

## Lo screening del carcinoma prostatico La posizione della Società Italiana di Medicina Generale Update

### Premessa

In Europa, il carcinoma prostatico (CaP) è il tumore più frequente nei maschi dopo quello polmonare, con un tasso d'incidenza di 55 casi per 100.000 e di mortalità di 22,6 decessi per 100.000 individui. Il rischio cumulativo di ammalarsi di carcinoma prostatico, considerato fino all'età massima di 74 anni, è del 3,9%, e quello di morire dell'1,2%<sup>1 2</sup>. Il tasso d'incidenza è alto per i negri d'America (30) e il nord dell'Europa, intermedio per i bianchi d'America e per l'Europa meridionale, basso per le popolazioni orientali.

In Italia l'incidenza è stimata in 11.000 nuovi casi per anno (9% di tutti i tumori maschili) e la mortalità in 6000 decessi per anno (7% delle morti per tumore negli uomini). Nei maschi al di sopra degli 80 anni è la prima causa di morte per tumori.

Sino all'inizio degli anni '90, la diagnosi del CaP era effettuata mediante l'esplorazione rettale, con l'ovvia conseguenza di diagnosticare soprattutto neoplasie in stadio avanzato.

Nel 1986 è stata dimostrata l'utilità dell'antigene prostatico specifico (PSA) nella diagnosi del CaP e dall'inizio degli anni '90 si è diffuso l'uso clinico del suo dosaggio.

In quegli anni si riteneva che l'uso del PSA potesse far pervenire facilmente alla diagnosi precoce del CaP e alla conseguente terapia radicale, con beneficio sulla sopravvivenza dei pazienti.

In effetti, il ricorso al PSA, divenuto in alcuni paesi strumento di screening opportunistico, ha determinato un aumento notevole della diagnosi di tumori prostatici e, in particolare, di quelli allo stadio iniziale rispetto a quelli in stadi più avanzati. Le perplessità sono cominciate quando, dopo una decina di anni, si è visto che, nonostante le diagnosi precoci e un maggior numero di interventi terapeutici con intento radicale, la mortalità malattia-specifica non diminuiva secondo le attese e, ad oggi, la letteratura non presenta chiare evidenze sui benefici dello screening sia sulla sopravvivenza sia sulla qualità della vita<sup>3</sup>.

È accaduto che l'introduzione dell'uso del PSA nell'attività clinica ha determinato un'anticipazione diagnostica, con l'aumento del tempo della consapevolezza di essere affetto dalla malattia, una sovradiagnosi, un sovratrattamento, perché assieme ai casi di malattia potenzialmente invasiva ne sono stati trattati altri possibilmente innocui, e un mancato o limitato miglioramento della sopravvivenza.

In buona sostanza, la notevole variabilità dell'espressività patogenetica della malattia ha portato, con la diagnosi precoce, a individuare e a trattare un gran numero di tumori, sia quelli "latenti", che non avrebbero costituito un pericolo per la sopravvivenza del paziente, sia quelli potenzialmente invasivi e pericolosi per la vita del paziente.

Un altro aspetto da valutare è quello relativo alla terapia del CaP. Infatti, la terapia non comporta solo la rimozione o il trattamento del tumore, ma, per le peculiarità anatomiche e funzionali della prostata e per la tipologia della terapia intrapresa, comporta anche lesioni in organi e strutture vicini e non, con sequele importanti per la qualità della vita del paziente. Tra gli eventi avversi secondari alla diagnosi di CaP, alla terapia chirurgica, alla radioterapia e alla terapia medica, con frequenza e attribuzione diversa a seconda del trattamento, sono possibili: disfunzione erettile, disturbi dell'eiaculazione e dell'orgasmo, problemi di fertilità, incontinenza urinaria, rischi operatori, edemi, mastodinia, ginecomastia, ansia, depressione ecc. A tutto ciò vanno aggiunti i costi diretti e indiretti. Pertanto la diagnosi di carcinoma prostatico, oltre ad avere inferenze di tipo sanitario, ne ha altre sulla sfera bio-psico-sociale.

Nel 2003, la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e altre venti società scientifiche e associazioni italiane, al termine di una *consensus conference*, sono pervenute a un documento condiviso sullo screening del CaP, con le seguenti raccomandazioni<sup>4</sup>:

- non esiste al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione all'esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, quale provvedimento sia sanitario di "popolazione" (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), sia "spontaneo" (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA);
- 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;
- 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.

A distanza di sei anni da quel documento di *consensus* vogliamo

fare il punto sullo screening epidemiologico e opportunistico del CaP, per verificare le evidenze scientifiche che sono nel frattempo intervenute e se sono tali da modificare il nostro atteggiamento rispetto a quello stigmatizzato nel 2003.

## Storia naturale del carcinoma prostatico

Nel 95% dei casi il tumore della prostata è classificabile come adenocarcinoma.

