

**Paziente sano e prevenzione oncologica:
lo screening del carcinoma prostatico**

A cura di

Giampaolo Collecchia

LA FINESTRA SUL CORTILE

BUCCHI 2002

Gira
una nuova
malattia

Di che
marca?



Editor's choice

"Si possono fare molti soldi dicendo ai sani che sono malati"

R Moynihan, 2003

The screening industry

*...The "sell" is simple. You might have something horrible lurking in your body. The scan will show it and allow early treatment.....the problems lie in medicine's difficulties in defining **normality**.....so you have almost no chance of emerging as normal*

....the prophylactic removal of colons, ovaries, breasts, and gullets may be killing people without benefit...

Richard Smith, editor

BMJ 2003;326

Enthusiasm for Cancer Screening in the United States

Jama, 2004

“Tra mille dollari e una TAC che cosa scegliereste ?”

Ø 73% preferisce la TAC

Ø 87% ritiene che sottoporsi ad uno screening sia sempre una buona idea

Ø 98% dei soggetti che hanno avuto un falso positivo si dichiara comunque contento di aver effettuato l'esame

Ø 41% ritiene che una donna di 80 anni che non abbia mai fatto una mammografia sia un'irresponsabile (32% una colonscopia)

MEDICINA GENERALE

Persone "sane fino a prova contraria"

Attenzione alla salute

Controllo della domanda

Mantenimento della salute

Health/illness management

*Il Medico di Medicina Generale fa un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie attraverso il **coordinamento delle cure**...agendo da interfaccia con altre specialità e assumendo, quando si renda necessario, il ruolo di **difensore dell'interesse dei pazienti** ...*

...se necessario "sottraendoli" a screening, esami e trattamenti non necessari



Osservatorio screening



- **Epatite C :**

- Uno screening di massa basato sull'invadenza 1996

- **Epatite C :**

- Screening HCV : ritirata dopo la grancassa. 1997

- **Tumore del polmone a Varese :**

- al cancro del polmone la precocità non serve. 1997

- **Esofago di Barret a Parma :**

- criptoscreening dell'esofago di Barret. 1998

- **Tumore della prostata :**

- Lo screening prostatico può fare danno - 1999

- **Tumore della prostata :**

- Screening prostatico: perseverare è diabolico -2000

- **Tumore del polmone :**

- Inutile scrutare quando non è possibile curare - 2002

Realtà attuale italiana

- ∅ quasi completa mancanza di informazione al pubblico su limiti e rischi di importanti interventi preventivi
- ∅ ricorrenti proposte di iniziative preventive, spesso non supportate da prove di efficacia, in grado di generare sensazioni di urgenza e quindi domanda di azione
- ∅ incapacità del pubblico di sviluppare un'autonoma capacità di valutazione/scelta ⇒ subalternità alle proposte della medicina



**SCREENING DI
MASSA,
CENTRALIZZATO**

**IN ITALIA IN MG PREVALENZA DELLA
MEDICINA DI ATTESA, OPPORTUNISTICA,
O A RICHIESTA DEL P.**

Perché ?

- Scarsa mentalità epidemiologica
- Maggiore attenzione per il singolo individuo che per la globalità degli assistiti \Rightarrow paradosso degli assenti e della cura inversa
- Organizzazione complessa di uno screening vs mancanza di incentivi culturali ed economici \Rightarrow iniziative spontanee non validate

Organizzazione di uno screening

- Riunioni di preparazione
- protocollo
- studio pilota
- esame dati preliminari
- riesame del protocollo
- sistema di chiamata (lettera, telefono, familiari)
- supporti informativi
- sistemi di richiamo



**.....portiere, centralinista, segretaria, infermiere,
consigliere, decrittatore e trascrittore di referti,
esplicatore di regole burocratiche.....**

Ruolo fondamentale del MMG nell'azione complessiva

⊕ Il MMG entra in contatto con oltre il 90% dei propri assistiti almeno una volta ogni 5 anni

⊕ Il 75% delle donne in un anno consulta il proprio medico

- Tutta la popolazione assistita ha un accesso libero e gratuito alle sue prestazioni
- Il MMG ha una conoscenza approfondita del paziente, della sua famiglia e del loro contesto di vita

Maggiore percentuale di risposta a campagne di screening in caso di coinvolgimento dei MMG

MMG

```
graph TD; MMG[MMG] --> Discussion[DISCUSSIONE NEI CASI DI RIFIUTO, DI INDECISIONE; COLLABORAZIONE NEI RICHIAMI...]; MMG --> Information[INFORMAZIONE (FINALITÀ, BENEFICI, LIMITI, RISCHI E MODALITÀ DI EFFETTUAZIONE)];
```

DISCUSSIONE NEI CASI DI RIFIUTO, DI INDECISIONE; COLLABORAZIONE NEI RICHIAMI...

