (12), ma i loro risultati non saranno disponibili prima di diversi anni, e nel frattempo occorre basarsi su evidenze indirette per stabilire l'efficacia di una diagnosi precoce nel carcinoma prostatico. Un esempio è la riduzione del 6% della mortalità specifica per tumore prostatico negli Stati Uniti dopo l'introduzione di alcuni programmi di screening, ma la prova che tale riduzione sia reale o dovuta allo screening non esiste allo stato attuale (12). Altro esempio indiretto del beneficio dello screening è il riscontro che le neoplasie diagnosticate mediante il PSA sono generalmente di basso stadio e quindi, se trattate, associate ad una più lunga sopravvivenza rispetto ai casi con malattia in stadio più avanzato (13). Tale rilievo potrebbe tuttavia essere legato a due variabili, il lead-time ed il length-time bias, piuttosto che ad un reale impatto dello screening. Come detto in precedenza, il lead-time bias conduce infatti ad un aumento della sopravvivenza legato al tempo più precoce della diagnosi piuttosto che ad effettivo incremento del tempo di sopravvivenza. Il length-time bias è invece dovuto al fatto che ogni screening tende a rilevare in maggior misura le neoplasie latenti, a lenta crescita, rispetto a quelle più aggressive, ma anche più rare, nella popolazione generale.

Altro importante motivo di dubbio sull'efficacia di una diagnosi precoce del carcinoma prostatico è l'incertezza sull'efficacia del trattamento cui dovrebbero essere sottoposti i pazienti. La riduzione della morbilità e della mortalità del carcinoma prostatico dopo terapia ormonale, chirurgica e radiante, associate variamente tra loro, non è ancora stata dimostrata in studi clinici randomizzati e controllati. I

dati disponibili provengono da studi in cui usualmente non è presente un braccio di controllo, e pertanto non è certo che la riduzione sia dovuta alla terapia oppure al caso, e che gli stessi risultati si sarebbero potuti ottenere anche non trattando i pazienti. Inoltre, la definizione di Risposta Completa (CR) è ottenuta mediante indici surrogati, come ad esempio la normalizzazione del PSA. Lo scetticismo sul ruolo della terapia è aumentato dopo la pubblicazione di uno studio svedese, che ha dimostrato in 223 pazienti con malattia localizzata non trattati (wait and see) una sopravvivenza a 15 anni dell'81%. Le cause di morte in questo gruppo sono state diverse in due pazienti su tre. L'elevato numero di pazienti anziani, con neoplasia localizzata e ben differenziata, presenti nello studio è un'ovvia critica allo stesso, ed inoltre occorre considerare che due terzi dei pazienti sono andati incontro a progressione, sebbene al momento questa non alteri la sopravvivenza (14).

La Qualità di Vita può essere inoltre più o meno pesantemente alterata dalla terapia o dalle sue complicazioni. L'impotenza, l'incontinenza, le radiodermiti incidono tutte su questo aspetto assai importante, ma sinora poco considerato, nel trattamento complessivo del paziente oncologico, inteso come persona affetta da una malattia potenzialmente, quando non sicuramente, letale, e non come caso da inserire in uno studio. Ad esempio le potenziali complicanze della prostatectomia radicale sono notevoli: impotenza dal 20 all'85%, incontinenza 1-27%, stenosi uretrali 10-18%, tromboembolia 2-30%, complicanze anorettali 1-23%, morte 0,3-2% (6). La probabilità di queste complicanze dipendono dalla popolazione e dall'esperienza dell'Urologo, ma in nessun caso si può affermare che il trattamento sia innocuo.

Lo screening avviene tramite indagini non invasive?

Sia lo screening sia la terapia del carcinoma prostatico causano dolore. Il dolore principale dello screening è il risultato falso positivo, che richiede ulteriori controlli sempre più invasivi prima di porre, e non sempre accade, la diagnosi corretta. Le implicazioni sulla salute pubblica sono enormi, se si considera un eventuale screening di massa. Come già detto due riscontri su tre di PSA elevato sono falsi positivi; se questo dato è moltiplicato per le decine di migliaia di uomini potenzialmente coinvolti in tale progetto, gli effetti sono facilmente intuibili.

Il beneficio è superiore al disagio?

Il beneficio deve ancora essere provato da studi controllati, quindi non si può, al momento, rispondere scientificamente alla domanda. Estrapolando i dati disponibili dagli studi in corso, si deduce che lo screening e la diagnosi precoce determinano un modesto incremento della sopravvivenza, ma che l'impatto sulla Qualità di Vita del trattamento applicato è negativo (15). Una diagnosi precoce è infatti possibile anche se a costi elevati; ma un trattamento radicale che possa con certezza curare il carcinoma prostatico deve ancora essere dimostrato. La cura non è tuttavia il solo obiettivo da perseguire: altrettanto importante è come questo venga conseguito. Anche la semplice ormonoterapia con la morbidità causata dagli effetti collaterali della deprivazione androgenica rappresenta un grave problema sociale, e può significativamente ridurre i benefici della riduzione della progressione neoplastica e dell'aumento del tempo di sopravvivenza.

Inoltre, ogni trattamento sembra essere inutile o indifferente quando l'aspettativa di vita è inferiore a 10 anni, tanto che anche i proponenti studi di screening suggeriscono di escludere tali pazienti.

