

# NOVITÀ IN TEMA DI SCREENING PER IL CARCINOMA PROSTATICO

Focus on

STEFANO CIATTO

Centro per lo Studio e la Prevenzione  
Oncologica, Firenze

Circa 15 anni fa l'introduzione dell'antigene specifico prostatico (PSA) ha creato una piccola rivoluzione: si trattava del primo marker circolante veramente efficace nell'identificazione precoce di un carcinoma di elevata incidenza e mortalità come il carcinoma prostatico. Il passo verso l'impiego del PSA quale test di screening è stato rapido, specie in certi paesi pronti agli entusiasmi e alla scarsa riflessione come gli USA.

È infatti emblematico che negli anni in cui società scientifiche (*American Urological Association*) e parascientifiche (*American Cancer Society*) americane raccomandavano lo screening come pratica corrente, dall'altra parte dell'oceano si gettavano le basi per il più grande studio randomizzato dell'efficacia dello screening<sup>1</sup>. L'atteggiamento degli USA è, come sempre, pragmatico, entusiasta, fideistico, mentre quello dell'Europa è prudente, riflessivo, cauto.

Ma la cosa non è finita lì: la moda del PSA, tipicamente americana, canadese e australiana (ma anche in parte europea), ha portato ad un aumento vertiginoso delle diagnosi di carcinoma con un'impennata stupefacente dell'incidenza. Ancora una volta la cosa è stata interpretata secondo due spiriti opposti. Negli USA l'aumento delle diagnosi è stato interpretato come indicatore di anticipazione diagnostica, terapia precoce e quindi foriero di una riduzione di mortalità. In Europa il dato è stato interpretato con cautela: tassi diagnostici così elevati suggerivano stime di anticipazione diagnostica più che decennale, indicative non tanto di una riduzione di mortalità, quanto del pericolo di sovradiagnosi, identificazione di neoplasie latenti, non aggressive, che non sarebbero mai giunte alla fase sintomatica, né tanto meno avrebbero comportato pericolo di vita.

La sovradiagnosi (e il quasi automatico sovratrattamento) erano fenomeni noti anche nello screening del cervico-carcinoma e del carcinoma coloretale (ove la sovradiagnosi peraltro riguarda lesioni preneoplastiche) e mammario (ove la sovradiagnosi è dell'ordine del 5%): per il carcinoma prostatico le cose erano prevedibilmente diverse per condizioni particolari, specifiche di questa malattia:

- a) la nota elevata frequenza di carcinomi latenti (studi autoptici riportano una prevalenza del 30%, contro un rischio di manifestare la malattia in vita dell'8-10%);
- b) la scarsa specificità del PSA, che risulta elevato nel 12-15% dei maschi oltre i 5 anni;

- c) la pratica diffusa della biopsia random della prostata in soggetti con PSA elevato, condizione ideale per la diagnosi di carcinomi latenti;

- d) l'impossibilità di distinguere i carcinomi latenti da quelli aggressivi, con sovratrattamento ovviamente conseguente alla sovradiagnosi;

- e) l'importanza degli effetti collaterali del trattamento (specie quello chirurgico) e quindi del sovratrattamento conseguente alla sovradiagnosi di carcinomi latenti.

E ancora una volta i comportamenti ai due lati dell'Atlantico sono quasi opposti: negli USA il PSA si diffonde, l'incidenza aumenta e le prostatectomie aumentano vertiginosamente. In Europa l'atteggiamento è molto più cauto, il PSA è meno usato, la biopsia non scatta automaticamente al rilievo di PSA elevato, l'atteggiamento terapeutico è più cauto [in Svezia, ad esempio, la pratica del *watchful waiting* (vigile attesa senza terapia immediata) per tumori apparentemente iniziali è molto diffusa]. Ovviamente l'Atlantico non è una barriera così impenetrabile.

In Europa c'è comunque un aumento dell'uso del PSA, e un aumento dell'incidenza, ma non ai livelli USA: di contro negli USA esiste una corrente di pensiero che invita alla cautela, che fa capo al *National Cancer Institute*, che si è scontrato furiosamente con la più demagogica *American Cancer Society* e che ha varato lo studio randomizzato PLCO (*Prostate, Lung, Colon and Ovary*) che si ripropone di testare nuovi approcci di screening mediante un disegno randomizzato.

I dati statistici che si stanno accumulando in questi ultimi anni (è questa la prima vera novità) sembrano dare ragione all'Europa. Dopo oltre 10 anni dal grande aumento dell'incidenza, l'auspicata e annunciata riduzione della mortalità ancora non si vede. Un modesto flesso della mortalità c'è, ma può benissimo spiegarsi con il miglioramento della terapia, per l'introduzione di nuove terapie farmacologiche, ed è infatti chiaramente presente anche in paesi dove lo screening mediante PSA praticamente non esiste.

Il confronto tra USA e UK (Fig. 1) è molto interessante: l'impennata dell'incidenza dovuta alla diffusione del PSA negli USA è quasi assente in UK dove il PSA è molto poco diffuso. Di contro l'andamento della mortalità è identico: anche in UK si osserva un recente flesso, da attribuire ai miglioramenti delle terapie, in atto in UK come negli USA, e non allo screening<sup>2</sup>.