INFORMAZIONE

(FINALITÀ, BENEFICI, LIMITI, RISCHI E MODALITÀ DI EFFETTUAZIONE)

*...Tra incudine e martello
Interfaccia tra paziente,
conoscenze scientifiche e
profane, strutture a
disposizione, pubbliche e
private*

“Siamo convinti che ci sia una grossa differenza fra la pratica di tutti i giorni e lo screening. Se un paziente chiede aiuto a un medico, il medico fa del suo meglio: non è responsabile dei difetti del sapere medico. Ma il medico pratico che inizia un programma di screening si trova in una posizione ben diversa. Riteniamo che, per sentirsi autorizzato a procedere in tal senso, egli debba avere PROVE CERTE della possibilità dello screening di modificare l’andamento della malattia per una percentuale significativa delle persone che vi partecipano”

Cochrane A, 1971

Requisiti per l'effettuazione di procedure di screening

- **Prove di efficacia**
- Rilevanza sociale
- Popolazione identificabile
- Invito alla partecipazione
- Test appropriato
- Periodicità definita
- Protocollo **diagnostico e terapeutico**
- Follow-up attivo
- Risorse adeguate
- Valutazione di qualità in tutte le fasi

Lega italiana per la lotta contro i tumori, 1988

EFFICACIA DELLO SCREENING

- ∅ diminuzione della frequenza della patologia oggetto dell'intervento (*prevenzione primaria*)
- ∅ riduzione degli effetti morbosi conseguenti alla comparsa di un evento patologico (*prevenzione secondaria*)
- ∅ beneficio dimostrato, sul singolo e/o sulla collettività
- ∅ minimo danno al singolo soggetto (*effetti collaterali, sovradiagnosi, ansia indotta, falsa rassicurazione....*)

Presupposti di uno screening

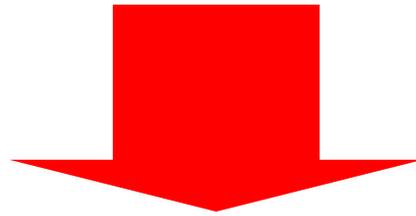
- Prevalenza della patologia in fase **preclinica**, durante la quale essa sia identificabile
- Possibilità del trattamento precoce di **modificare la storia biologica in senso favorevole** rispetto a quello tardivo, in un numero significativo di casi

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

- determinante dell'utilità di uno screening è la prevalenza della patologia in fase preclinica (dipendente dalla durata media di questa e dall'eventualità o meno di un precedente screening), durante la quale essa sia identificabile
- le patologie in genere si sviluppano attraverso stadi progressivamente più gravi: **a volte però la malattia non evolve oppure scompare o addirittura rimane in fase asintomatica per tutta la vita.**
- possibile che le malattie un tempo diagnosticate solo in fase sintomatica fossero espressione delle forme più gravi
- il trattamento precoce deve **modificare la storia biologica in senso favorevole** rispetto a quello tardivo, in un numero significativo di casi

SCREENING = ANTICIPO DIAGNOSTICO

OBIETTIVO FONDAMENTALE



**RI DUZI ONE MORTALI TA'
E I NCI DENZA**

Possibili distorsioni

LEAD TIME BIAS

“bias dell’anticipazione diagnostica”

**Apparente aumento della
sopravvivenza dovuto
all’allungamento del periodo di
osservazione senza posticipazione
del decesso**

