



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Lo screening del cancro prostatico
Data 19 febbraio 2006 alle 12:36:00
Autore R.Rossi

Ressa:
Sono molto perplesso, dopo le recenti acquisizioni, circa l'utilità di questo screening.

Rossi:
Il problema principale è che il cancro prostatico è una neoplasia molto frequente. Dati autotipici dimostrano che foci di cellule neoplastiche si ritrovano nella prostata di circa il 30-40% degli uomini oltre i 50 anni e nel 70% degli ultraottantenni. Tuttavia solo in una ridotta percentuale dei casi il tumore diventa sintomatico e porta a morte il paziente. Esistono, infatti, neoplasie evolutive e forme non evolutive, che non sarebbero mai diagnosticate se non venissero ricercate attivamente con lo screening. Attualmente è possibile diagnosticare la malattia in una fase iniziale: si ritiene che lo screening con il dosaggio del PSA possa portare ad un'anticipazione diagnostica di parecchi anni. Però non si riesce a prevedere quali casi evolveranno negativamente. Con uno screening ed un trattamento indiscriminato si rischia, pertanto, di "curare" neoplasie che non avrebbero mai dato segni clinici e che sarebbero rimaste quiescenti per tutta la vita. In altre parole molti muoiono "con" un cancro prostatico ma "non a causa" di esso. Un altro problema nasce dal fatto che, nelle forme localizzate iniziali di cancro della prostata, non è ben chiaro quale debba essere il trattamento ottimale. Uno studio recente, che confrontava prostatectomia e "vigile attesa" nel cancro prostatico localizzato, ha dimostrato che l'intervento chirurgico riduce la mortalità specifica ma non la mortalità totale [1].

Ressa:
Credo che sia il momento di parlare del famoso PSA.

Rossi:
Il PSA è una glicoproteina sintetizzata nell'epitelio duttale e negli acini prostatici e secreta poi nel liquido seminale. E' prodotta quasi esclusivamente dalla ghiandola prostatica e in misura trascurabile da altri tessuti (mammella, endometrio, ghiandole sudoripare). Può aumentare sia per patologia tumorale maligna che in corso di malattie benigne: prostatiti acute e croniche, ipertrofia prostatica, può risultare elevato dopo esercizio fisico intenso, massaggio prostatico, dopo biopsia trans-rettale, dopo TURP e prostatectomia radicale; è controverso se aumenti dopo eiaculazione. Si tratta quindi di un marker specifico della prostata ma non necessariamente indicativo di neoplasia. Pensa che Stamey, l'urologo che decenni fa propose per primo il dosaggio del PSA per la diagnosi precoce di cancro della prostata, del tutto recentemente è arrivato ad ammettere che l'aumento del PSA è legato solo al volume della prostata indipendentemente dal fatto che ci siano o meno cellule neoplastiche e ad auspicare nuovi markers più specifici [9].

Ressa:
I valori "normali" sono rimasti gli stessi classicamente noti?

Rossi:
Direi di sì: valori inferiori a 4 mg/L sono considerati normali mentre valori superiori a 10 mg/L sono considerati suggestivi di neoplasia prostatica. Per valori intermedi è frequente la sovrapposizione tra patologia neoplastica e patologia benigna. Si può ipotizzare la probabilità di trovare un cancro prostatico in base ai valori di PSA: per valori compresi tra 4 mg/L e 10 mg/L la probabilità è del 20-30%; per valori superiori a 10 mg/L la probabilità sale al 40-60%.

Ressa:
A questo punto credo sia utile precisare la sensibilità e specificità del test (sul significato di questi parametri ci hai già edotto nel capitolo della "Prevenzione"; alcuni cenni si trovano anche nel capitolo sulla "Statistica").

Rossi:
Bene, considerando una soglia di 4 mg/L, la sensibilità del PSA sarebbe del 65-85%. Al contrario, sempre con una soglia di 4 mg/L, la specificità del test si aggirerebbe sul 60-70%. Uso il condizionale perché come vedremo fra poco uno studio recente fornisce valori diversi [11]. Per superare queste limitazioni è stato proposto di abbassare la soglia di normalità a 2,5 mg/L, in questo modo aumenta la sensibilità (cioè si avranno meno falsi negativi) ma contemporaneamente si riduce la specificità, aumentando il numero di falsi positivi che dovranno sottoporsi inutilmente ad accertamenti (compresa una biopsia trans-rettale), pur non essendo affetti da cancro prostatico.

Ressa:
Non proprio desiderabile...