Il CaP ha generalmente un'evoluzione molto lenta. Dal suo esordio, come focolaio istologicamente minimo, alla fase clinica può passare anche qualche decennio.

Sono noti da tempo lavori che hanno dimostrato che il 30% circa dei maschi over 50 e il 60-70% dei maschi over 80 sono affetti da CaP istologico organo-confinato e non clinico (carcinoma latente). Tali dati sono ricavati sia da esami autoptici in persone morte per cause non neoplastiche, sia da esami istologici su prostate non sospette e rimosse nelle procedure d'intervento di cistectomia radicale<sup>5,6</sup>.

Mentre una parte di neoplasie istologiche rimane organo-confinata e innocua sino all'esito naturale della vita del soggetto, altre evolveranno con una progressione abbastanza lenta, tanto che i due terzi degli affetti muore per cause diverse dal tumore<sup>7</sup>. Altre, ancora, evolveranno più rapidamente in senso invasivo, dopo un tempo variabile, sconfinando dall'organo e metastatizzando. Queste ultime sono quelle che, con maggiore probabilità, porteranno a morte neoplasia-correlata.

Nel suo decorso iniziale, il tumore può essere del tutto asintomatico o manifestarsi con sintomi aspecifici riconducibili ai sintomi del basso tratto urinario (*Lower Urinary Tract Symptoms* [LUTS]).

Nella fase iniziale, e quando sono presenti sintomi, non è escluso che questi possano essere dovuti a una coesistente iperplasia prostatica benigna.

L'asintomaticità della fase iniziale è legata alle modeste dimensioni della neoplasia e alla sua posizione, nell'80% nella ghiandola periferica e quindi lontana da strutture, quali uretra e dotti eiaculatori, suscettibili di compressione e invasione e quindi causa di sintomi.

## Requisiti per l'ammissibilità di uno screening

Nella Tabella I sono riassunte alcune caratteristiche che differenziano i diversi tipi di screening.

Nel caso del CaP, per la tipologia della popolazione studiata, non esiste una sostanziale differenza tra lo screening epidemiologico e quello spontaneo o opportunistico del CaP. Infatti, se nello screening epidemiologico si studia una popolazione asintomatica, anche nella clinica, dagli anni '90, è stata incoraggiata la prescrizione del PSA ai maschi over 50, anche se asintomatici. I due tipi di screening sono simili anche per le percentuali d'arruolamento. Infatti, mentre per alcuni screening epidemiologici la percentuale della popolazione arruolata si spinge a poco più del 20%, è stato dimostrato che in Italia nel periodo di quattro anni (tempo ritenuto idoneo per la ripetizione dello screening epidemiologico del CaP) vengono sottoposti al dosaggio del PSA oltre il 40% di maschi over 50, asintomatici e senza procedure in corso per diagnosi di CaP<sup>8</sup>. In alcune aree degli Stati Uniti, lo screening opportunistico interessa oltre il 75% dei maschi da 45 a 69 anni<sup>9</sup>.

Pertanto, parlando di screening, faremo riferimento sia a quello epidemiologico sia a quello opportunistico, mediante dosaggio del PSA, nel maschio oltre i 50 anni. Nella Tabella II sono riassunti i principali requisiti di ammissibilità di uno screening e la posizione di quello del CaP, con PSA, relativamente agli stessi requisiti.

## La diagnosi precoce del carcinoma prostatico

Le indagini proposte per la diagnosi precoce del CaP sono l'esplorazione rettale (ER) e il PSA.

L'esplorazione rettale è, nella diagnostica del CaP, un'indagine con componente soggettiva, poco riproducibile, a bassa specificità e sensibilità e, nel caso di tumori iniziali e basso PSA, il suo ruolo nello screening del CaP è limitato. La sua positività suggerisce un approfondimento diagnostico con biopsia, mentre la sua negatività non esclude la presenza di una neoplasia in fase iniziale<sup>10</sup>.

Negli ultimi venti anni, il PSA si è rivelato come l'unica indagine utile per la diagnosi precoce del CaP, anche se alcuni screening hanno utilizzato anche l'ER. È un *marker* organo-specifico e non tumore-specifico. La sua elevazione oltre il valore soglia ritenuto di normalità (4 ng/ml) può ricorrere in condizioni non neoplastiche (ipertrofia prostatica benigna, prostatite, infarto prostatico ecc.). Inoltre, per valori sotto 10 ng/ml, presenta bassa specificità e sensibilità; il 20% circa dei CaP è diagnosticato con valori di PSA inferiori a 4 ng/ml, e di questi il 20% circa è di alto grado<sup>11</sup>; da 4 a 10 ng/ml solo nel 20-25% è presente un CaP<sup>12</sup>. Le caratteristiche del PSA sono tali da far affermare a qualche autore l'irrazionalità di attribuire un *cut-off* di normalità al PSA<sup>13</sup> il cui valore,