Possibili distorsioni

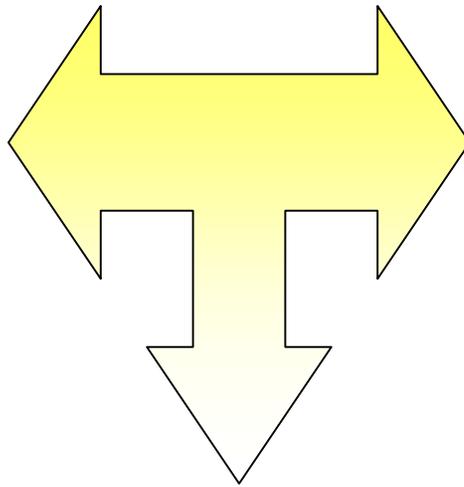
LENGHT BIAS

“bias della durata preclinica”

Selezione di soggetti con neoplasie ad evoluzione lenta o lentissima, con una lunga fase preclinica, a prognosi ottima anche in assenza di qualsiasi intervento terapeutico

SOVRADIAGNOSI

**Consapevolezza di
avere un cancro**

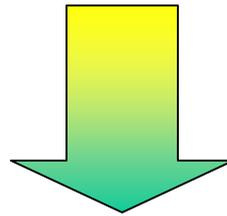


Overtreatment

**Apparente maggiore
diffusione**

LEAD TIME BIAS

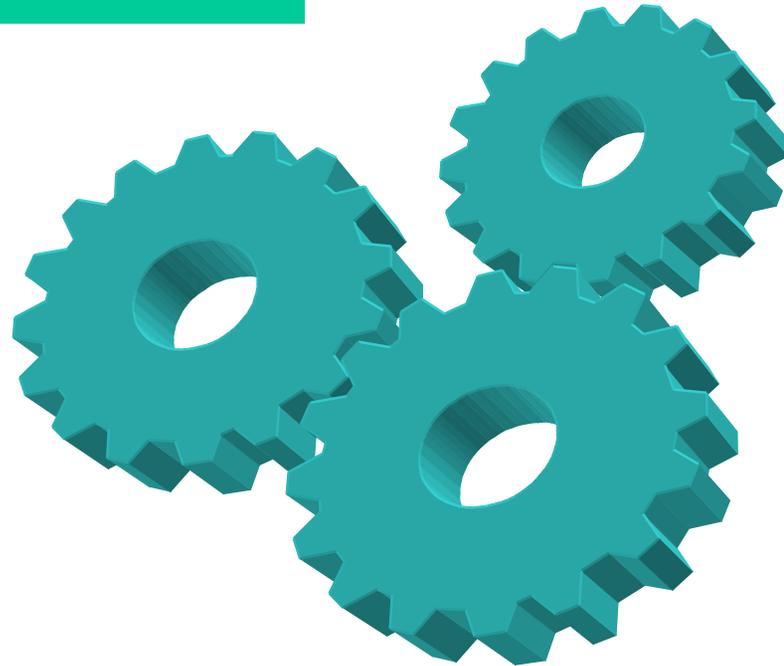
LENGTH BIAS



**APPARENTE MIGLIORAMENTO
DELLA PROGNOSE**

**APPARENTE
MAGGIORE
DIFFUSIONE**

**APPARENTE
MIGLIORAMENTO
DELLA PROGNOSE**



Ciclo

crescente

di intervento

Un test di screening non è per definizione diagnostico. Suddivide i soggetti esaminati in

POSITIVI E NEGATIVI

I soggetti risultati positivi devono essere sottoposti ad una serie di esami successivi di

**APPROFONDIMENTO
DIAGNOSTICO**

Validità del test

Sensibilità

- Capacità di identificare come positive le persone ammalate (\downarrow FN)

Valore predittivo positivo

- Probabilità di un soggetto di essere affetto dalla patologia in questione una volta risultato positivo al test di screening

Specificità

- Capacità di identificare come negative le persone sane (\downarrow FP)

Valore predittivo negativo

- Probabilità di un soggetto di non essere affetto dalla malattia in esame una volta negativo al test