Rossi:
Addirittura lo studio che ti citavo [11] evidenzia che il dosaggio del PSA non riesce a diagnosticare molti tumori prostatici, comprese le forme più aggressive, anche quando si usa un cut-off decisionale inferiore a quello standard (4 ng/ml) perché non esiste un valore soglia al di sotto del quale il rischio di cancro prostatico è assente.



Questi risultati derivano dall'analisi preliminare su 8.575 uomini arruolati nel braccio placebo dello studio Prostate Cancer Prevention Trial, uno studio su circa 19.000 uomini di almeno 55 anni senza storia di cancro prostatico, con un valore iniziale di PSA inferiore o uguale a 3 ng/ml ed esplorazione rettale negativa. Usando un cut-off di PSA di 4 ng/ml solo il 21% dei tumori viene scoperto mentre la percentuale di falsi positivi è del 6.2%. Riducendo il cut-off a 1.1 ng/ml si riuscirebbe a diagnosticare l'83.4% dei tumori ma i falsi positivi aumenterebbero al 61%. Se si pone la soglia decisionale a 3.1 ng/ml la sensibilità del test è del 32% e la specificità dell'87% mentre per valori di 2.1 ng/ml si ha una sensibilità del 53% e una specificità del 73%.

Ressa:

Non c'è

quindi un valore soglia "sicuro" di PSA, perché se ne dica: molti tumori, anche di grado elevato, sono "mancati" dal PSA e questo potrebbe spiegare l'apparente paradosso per cui, ad un'ampia diffusione dello screening avvenuta negli USA negli ultimi 15 anni, non corrisponde una sostanziale riduzione della mortalità.

Rossi:

Altri hanno proposto di valutare, quando il PSA è compreso tra 4 mg/L e 10 mg/L, il rapporto PSA libero/PSA totale. Se tale rapporto è superiore al 20% è molto probabile una patologia benigna; se è inferiore al 20% è opportuno eseguire una biopsia trans-rettale. In questo modo si potrebbero evitare biopsie inutili (secondo alcuni fino al 42% dei casi), ma si perderebbe comunque circa il 6% dei tumori.

Altri autori, per ottimizzare il PSA, hanno proposto di determinare la velocità di incremento annuale del PSA (sospetta se supera 0,5 mg/L/anno) oppure la cosiddetta PSA density (PSA diviso volume prostatico).

In realtà tutte queste proposte hanno trovato scarsa fortuna perché il problema maggiore non è tanto quello di migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA, o comunque questo è un aspetto secondario. Non interessa molto aumentare le diagnosi istologiche di tumori non aggressivi e quindi trattare tumori che non minacciano la vita del paziente. Quello che interessa è salvare delle vite.

Ressa:

A questo proposito, dicci succintamente, prima di trarre le conclusioni, i risultati degli studi più importanti

Rossi:

Come abbiamo più volte ripetuto, per essere attuato su larga scala, un programma di screening oncologico deve aver dimostrato, in studi clinici randomizzati e controllati, di ridurre la mortalità e inoltre di avere un rapporto rischi/benefici favorevole.

Purtroppo finora non ci sono prove, derivanti da questo tipo di studi, che lo screening del cancro prostatico mediante PSA sia in grado di ridurre la mortalità. Negli USA lo screening con PSA è ampiamente diffuso da più di un decennio. Questo ha portato ad un drastico aumento dei casi diagnosticati (fino a circa 10 volte) e delle prostatectomie, ma non ad una riduzione sostanziale della mortalità specifica [2].

Secondo il National Cancer Institute la mortalità da cancro prostatico non è cambiata negli ultimi 50 anni: era di 21,6/100.000 abitanti nel 1950 ed è stata di 22,5/100.000 abitanti nel 1997 (National Cancer Institute, SEER. Cancer Statistics Review 1973-1997. Summary of change in cancer incidence and mortality 1950-1997 and five-years relative survival rate, 1950-1996).

Per contro nel Regno Unito lo screening con PSA non è una prassi di routine, eppure la mortalità da cancro prostatico è simile a quella americana.

In Svezia, dove si screeninga raramente e si pratica poco la prostatectomia (di solito i pazienti vengono trattati con attesa vigile e successiva ormonoterapia), la mortalità da cancro prostatico si è ridotta dal 1993 al 1996, nonostante gli interventi curativi siano diminuiti di cinque volte [3].