Conclusione

Allo stato attuale delle conoscenze non è provato che lo screening di massa del carcinoma prostatico sia efficace. I propugnatori dello screening sostengono che la ricerca deve dimostrare che lo screening non ha ragione di essere effettuato, mentre gli scettici affermano che i benefici devono superare gli inconvenienti. Inoltre, il principio "primum non nocere" deve essere imperativo, considerando che oggetto dello screening è una popolazione sana. Questi differenti approcci al problema hanno condotto a conclusioni diverse, sia pro sia contro l'esecuzione di screening di massa. Come detto, un programma di screening è efficace se è possibile effettuare un trattamento definitivo. La prostatectomia radicale è senz'altro un trattamento consigliabile, ma non ancora universalmente accettato. I pazienti sottoposti a tale intervento hanno una sopravvivenza maggiore rispetto a quelli in cui la diagnosi è stata posta in stadi più avanzati, tuttavia, non si conosce ancora completamente la storia naturale della malattia, e non esistono prove concrete che uno screening possa ottenere un aumento della sopravvivenza con un analogo incremento della Qualità di Vita. Un'analisi dei costi/benefici può contribuire a risolvere alcuni dubbi sull'effettivo vantaggio per il paziente e per la società di un programma di screening. Considerando i limiti dei tests di screening, l'esplorazione rettale, il dosaggio del PSA e l'ecografia

prostatica transrettale dovrebbero essere gli accertamenti sempre eseguiti in tutti i soggetti. Se ipotizziamo, in accordo a diverse esperienze, che la percentuale di riscontri positivi è circa del 3%, un numero molto elevato di maschi oltre i 50 anni dovrebbe rivolgersi a centri urologici per una terapia adeguata. La maggior parte di questi presenterà una lesione confinata alla ghiandola, e pertanto, considerando che il trattamento più consigliabile in questi casi è la prostatectomia radicale, un numero elevato di pazienti dovrà essere sottoposto a questo intervento. Ad esempio, negli USA dal 1984 al 1990 il numero di prostatectomie radicali è aumentato di 6 volte. Questo tipo di chirurgia è certamente invasivo, e le sue complicanze precoci e tardive influenzano negativamente la Qualità di Vita. Se moltiplichiamo il numero di pazienti operati per il numero di complicanze, possiamo sicuramente affermare che il risultato del programma di screening è gravato da un elevato rischio di morbidità e di mortalità. In conclusione, la riduzione della mortalità e della morbidità metastatica sarà annullata dalla morbidità a breve e lungo termine del trattamento.

A queste considerazioni di ordine medico se ne aggiungono altre di carattere economico altrettanto importanti. I sistemi di assistenza sanitaria di tutti i Paesi socialmente avanzati non sono in grado di sostenere i costi di diversi programmi di screening ed i costi ad esso correlati: nel caso in questione la prostatectomia radicale, la radioterapia, l'ormonoterapia, le complicazioni successive e l'indispensabile follow-up conseguente, a meno che non sia provata la loro efficacia. Nel caso del carcinoma prostatico, i costi correlati alle indagini obbligatorie nei falsi positivi ridurrebbero significativamente le risorse disponibili per altri programmi sicuramente efficaci.

Per concludere, considerando tutti i vantaggi e svantaggi menzionati, possiamo affermare che dovrebbe essere effettuato uno studio nazionale o internazionale controllato, che risponda ai molti quesiti ancora senza risposta includendo la popolazione maschile con un'aspettativa di vita di almeno 10-15 anni, in cui cioè la morbidità della prostatectomia radicale sia bilanciata dalla ragionevole diminuzione della mortalità malattia specifica.

Bibliografia

1. Love R. R. e Camilli A. E. The value of screening. *Cancer* 48(suppl.2):489-494,1981
2. De Carli A. e La Vecchia C. Cancer mortality in Italy, 1991. *Tumori* 80,6:405-415,1994
3. Coleman M. Trends in cancer incidence and mortality. International Agency for Research on Cancer (IARC) Scientific Publications 121, Lyon, IARC, 121, 1993
4. McNeal J. E. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet*, 1:60-63,1986
5. Catalona W. J. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 270:948-954,1993
6. Woolf S. H. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: an examination of the evidence. *N. Engl. J. Medicine* 333:1401-1405,1995
7. Scardino P. T. Early detection of prostate cancer. *Urol. Clin. N. Amer.* 16:635-655,1989
8. Babaian R. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *Cancer*, 69:1195-1200,1992
9. Catalona W. J., Richie J. P., Ahmann F. R., Hudson M.A., Scardino P.T., Flanigan R.C. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol.* 151,5:1283-1290,1994
10. Fontana R. S., Sanderson D. R., Woolner L. B. Lung cancer screening: the Mayo program. *J. Occup. Med.* 28:746-750,1986
11. Schroder F. H. European randomised study of screening for prostate cancer: progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies. *Cancer*, 76:129-134,1995
12. Gohagan J. K. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute. *J. Urol.* 152:1905-1909,1994
13. Walsh T. J. e Brawer M. K. The Swedish prostate cancer paradox. *JAMA* 277:497-498,1997
14. Johansson J. E., Holmberg L., Johansson S., Bergstrom R., Adami H. O. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 277,6:467-471,1997
15. Krahn M. D. Screening for prostate cancer: a decision analytic view. *JAMA* 272:773-780,1994