Epidemiologia del carcinoma prostatico

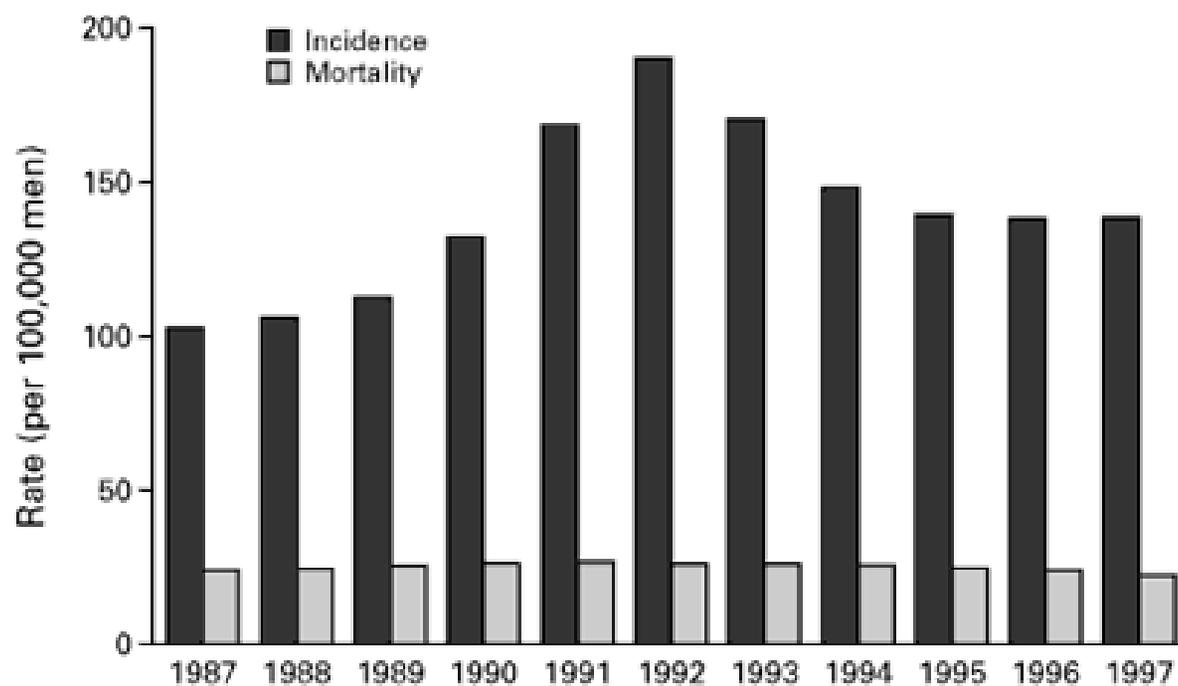
Incidenza e prevalenza in continuo aumento per:

- aumento dell'età media
- maggior diffusione del dosaggio del PSA
- aumento di ca. incidentali postTURP
- progressi della diagnostica ecografica transrettale
- mapping biottici ecoguidati

**Mortalità negli USA invariata negli ultimi
30 anni**



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



In Italia

- Incidenza di oltre 18.000 casi/anno (48,26/100.000), oltre 7.000 morti (1998)
- Prevalenza stimata tra 55.000 e 135.000 casi
- Mortalità per CaP tra il 1955 e il 1994 dal 5,5% al 7,2% di tutte le morti per tumore nei maschi

FATTORI DI RISCHIO PER IL CAP

Accertati

- età
- etnia afro-americana
- familiarità
- dieta ricca di grassi, carni rosse, prodotti caseari (calcio)

Possibili

- bassa introduzione di prodotti derivati dai pomodori (licopene), selenio, vitamina E, soia

ESCLUSI tabacco, alcool, testosterone, vasectomia, I PB

Modalità di screening

- **Screening di massa** diagnosi di malattia in fase preclinica, asintomatica, in tutti i soggetti apparentemente sani (maschi sopra i 50 anni)
- **Screening mirato** in soggetti a rischio (razza nera, familiarità)

Test di screening

- PSA: buona sensibilità (67-88%) ma scarsa specificità (circa 50-60%, alto numero di falsi positivi)
- PSA + ratio PSA F/T: aumenta la specificità
- Esistono pazienti con caP a forte componente indifferenziata, con PSA nei limiti (20%)

Importanza teorica dello screening

L'esplorazione rettale ha scarsa sensibilità (circa 20%), a meno che la neoplasia non sia in fase avanzata.