Vi è un solo studio, pubblicato da ricercatori canadesi [4], che suggerisce l'efficacia dello screening nel ridurre la mortalità. Tuttavia lo studio è stato aspramente criticato perché solo il 23,1% dei soggetti invitati allo screening aveva risposto, mentre quelli che non avevano risposto erano stati inseriti nel gruppo non screenato. In tal modo si è creato un evidente bias di selezione per cui i due gruppi (screenati e no) non erano paragonabili. Inoltre quasi 1000 pazienti del gruppo screenato originariamente facevano parte del gruppo controllo. Rianalizzando i dati secondo "l'intention to screen" la riduzione della mortalità nel gruppo screenato scompariva.

D'altra parte vi sono studi di tipo epidemiologico che non dimostrano alcun beneficio dello screening. In uno studio osservazionale statunitense di tipo caso-controllo [5] è stata paragonata la mortalità, dopo un follow-up medio di 4-9 anni, in 501 casi con cancro prostatico sottoposti a screening con altrettanti controlli affetti da cancro della prostata che, però, non s'erano sottoposti a screening. La mortalità nei due gruppi era sovrapponibile.

In un altro studio [6] è stata paragonata la mortalità da cancro prostatico in due aree geografiche diverse, quella di Seattle (dove screening e trattamento aggressivo sono stati introdotti precocemente fin dall'inizio degli anni '90) e quella del Connecticut (dove lo screening è stato introdotto molto lentamente). Anche in questo caso la mortalità (totale e specifica) era simile nelle due regioni. Infine uno studio caso-controllo [12] non è riuscito a dimostrare alcun beneficio sulla mortalità da parte dello screening. Sappiamo che le evidenze derivanti dagli studi osservazionali sono più deboli di quelle degli RCT ma per ora questo abbiamo. Bisognerà aspettare il 2009 quando dovrebbero essere pubblicati i risultati di un trials, uno americano ed uno europeo, attualmente in corso.

Ressa:

Insomma, in conclusione, screening sì o screening no ?

Rossi:

Esaminando i vari punti di vista delle numerose società scientifiche è ragionevole concludere che non si dovrebbero favorire programmi di screening di massa a livello di sanità pubblica prima che gli studi in corso abbiano dimostrato, in maniera chiara, che lo screening con PSA riduce la mortalità e possiede un rapporto rischi/benefici favorevole. Ressa: D'accordo, però passando dai massimi sistemi alla pratica quotidiana le cose cambiano molto.

Rossi:



Giusto, non bisogna infatti dimenticare che in una percentuale di casi, seppur bassa, in cui il tumore è evolutivo, la diagnosi precoce potrebbe permettere la guarigione.

Il medico si viene così a trovare tra due imperativi etici: da una parte quello di evitare screening di utilità non provata e potenzialmente pericolosi e dall'altra quello di prendersi cura del singolo paziente che potrebbe andar incontro, in futuro, ad un cancro prostatico aggressivo. Come conciliare queste due istanze, apparentemente tra loro in contraddizione? E' accettabile la proposta fatta dall'American Cancer Society, che consiglia di discutere con il paziente i vantaggi potenziali e i rischi dello screening, così da favorire una scelta informata. Inoltre è utile non negare la prescrizione del PSA ad un paziente che lo richiama, onde evitare eventuali problemi etici e legali nel caso dovesse svilupparsi un cancro prostatico.

Ressa:

Cosa dire al paziente che chiede di effettuare il test del PSA?

Rossi

Le seguenti informazioni dovrebbero permettere al paziente una scelta consapevole:

- 1) potenzialmente lo screening potrebbe portare alla diagnosi precoce di tumori aggressivi, con possibilità di terapia curativa, prevenzione delle metastasi e riduzione della mortalità (ma questi benefici non sono stati ancora dimostrati)
- 2) il test con il PSA è gravato sia da falsi positivi sia da falsi negativi; questo comporta da una parte la necessità di accertamenti (anche invasivi) inutili e dall'altra una falsa rassicurazione
- 3) se si rendesse necessaria una biopsia trans-rettale della prostata, questa potrebbe comportare una certa morbidità (emorragie, infezioni) ed essere inutile in un'alta percentuale di casi
- 4) se si diagnostica un cancro iniziale non è ben chiaro come trattarlo; il trattamento potrebbe inoltre produrre effetti collaterali non controbilanciati da un aumento della sopravvivenza
- 5) lo screening potrebbe portare a sovratrattamento di tumori che non sarebbero mai diventati clinicamente manifesti.