**TABELLA I**  
Differenze tra diagnosi precoce, screening mirato e screening di massa.

	Diagnosi precoce	Screening mirato	Screening di massa
Destinatari	Singole persone	Categorie di persone	Masse
Sintomaticità	Sì/No	No	No
Tipo di approccio	Clinico	Sanità pubblica e istituzioni	Sanità pubblica
Limiti legati ai costi	Sì/No	Sì/No	Sì
Limiti legati all'invasività del test	Sì/No	Sì/No	Sì

**TABELLA II**  
**Requisiti di ammissibilità di uno screening e la posizione di quello del CaP, con PSA, relativamente agli stessi requisiti.**

Requisiti di uno screening	Lo screening del CaP con il PSA	
La malattia deve costituire un reale problema di salute pubblica	Sì	Nel mondo occidentale è la seconda causa di neoplasie nel maschio
La storia naturale della malattia deve essere nota e deve presentare un periodo pre-clinico abbastanza lungo da consentire la diagnosi in stadio precoce	Sì	Tali caratteristiche sono possedute dal CaP
Deve essere disponibile un test di screening efficace, a costo accettabile, poco invasivo, ben accetto dal paziente e che sappia discernere i sani dai malati, senza far emergere, per i tumori, le forme "latenti"	?	Vedi quanto esposto nel testo
L'intervento deve avere un rapporto costo/efficacia favorevole	Sì	Se l'intervento fosse efficace, il rapporto costo/efficacia sarebbe favorevole
La diagnosi precoce deve comportare una migliore prognosi e sopravvivenza	?	Vedi quanto esposto nel testo
La diagnosi precoce deve comportare una migliore qualità di vita	?	Vedi quanto esposto nel testo
Deve essere disponibile un trattamento efficace in grado di ridurre la morbilità e la mortalità	Sì	La prostatectomia radicale e la radioterapia possono portare alla guarigione delle forme localizzate
In tempi lunghi, un test di screening non dovrebbe portare a un aumento delle diagnosi di malattia	No	A distanza di 15 anni circa dall'uso clinico del PSA non si è registrata una diminuzione netta dell'incidenza del CaP
La qualità di vita che deriva dagli interventi terapeutici secondari alla diagnosi tramite screening deve essere accettabile	?	Gli interventi terapeutici con intento radicale sono gravati da disfunzione erettile, incontinenza urinaria e dal vissuto di "malato neoplastico". La terapia medica è gravata da disfunzione erettile, caldane, edemi, aumentato rischio cardiovascolare ecc.

invece, andrebbe considerato come un indicatore di un *continuum* di rischio da valutare assieme ad altri elementi <sup>14</sup>.

Nel 2004, Thomas A. Stamey, al congresso dell'*American Urological Association*, ha presentato una revisione dei 1317 casi di CaP sottoposti a prostatectomia radicale dal suo gruppo, dimostrando che nel passato, quando si arrivava alla diagnosi con valori di PSA elevati, questo era correlabile al volume del CaP. Oggi, con valori più bassi di PSA alla diagnosi, il valore del PSA è correlabile al volume ghiandolare e non a quello tumorale; pertanto, per valori bassi il PSA avrebbe un valore predittivo per l'iperplasia prostatica benigna e non per il CaP <sup>15</sup>.

Il ricorso al *PSA-velocity*, al *PSA-doubling time*, al *PSA-density*, al rapporto PSA libero/totale e al PSA età-correlato sono stati utili a migliorare sensibilità e specificità del test, ma, nonostante questo, il PSA rimane un *marker* oncologico imperfetto.

Lo screening del CaP col PSA è, invece, proponibile nel caso di maschi di razza negra, anche europei <sup>16</sup>, e nel caso di familiarità di primo grado (padre-figlio), perché il rischio relativo per la malattia è di circa 2 volte superiore e diventa di circa 5 e 11 volte superiore nel caso di due o tre parenti di primo grado affetti da CaP <sup>17</sup>. In tali categorie di persone, inoltre, la neoplasia insorge in un'età più precoce rispetto al resto della popolazione e con caratteristiche istologiche meno favorevoli.

Le caratteristiche del PSA e la peculiarità della storia naturale del CaP hanno fatto sì che oggi molte società scientifiche, istituzioni e associazioni si siano dichiarate contrarie allo screening.

## Il problema della sovradiagnosi (*overdiagnosis*)

Per sovradiagnosi si deve intendere la diagnosi di un'entità patologica che in assenza dello screening non avrebbe avuto modo di essere diagnosticata nel corso della vita <sup>18</sup>.

La sovradiagnosi legata alla diagnosi precoce del CaP è dovuta al fatto che tanto più aggressiva è la diagnostica (PSA con *cut-off* basso per la biopsia, ER, ecografia prostatica transrettale, biopsia), tanto più si rischia di diagnosticare tumori latenti.