- Anticipazione diagnostica (circa 10 anni)
- Possibilità di diagnosticare un carcinoma ancora confinato all'organo (56-71% dei pazienti)
- Possibilità di disporre di terapia chirurgica definitiva per forme confinate all'organo, con sequele per il paziente oggi minori per miglioramento della tecnica
- Riduzione della morbidità per sintomi locali e sviluppo di metastasi

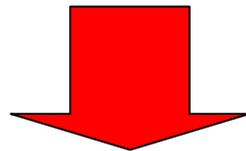
Linee guida favorevoli

La Canadian Urological Association e l'American Urological Association propongono il dosaggio del PSA e una ER una volta l'anno per tutti i soggetti sani di sesso maschile di età compresa tra i 50 e i 70 anni.

Per i soggetti a rischio (razza nera e familiarità) lo screening dovrebbe essere iniziato a 40 anni

Il problema della significatività clinica

- L'incidenza di piccoli focolai di CaP ben differenziato in soggetti sopra i 50 anni è del 30% (70% negli ultraottantenni)
- Peraltro solo nel 10% determinano malattia conclamata e morte nel 30%



Rischio di diagnosticare tumori che rimarrebbero
silenti, senza rilevanza clinica (da 2 a 3 su 4)
(morire CON il caP piuttosto che PER sua causa)

Una concentrazione del PSA tra 4-10 ng/ml non significa avere un 25% di probabilità di avere un cancro della prostata ma “un 25% di probabilità di avere diagnosi istologica di neoplasia prostatica, verosimilmente **SOVRADIAGNOSTICATA** e aver bisogno di una terapia non necessaria, per una lesione che non progredirà né minaccerà la vita. Se questo porterà anche a ridurre il rischio di morte ancora non si sa”

Ogni 27 casi diagnosticati con lo screening, 24 sarebbero rimasti asintomatici, 3 avrebbero provocato sintomi, 1 provoca il decesso del paziente

Documento finale di consenso elaborato a seguito della Consensus Conference di Firenze (17.5.2003), edito a cura di:

Associazione Italiana di Epidemiologia, Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Associazione Italiana di Oncologia Medica, Associazione Italiana Medici di Famiglia, Associazione Urologi Italiani, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze, Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma, Gruppo Uro-oncologico del Nord Est, Società Italiana di Andrologia, Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Società Italiana di Chirurgia Oncologica, Società Italiana di Genetica Umana, Società Italiana di Medicina Generale, Società Italiana di Psico-oncologia, Società Italiana di Radiologia Medica, Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica, Società Italiana di Urodinamica, Società Italiana di Urologia Oncologica, Società Urologia Nuova

1. Non esiste al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione allo 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).
2. Il PSA resta un valido presidio, **in occasione di consultazione medica**, per la diagnosi differenziale del carcinoma prostatico ove esista un sospetto clinico anche minimo di tale patologia.
3. Il dosaggio del PSA in soggetti asintomatici potrà essere prescritto in occasione di consultazione medica, a giudizio del sanitario, in base agli elementi clinici a sua conoscenza e previa **informazione** del paziente sui pro e contro della determinazione del marcatore in assenza di un sospetto diagnostico o di fattori di rischio.

STIMA DI VITA GUADAGNATA

Età (anni)	Media per ogni pz con ca localizzato	Media per ogni pz sottoposto a screening
50-60	3 anni	17 giorni
60-70	1,5 anni	17 giorni
Oltre 70	0,4 anni	3 giorni

Coley et al. Ann Intern Med, 1997

Antigene prostatico specifico (PSA)

- Glicoproteina ad attività enzimatica sintetizzata dalle cellule epiteliali prostatiche degli acini e dei dotti; causa la liquefazione del coagulo seminale
- Aumenta in IPB, prostatiti, ritenzione urinaria e CaP
- Dosaggio influenzato da alcune variabili e manipolazioni

Patologie prostatiche che determinano incremento del PSA

- **IPB** (0,2 ng/ml per ogni gr di IPB Stamey, N. Engl. J. Med.1987 25% dei soggetti con IPB hanno PSA > 4)
- **Prostatite** (PSA > 4ng/ml nel 71% delle prostatiti acute, nel 15% delle prostatiti batteriche croniche e nel 6% delle abatteriche)
- **Adenocarcinoma prostatico** (3,5 ng/ml per ogni gr di tumore Stamey, J. Urol. 1989)