La corretta informazione del paziente è importante: ci sono studi che hanno dimostrato che i pazienti, se correttamente informati, spesso decidono di non sottoporsi allo screening [7].

Non si deve poi dimenticare la sofferenza psicologica legata all'ansia da attesa e alla paura.

A questo proposito ricordo uno studio recente in cui sono stati interrogati pazienti sottoposti a biopsia prostatica: anche in caso di biopsia negativa persisteva comunque il timore di avere un cancro [10].

Purtroppo la tendenza attuale sembra andare, al contrario, verso un uso sempre più frequente dello screening senza un'adeguata informazione ai pazienti.

Ressa:

Vogliamo dire due parole sull'esplorazione rettale e sulla ecografia transrettale?

Che sensibilità e specificità hanno, sono consigliabili da sole o in combinazione con il PSA ?

Rossi:

L'esplorazione rettale è una manovra che il medico di famiglia esegue raramente e che di solito demanda allo specialista urologo. Direi che bisogna distinguere: se intendi l'utilità dell'esplorazione rettale come test di screening, questa non ha senso. Lo screening si propone di scoprire casi in una fase precoce della malattia mentre la palpazione di una prostata dura e irregolare indica un tumore in fase avanzata. In questo senso non si pone neppure il paragone con il PSA, senza contare la scarsa riproducibilità della manovra rispetto al test di laboratorio. Non è poi tanto importante determinarne la sensibilità e la specificità, quanto vedere se vi sono studi che hanno dimostrato una riduzione della mortalità nei soggetti che si sottopongono regolarmente alla esplorazione rettale, ed evidenze di questo tipo sono del tutto assenti. Comunque secondo una meta-analisi riportata dalla USPSTF [8] l'esplorazione rettale ha una sensibilità attorno al 60%. La manovra conserva invece una sua utilità nell'ambito dell'esame urologico in un paziente sintomatico. L'ecografia transrettale non può ovviamente essere considerata un test di screening ma un esame di secondo livello in caso di PSA alterato. E comunque se si dovesse trovare un PSA persistentemente aumentato pur con ecografia normale o non sospetta il destino è obbligatoriamente segnato verso la biopsia.

AGGIORNAMENTO 2008

La United States preventive Services Task Force ha aggiornato le linee guida del 2002. A distanza di sei anni non sono ancora disponibili studi randomizzati e controllati di buona qualità sullo screening. Inoltre è ragionevole ritenere che lo screening negli anziani con più di 75 anni possa portare più a danni che a benefici. Pertanto in questi pazienti lo screening non va effettuato. Per pazienti con meno di 75 anni i rischi psicologici di un test falsamente positivo sono reali mentre i benefici potenziali dello screening rimangono incerti [13,14].

AGGIORNAMENTO 2009

Sono stati pubblicati 2 RCT sullo screening del cancro prostatico, uno americano (PLCO) che non ha dimostrato alcun effetto sulla mortalità da cancro prostatico ed uno europeo (ERSPC) che ha evidenziato una riduzione della mortalità specifica del 20% statisticamente significativa.

Il beneficio clinico sembra comunque piccolo ed a prezzo di importanti rischi legati al sovratrattamento: è necessario screenare circa 1410 uomini e trattarne 48 per evitare un decesso da cancro della prostata in 10 anni. Il che significa anche che 47 saranno trattati inutilmente e saranno esposti agli effetti collaterali delle terapie. Per maggiori particolari si consiglia di consultare la pillola al seguente indirizzo:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4554>



BIBLIOGRAFIA

1. N Engl J Med 2002; 347:781-789
2. Journal of National Cancer Institute 2001; 93:1109
3. Cancer 2000; 88:1445
4. Prostate 1999; 38:83-91
5. J Clin Epidemiol 2002; 55:630
6. BMJ 2002; 325:737
7. Archives of Internal Medicine 1996; 156 :1333-36
8. Ann Intern Med 2002; 137:917-99
9. Stamey TA. Journal Urol 2004; 172:1297-1301
10. McNaughton-Collins M et al. Am J Med 2004; 117:719-25
11. Thompson MI et al. Operating Characteristics of Prostate-Specific Antigen in Men With an Initial PSA Level of 3.0 ng/mL or Lower . JAMA. 2005 Jul 6;294:66-70
12. Concato J et al. The effectiveness of screening for prostate cancer: A nested case-control study. Arch Intern Med 2006 Jan 9; 166:38-43.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2008 Aug 5; 149:185-191
14. Lin K et al. Benefits and Harms of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008 Aug 5; 149: 192-199.