Diversi autori hanno provato a stimare la sovradiagnosi, attribuendole diverse percentuali. In realtà la sua consistenza è in funzione dell'"ostinatezza" diagnostica e ha un massimo nella differenza tra i valori riscontrati nelle prostate autoptiche di persone senza CaP e quelli riferibili alla prevalenza clinica della malattia, anche se oggi è influenzata dallo screening opportunistico con il PSA.

Se è vero che dire a una persona con PSA di 3 ng/ml ed ER negativa che non ha un tumore alla prostata può essere non corretto (in realtà ha una probabilità di circa il 20% di avere un tumore), d'altra parte se sottoponiamo le numerose persone con PSA tra 2 e 4 ng/ml ed ER negativa a biopsia con 6, 10, 12, 24 o più prelievi sino alla *saturation biopsy* e poi, in caso di negatività, a re-biopsia... prima o poi troveremo dei tumori, non obbligatoriamente pericolosi per il benessere dei pazienti.

Un'ulteriore conferma a questo ragionamento viene dalla studio *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) <sup>19</sup>. È uno studio sulla

chemioprevenzione del CaP ed è stato sponsorizzato dal *National Cancer Institute* e dal *National Institutes of Health* statunitensi, con il fine di verificare se la finasteride, in maschi over 55 e alla dose di 5 mg/die, fosse in grado di ridurre la prevalenza del CaP rispetto al placebo, in un periodo di osservazione di sette anni. Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio relativo, per i trattati, del 24,8%. A moderare l'entusiasmo è intervenuta l'osservazione che i pattern istologici più severi, con *Gleason-score* (Gs) tra 7 e 10, erano maggiormente presenti nel gruppo trattato (37,0% vs. 22,2% di tutte le neoplasie o 6,4% vs. 5,1% di tutti gli uomini inclusi nell'analisi finale). Di questa peculiarità sono state date diverse giustificazioni a sostegno della presenza di alcuni artifici che avevano concorso nel determinare quel dato negativo e, quindi, a conferma dei benefici dell'uso della finasteride per la chemioprevenzione<sup>20 21</sup>.

Ma non mettendo in discussione la reale utilità della finasteride nella chemioprevenzione, un aspetto dello studio è stato poco sottolineato, anche se allarmante. Il CaP è stato diagnosticato nel 18,4% del gruppo finasteride (803 su 4368) e nel 24,4% del gruppo placebo (1147 su 4692); la differenza tra la prevalenza di CaP rilevata nei trattati e nei controlli (21,5%) e quella stimata dal disegno dello studio (6%) ci consente di calcolare l'*overdiagnosis* in 1406 casi.

Questo significa che, con le dovute considerazioni in quanto il PCPT è uno studio di fase III, se noi adottassimo le procedure e la diagnostica dello studio diagnosticheremmo un CaP nel 25% dei nostri pazienti over 50 "sani". È un'ulteriore dimostrazione che quanto più pressante è la diagnostica, tanto più la prevalenza del CaP diagnosticato si avvicina a quella istologica. Lo stesso studio ha dimostrato che, nel gruppo placebo, il 15% dei soggetti con PSA < 4 ng/ml ha sviluppato nei sette anni dello studio un CaP, il 15% dei quali di alto grado<sup>22</sup>.

## Lo screening del CaP con il PSA e i comportamenti medici

In un intrigante editoriale su *European Urology*, J. Stephen Jones, tra le altre cose, si pone la domanda in cosa consista l'*overdiagnosis*. Se una diagnosi può essere corretta o errata, diagnosticare i tumori latenti non è diagnosi errata, né significa diagnosticare tumori in più rispetto a quelli presenti. Si tratta invece di una diagnosi che pone in evidenza tumori che clinicamente non avrebbero avuto modo di manifestarsi e, quindi, potrebbe essere meglio definirla come *overdetection*<sup>13</sup>. Lo stesso autore sostiene che il dovere del medico è quello di rispondere alla domanda del paziente: "Dottore, io ho un tumore alla prostata?". A questa domanda andrebbe data una risposta. Il problema consisterebbe invece nello scindere la diagnosi dalla necessità della terapia.

Gli atteggiamenti diagnostici assunti dal mondo medico sono sostanzialmente due:

1. mettere in atto una diagnostica spinta (PSA con *cut-off* basso, ER e biopsia prostatica);
2. minimizzare il significato di valori del PSA inferiori a 10 ng/ml ed ER negativa.

Il primo atteggiamento sarebbe giustificato pienamente solo nel caso in cui tutti i tumori avessero un comportamento maligno tale da portare al decesso. Chi assume tale atteggiamento porta come

giustificazione l'evidenza del riscontro del CaP anche con concentrazioni basse di PSA (2-4 ng/ml), per cui adotta una diagnostica aggressiva che prevede un basso *cut-off* del PSA per procedere alla biopsia e, in tal caso, il rischio di *overdetection* aumenta.