Variabili che influenzano il dosaggio

<ul style="list-style-type: none">• Eiaculazione• Attività fisica intensa	Aspettare 24-48 ore
E.R (?)., massaggio prostatico, ecografia transrettale, biopsia prostatica, catetere vescicale, cistoscopia	Aspettare 15 gg (4 sett. dopo biopsia)
IVU e patologia infiammatoria prostatica	Ripetere dopo terapia antibiotica
Terapia con finasteride	Il PSA viene dimezzato

Forme presenti nel siero

- PSA free (non si lega agli inibitori delle proteasi)
- PSA-ACT (α 1- antichimotripsina)
- PSA-AMG (α 2-macroglobulina)
- PSA-PCI (proteina-C inhibitor)
- PSA-ITI (inter- α -tripsina inhibitor)

Solo il PSA free e il PSA-ACT sono dosabili

Valori di cutoff del PSA

- Tra 2,5 e 4 ng/ml: valori "normali", corretti per età e per l'IPB coesistente (12-23% caP) (fino a 50 anni: $\leq 2,6$ ng/ml)
- tra 4 e 10 ng/ml: zona grigia (25% CaP)
- > 10 ng/ml: valori patologici ($>50\%$ CaP)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Il K Prostatico scoperto mediante biopsia non è raro tra i maschi con livelli di PSA ≤ 4 ng/ml (prevalenza del **15,2%**, 12,5-25% di alto grado)

6,6% tra i soggetti fino a 0,5 ng/ml

10,1% tra 0,6 e 1,0; 17,0% tra 1,1 e 2,0

23,9% tra 2,1 e 3,0; 26,9% tra 3,1 e 4,0



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

- ∅ i dati non sorprendono (prevalenza 15-60% in statistiche autoptiche su uomini dai 60 ai 90 anni)
- ∅ i tumori scoperti a valori più bassi di PSA sono in genere piccoli e di basso grado, a minore potenziale di malignità (overtreatment)
- ∅ mancano dati prognostici specifici
- ∅ dati già esistenti sui cutoff più bassi dimostrano vantaggi minimi
- ∅ importanza in caso di familiarità e PSA velocity
- ∅ fondamentale una corretta informazione al paziente

Dati preliminari dello studio PLCO Cancer Screening Trial indicano che in quasi il 99% degli uomini con PSA < 1 ng/ml questo rimane "negativo" (< 4) durante i 4 anni successivi, nel corso dei quali il test venga condotto con frequenza annuale.

Inoltre il 99% dei soggetti con PSA tra 1 e 2 ng/ml presenta un test negativo anche l'anno successivo.

Screening ogni 5 anni per PSA < 1, ogni 2 anni per PSA compreso tra 1 e 2 ng/ml

⇒ riduzione del 55% del numero di PSA eseguiti (risparmio negli USA di 1 miliardo di dollari l'anno)

Significato del rapporto PSA F/T

- Nei pazienti con CaP aumenta la produzione di ACT e conseguentemente incrementa la quota di PSA-ACT serico.
- è diminuzione percentuale della quota di PSA libero e quindi del rapporto PSA libero/PSA totale
- Nei noduli di I PB scarsa produzione di ACT: maggiore percentuale di PSA free nel siero

Per valori di PSA compresi tra 4 e 10 ng/ml (zona grigia) il ricorso al rapporto PSA F/T (con cut-off consigliabile di 20%), consente di arrivare ad una sensibilità dell'86% e ad una specificità del 77% per la diagnosi di ca prostatico.

Un rapporto < 5% è praticamente diagnostico per neoplasia

PSA density (PSAD) e PSADTZ; PSA velocity (PSAV)

- **PSAD** concentrazione di PSA serico rispetto al volume prostatico misurato con ecografia. Cut-off: 0,15. Sensibilità bassa.
- **PSADTZ** concentrazione di PSA serico rispetto al volume della zona di transizione.
- **PSAV** incremento del PSA serico nel tempo. Cut-off: aumento di 0,75 ng/ml per anno (3 o più misurazioni in 1-3 anni)