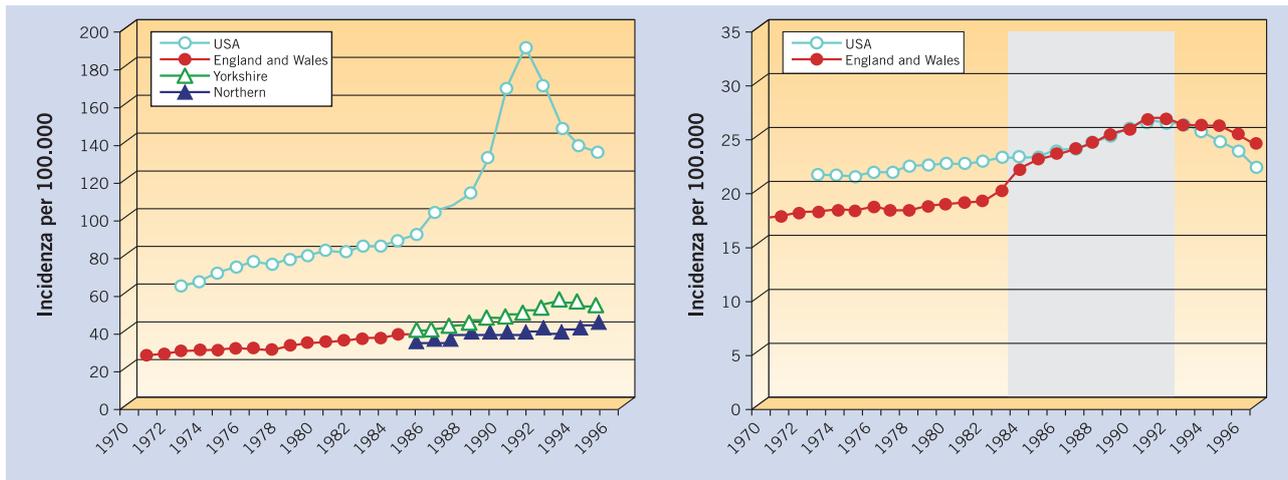


Figura 1

Andamento dell'incidenza (a sinistra) e della mortalità (a destra) per carcinoma prostatico in USA e in diverse aree UK<sup>2</sup>.

**TABELLA I**  
**Simulazione degli effetti dello screening per il carcinoma prostatico in una coorte di 1.000.000 maschi di età > 60 anni rispondenti all'invito di screening<sup>5</sup>**

	N. SOGGETTI	EFFETTI
Rispondenti	1.000.000	-
PSA elevato	110.000	Ansia
Biopsie (compliance 80%)	90.000	Ansia, effetti collaterali
Carcinomi diagnosticati	20.000	Ansia, paura
Interventi chirurgici (50%)	10.000	Morti = 10 Incontinenza grave = 300 Impotenza = 4.000
Vite salvate	???	???

La sovradiagnosi comincia ad essere stimata con precisione e risulta impressionante: a seconda dell'aggressività diagnostica varia dal 50 al 250%<sup>3,4</sup>, il che equivale a dire, in altre parole, che si va da un cancro latente ogni due diagnosticati, a 5 latenti ogni 7 diagnosticati! Una previsione degli effetti dello screening in base a quanto oggi noto è ben riassunto da uno scenario simulato<sup>5</sup> sulla base di dati reali (Tab. I).

## IN CRISI ANCHE IL FRONTE DEI "SOSTENITORI"

Di fronte a tanta evidenza anche i sostenitori dello screening stanno cominciando a dubitare (e questa è la seconda novità): compaiono anche nelle riviste USA editoriali che manifestano incertezza sull'utilità dello screening, che viene severamente sconsigliato da tutti i consessi più autorevoli in Europa, anche a livello capillare<sup>6</sup>.

Anche nella popolazione, un tempo affascinata dalle affermazioni tanto inconsulte quanto trionfistiche di vari testimonial, si comincia a percepire l'incertezza, una nuova consapevolezza.

Nel frattempo gli studi randomizzati in corso [soprattutto ERSPC (*European Study of Screening for Prostate Cancer*), perché PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal &*

*Ovarian Cancer Screening Trial*) ha gravi problemi di potenza statistica per la contaminazione dell'uso di PSA nel gruppo di controllo] continuano e dovrebbero essere prossimi a fornire i primi dati relativi alla mortalità tra uno o due anni. Fino ad allora l'unico atteggiamento logico e, dati i pericoli e gli effetti negativi "certi" dello screening, anche "etico", è quello dell'attesa.

Lo screening comporta certamente una serie di danni (sovradiagnosi e sovra-trattamento) mai vista per nessun altro screening oncologico e fino a che non sarà dimostrata la sua efficacia nel ridurre la mortalità, di screening non se

ne dovrebbe proprio parlare, se non in una dimensione sperimentale!

## Bibliografia

- de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al.; European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Trial; International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group. *Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial*. Int J Cancer 2002;97:237-44.
- Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. *Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA*. Lancet 2000;355:1788-9.
- Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G. *Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screen*. Eur J Cancer 2000;36:1347-50.
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. *Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*. J Natl Cancer Inst 2003;95:868-78.
- Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. *Screening for prostate cancer*. Lancet 2003;361:1122-8.
- Boccardo F, Ciatto S, Martorana G. *Italian National Consensus Conference on Prostate Cancer Screening (Florence, May 17, 2003) - Final Consensus Document*. Int J Biol Markers 2003;18:238-40.