Il secondo atteggiamento è più flessibile e l'approfondimento diagnostico con biopsia è messo in atto nel caso di incremento sospetto del PSA o di positività dell'ER.

Non si tratta di stabilire quale comportamento è giusto e quale è errato, perché, nonostante le evidenze scientifiche che progressivamente emergono, ancora non tutto è chiaro.

Anche nell'ambito terapeutico, i comportamenti sono difforni. Il fenomeno dell'*overdetection* ha portato a cercare di razionalizzare i comportamenti, identificando alcuni elementi in condizione d'individuare le neoplasie localizzate e a basso rischio (PSA < 10 ng/ml, Gs ≤ 6, numero di frustoli biotici positivi, aspettativa di vita ecc.), in modo da poterle indirizzare alla sorveglianza attiva (*deferred treatment, watchful waiting*) che prevede nessuna terapia, il monitoraggio di alcuni parametri diagnostici e d'evoluzione della malattia e l'intervento terapeutico solo in caso di progressione neoplastica<sup>23</sup>. Le neoplasie ad alto rischio vanno invece indirizzate verso terapie a intento radicale. Sono state fatte, inoltre, suddivisioni in tre classi di rischio: basso, medio e alto.

Sono stati sviluppati dei nomogrammi con il fine di ottimizzare la possibilità di discernere i tumori clinicamente insignificanti da quelli aggressivi. Kattan et al. ne hanno proposto uno basato sullo stadio clinico, sul PSA, sul valore del Gs sia primario sia secondario, sul volume della prostata, sulla percentuale di prelievi biotici negativi e sui millimetri di tessuto neoplastico (79% di accuratezza nel predire la probabilità di un tumore insignificante)<sup>14</sup>. Se a queste variabili aggiungiamo l'età del paziente, l'ER, la comorbidità, l'aspettativa di vita, la familiarità per CaP, l'etnia ecc., ci rendiamo conto come, in effetti, il processo decisionale che prende in considerazione le diverse componenti può essere personalizzato e basato sia sullo stato clinico sia su quello biopsico-sociale del paziente.

In alcuni paesi, come quelli scandinavi, la strategia di sottoporre i tumori a basso rischio e quindi verosimilmente insignificanti a sorveglianza attiva è una realtà; in altri, invece, si continua a trattare tutte le neoplasie neodiagnosticate e organo-confinite.

In Italia, anche se si ha la consapevolezza della problematica, sono pochi i centri che propongono al paziente, neodiagnosticato, con tumore localizzato e a basso *Gleason-score*, la sorveglianza attiva.

I motivi sono diversi e riassumibili in:

- La separazione in due o tre classi di severità del Gs non può essere un criterio rigido per interpretare la "significatività clinica" della neoplasia. Alcuni tumori inizialmente non significativi poi progrediscono e non conosciamo quanti di quelli trattati non sarebbero progrediti se sottoposti a vigilanza attiva.
- Nemmeno il livello del PSA alla diagnosi può essere assunto come indicatore assoluto di tumore a basso o ad alto rischio; circa il 20-25% di CaP diagnosticati con PSA < 4 ng/ml hanno un Gs ≥ 7<sup>24</sup>.
- In un ambito di incertezze, una neoplasia sottoposta a vigilanza attiva e che poi progredisce potrebbe comportare responsabilità o attribuzioni di responsabilità per il medico che ha assunto la conduzione della malattia.

- Problematiche comportamentali, non inquadrabili come scientifiche ma di costume e riassumibili nell'espressione "se non lo opero io, lo fa l'urologo della porta accanto", contribuiscono a mantenere una linea terapeutica aggressiva.

Pertanto, in Italia ad oggi effettuare una diagnosi precoce di CaP equivale prevalentemente ad avviare il paziente a un trattamento a intento radicale.

Spesso, nei comportamenti verso la diagnosi precoce del CaP con il PSA, si pone la distinzione tra maschi sintomatici e asintomatici per sintomi del basso tratto urinario. Questa distinzione non può avere carattere perentorio ed è generalmente clinicamente irrilevante perché non esiste una sintomatologia tipica del CaP iniziale, e se sono presenti sintomi sono spesso dovuti a una coesistente ipertrofia prostatica benigna.

Le evidenze presenti in letteratura non sempre sono concordi e, soprattutto, non ci aiutano a seguire con certezza un ben definito algoritmo decisionale. Sono in corso due studi epidemiologici controllati randomizzati che hanno arruolato oltre 250.000 persone, l'ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, in otto paesi europei, tra cui l'Italia) e il PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*, in USA) sponsorizzato dal *National Cancer Institute*, con il fine di poter disporre di indicazioni, sostenute da maggiore forza statistica, sull'utilità dello screening e del trattamento del CaP. I risultati sono attesi per i prossimi anni.

Ma nel frattempo, nella nostra attività clinica quotidiana, i nostri pazienti continuano a porre quesiti e noi dobbiamo prenderci cura del loro benessere. Con i dati oggi disponibili, l'informazione e la condivisione delle scelte con il paziente-cittadino è, oltre che un dovere, una strategia per mitigare lo stato di incertezza e le preoccupazioni per un'eventuale scelta che in un secondo tempo si potrà rivelare errata.

L'informazione deve essere analitica sulle problematiche attive che possono derivare da una diagnostica con finalità di screening; il paziente deve avere chiari i rischi e i benefici a cui va incontro, sia in fase diagnostica sia in quella terapeutica, e l'incertezza scientifica di alcuni assunti ("prevenire è meglio che curare") per il CaP. Possibilmente, l'informazione deve essere scritta in modo che possa essere valutata dal paziente nella serenità della sua abitazione, prima di dare il consenso.

### In attesa di un nuovo marker per la diagnosi del carcinoma prostatico

Buona parte dei lavori scientifici che trattano dello screening del CaP sottolinea l'*impasse* in cui si è pervenuti con l'uso del PSA e confida nella possibilità che l'ERSPC e il PLCO possano fare luce su molti nostri dubbi attuali.

Si tratta di un auspicio e non di una certezza, perché verosimilmente buona parte dei motivi dell'*impasse* sono legati alle caratteristiche del PSA, e proprio questo ha stimolato la ricerca verso altri possibili *markers* con più favorevoli caratteristiche di specificità e sensibilità.

Gli studi sulla callicreina 2 umana (*Human Kallikrein 2* [hK2]), una proteasi prodotta dalle cellule ghiandolari prostatiche che *in vivo* regolerebbe la conversione del precursore inattivo del PSA (pro-PSA) in PSA, e che è maggiormente secreta dalle cellule can-

cerose poco differenziate, non hanno portato a risultati pratici<sup>25</sup>. Sono in corso studi sul glutathione-S-transferase P1 gene (GSTP1) nelle urine. I primi risultati gli attribuiscono una specificità del 98% e una sensibilità del 75%, e prima del suo eventuale uso clinico dovrà essere sottoposto a ulteriori verifiche<sup>26</sup>.

È stato da poco autorizzato e messo in commercio il *Prostate Cancer Antigen 3* (PCA3 test, Progenesa™), il primo *marker* genetico per il carcinoma prostatico. Questo antigene è sovra-espresso in oltre il 95% dei carcinomi prostatici, è codificato nel gene DD3<sup>PCA3</sup> sito nel cromosoma 9q21-22 e avrebbe una alta specificità e sensibilità<sup>27 28</sup>. La rilevazione avviene nelle urine dei pazienti, dopo esplorazione rettale. Si tratta di un test disponibile in pochi laboratori e ancora poco diffuso.

### Le associazioni scientifiche e lo screening del CaP

Le linee guida della *European Association of Urology* (EAU) del 2005 e il loro aggiornamento pubblicato nel 2008 ribadiscono la non proponibilità dell'uso del PSA nello screening del CaP, mentre è meno controverso il suo uso nella diagnosi precoce, associato alla ER, nel singolo paziente ben informato sulla problematica<sup>29 30</sup>.

L'*American Cancer Society* indica lo screening, con PSA ed ER, nei maschi over 50 con almeno 10 anni di aspettativa di vita, negli afro-americani e nel caso di familiarità nei maschi over 45, anche se raccomanda un forte coinvolgimento decisionale del cittadino, informandolo sulle incertezze circa i benefici<sup>31</sup>.

L'*American Urologic Association* raccomanda il dosaggio del PSA e l'ER nei maschi over 50 con almeno 10 anni di aspettativa di vita, ancora prima dei 50 anni negli afro-americani e nel caso di familiarità<sup>32</sup>.

L'*American College of Physicians*, il *National Cancer Institute* e l'*American Academy of Family Physicians*, per le insufficienti evidenze, consigliano di discutere con il paziente gli eventuali rischi e benefici dello screening con il PSA. L'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF), in un recente *update* pubblicato su *Annals of Internal Medicine*, conferma l'insufficienza dei dati a supporto dei benefici o degli svantaggi dello screening del CaP nei maschi con meno di 75 anni (nessuna raccomandazione) e, invece, afferma che nei maschi con 75 anni o più e in quelli con aspettativa di vita inferiore ai dieci anni i benefici portati dal trattamento del CaP diagnosticato con lo screening sono pochi o nulli, e pertanto i rischi superano i benefici (raccomandazione contraria allo screening)<sup>33</sup>.

La *Canadian Task Force* e l'*American College of Preventive Medicine*<sup>34</sup> sconsigliano lo screening, così come la *European Society for Medical Oncology*<sup>35</sup>.

La Società Italiana di Urologia (SIU) non è presente tra i firmatari del documento di *consensus* del 2003 e nel congresso del centenario (Roma, 22-27 settembre 2008) ha diffuso le proprie linee guida, che sullo screening e diagnosi precoce del CaP recitano: "Ad ora, non ci sono dati scientifici sufficienti per supportare programmi di screening o la diagnosi precoce del carcinoma prostatico, mirati a tutti i maschi di una determinata popolazione"<sup>36</sup>.

I firmatari del documento finale della *consensus conference* di Firenze del 2003 sono: Associazione Italiana di Epidemiologia,

Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Associazione Italiana di Oncologia Medica, Associazione Italiana Medici di Famiglia, Associazione Italiana Urologi Ospedalieri, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze, Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma, Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, 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.

## Le campagne di sensibilizzazione verso le patologie prostatiche

In maniera ricorrente, vengono organizzati, da più fonti, eventi finalizzati alla sensibilizzazione sociale verso la prevenzione delle patologie prostatiche e il carcinoma prostatico che contengono il messaggio, più o meno esplicito, per i maschi dopo i 50 anni dell'utilità di sottoporsi periodicamente al dosaggio del PSA.

Il paziente, dopo tali eventi, si rivolge frequentemente al suo medico di fiducia richiedendo la prescrizione del PSA, nella convinzione che possa essere utile al mantenimento del suo benessere.

Se da una parte sono iniziative lodevoli per il sostegno concettuale a favore della prevenzione, d'altra parte la carenza di dati scientifici a supporto di tale procedura e gli elementi comunicativi propri di tali eventi, costituiti soprattutto da messaggi brevi e privi del confronto sinergico medico-paziente, li rendono discutibili sotto il profilo sia scientifico sia etico.

## Conclusioni

Oggi al Medico di Medicina Generale (MMG) perviene una moltitudine di dati di letteratura non sempre in accordo tra di loro e che spesso più che dare certezze suscitano dubbi.

L'attività clinica in cui il MMG è impegnato porta a tirar fuori e a sottolineare alcuni punti che si ritiene possano essere utili nell'affrontare la problematica della diagnosi precoce del CaP, nel confronto quotidiano con il paziente:

- si conferma il punto 1 delle conclusioni della *consensus conference* di Firenze 2003: "Non esiste al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione all'esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, quale provvedimento sia sanitario di 'popolazione' (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), sia 'spontaneo' (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA)";
- il carcinoma prostatico è un tumore che istologicamente è molto frequente nel maschio, e la sua prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età. Ma solo una parte di neoplasie ha una progressione, mentre altre rimangono organo-confinata e non costituiscono rischio per il benessere del paziente;
- il PSA è un *marker* oncologico imperfetto del quale non è più sostenibile un *cut-off* di "normalità" (4 ng/ml o altro), in quanto il PSA si relaziona al rischio-CaP con un *continuum* di valori a partire da concentrazioni basse;

- la prescrizione del dosaggio del PSA, finalizzata alla diagnosi precoce del CaP, deve essere preceduta da un'informazione analitica sull'intera problematica e dal consenso del paziente nel voler conoscere se detiene un carcinoma prostatico;
- in una condizione di incertezza sulla reale utilità della diagnosi precoce del CaP con il PSA, il dosaggio del PSA non può essere negato al paziente ben informato che lo richiede;
- i pazienti con un primo valore di PSA < 1 ng/ml possono non essere sottoposti al dosaggio del PSA per un periodo di 8 anni<sup>37</sup>;
- considerato che esiste un *continuum* di valori di PSA, a partire da 1-2 ng/ml, correlati al rischio di CaP, il paziente che ha già eseguito il dosaggio del PSA deve condividere il momento in cui è opportuno procedere alla biopsia;
- bisogna tener presente che il paziente ben informato può scegliere il peso psicologico di vivere con una neoplasia non trattata rispetto alla possibilità di subire un trattamento non sicuramente necessario e con pesanti inferenze sulla qualità della vita;
- è possibile individuare con ragionevole certezza i pazienti con CaP a basso rischio e indirizzarli, con il loro consenso responsabile, alla sorveglianza attiva. Questa opzione richiede una condivisione di percorsi paziente-MMG-urologo, in assenza della quale il paziente subirebbe iniziative terapeutiche, con la consapevolezza di incertezze sull'adeguatezza della terapia proposta;
- gli eventi indirizzati all'intera popolazione e finalizzati alla sensibilizzazione sociale verso la prevenzione del carcinoma prostatico, con il dosaggio del PSA in tutti i maschi sopra i 50 anni, non sono condivisibili.

## Bibliografia

- 1 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. *Cancer Statistics, 2005*. CA Cancer J Clin 2005;55:10-3.
- 2 Shibata A, Whittemore AS. *Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom*. JNCI 2001;93:1109-10.
- 3 Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. *Screening for prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004720.
- 4 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.
- 5 Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. *Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer*. Cancer 1993;Suppl.71:933-8.
- 6 Holund B. *Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series*. Scand J Urol Nephrol 1980;14:29-43.
- 7 Berrino F, Crosignani P. *Epidemiologia*. In: *Carcinoma prostatico. Diagnosi e terapia*. Pavia: Edizioni Medico Scientifiche 1993: 15.
- 8 D'Ambrosio G, Samani F, Cancian M, De Mola C. *Practice of opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: data from the Health Search database*. Eur J Cancer Prev 2004;13:383-6.
- 9 Enger SM, Van den Eeden SK, Sternfeld B, Loo RK, Quesenberry CP Jr, Rowell S, et al. *California Men's Health Study (CMHS): a multiethnic cohort in a managed care setting*. BMC Public Health 2006;6:172.
- 10 Carter HB, Partin A. *Diagnosi e stadiazione del carcinoma prostatico*. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Urologia di Campbell*. Roma: Verduci 1999: 2551.

- <sup>11</sup> Ahyai SA, Graefen M, Steuber T, Haese A, Schlomm T, Walz J, et al. *Contemporary prostate cancer prevalence among T1c biopsy-referred men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter*. Eur Urol 2008;53:750-7.
- <sup>12</sup> Ciatto S. *Lo screening per il carcinoma prostatico: un pericolo incombente*. SIMG 2003;6.
- <sup>13</sup> Jones JS. *Prostate cancer: are we over-diagnosing or under-thinking?* Eur Urol 2008;53:10-2.
- <sup>14</sup> Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. *Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors*. J Urol 2003;170:1792-7.
- <sup>15</sup> Articolo da Medscape Medical News 2004. <http://www.medscape.com/viewarticle/477564>
- <sup>16</sup> Ravery V, Dominique S, Hupertan V, Rhouma SB, Toublanc M, Boccon-Gibod M, et al. *Prostate cancer characteristics in a multiracial community*. Eur Urol 2008;53:533-9.
- <sup>17</sup> Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate 1990;17:337-47.
- <sup>18</sup> Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, et al. *Lead times and over-detection 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.
- <sup>19</sup> Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. N Engl J Med 2003;349:215-24.
- <sup>20</sup> Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Coltman CA Jr, Thompson IM. *Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach*. Cancer Prevention Research 2008;1:174-81.
- <sup>21</sup> Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. *Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial*. J Natl Cancer Inst 2007;99:1375-83.
- <sup>22</sup> Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or  $=$  4.0 ng per milliliter*. N Engl J Med 2004;350:2239-46.
- <sup>23</sup> Klotz L. *Active surveillance for prostate cancer: for whom?* J Clin Oncol 2005;23:8165-9.
- <sup>24</sup> Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Gallina A, Kattan MW, Montorsi F, et al. *Prostate cancer nomograms: an update*. Eur Urol 2006;50:914-26.
- <sup>25</sup> Saedi MS, Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW. *Le callicreine prostatiche: l'antigene prostatico specifico e la callicreina 2 umana*. Journal of Clinical Ligand Assay 1999;22:377-81.
- <sup>26</sup> Woodson K, O'Rrilly KJ, Hanson JC, Nelson D, Walk EL, Tangrea JA. *The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer*. J Urol 2008;179:508-12.
- <sup>27</sup> Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. *DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer*. Cancer Res 1999;59:5975-9.
- <sup>28</sup> Van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SLJ, et al. *The time-resolved fluorescence-based PCA3 test in urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance*. Clin Can Res 2007;13:939-43.
- <sup>29</sup> Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al.; European Association of Urology. *EAU guidelines on prostate cancer*. Eur Urol 2005;48:546-51.
- <sup>30</sup> Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Scimid HP, et al. *EAU guidelines on prostate cancer*. Eur Urol 2008;53:68-80.
- <sup>31</sup> [http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED\\_2\\_3X\\_ACS\\_Cancer\\_Detection\\_guidelines\\_36.asp?sitearea=PED](http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_guidelines_36.asp?sitearea=PED)
- <sup>32</sup> <http://www.auanet.org/about/policy/services.cfm>
- <sup>33</sup> US Preventive Services Task Force. *Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med 2008;149:185-91.
- <sup>34</sup> <http://www.acpm.org/prostate.htm>
- <sup>35</sup> Horwich A, Parker C, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. *Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2008;19(Suppl.2):ii45-6.
- <sup>36</sup> Pagliarulo A. *Linee guida a cura del Comitato SIU*. Roma: Eventi&Immagine 2008: 27-9.
- <sup>37</sup> Schroder FH, Carter HB, Wolters T, Van den Berg RCN, Gosselaar C, Bangma CH, et al. *Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA Kinetics*. Eur Urol 2008;53:468-77.

**Zyloric®**  
Allopurinolo



TEOFARMA s.r.l.