



ARTICOLI

Stima di misure di processo standard dell'attività spontanea di screening per il cancro prostatico

Estimating standard performance measures of opportunistic screening for prostate cancer

Maurizio Leoni,¹ Fabio Falcini,² Alessandra Ravaoli,² Flavia Foca,² Gianni Andalò,³ Franca Benini,⁴ Claudio Dal Pozzo,⁵ Rosalba Ricci,⁶ Carlo Naldoni,⁷ Lauro Bucchi²

¹ Divisione di oncologia medica, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna

² Registro tumori della Romagna, IRST, Forlì

³ Laboratorio analisi, Ospedale degli Infermi, Faenza

⁴ Laboratorio analisi, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna

⁵ Divisione di urologia, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna

⁶ Pianificazione e controllo di gestione, AUSL, Forlì

⁷ Centro di prevenzione oncologica, AUSL, Ravenna

Corrispondenza: Lauro Bucchi, Registro tumori della Romagna, IRST, via Piero Maroncelli 40, 47014 Meldola, Forlì; tel. 0543 739455; e-mail: l.bucchi@irst.emr.it

Cosa si sapeva già

- In Italia, come in molti altri Paesi, i tassi di screening prostatico mediante il test per il PSA nel contesto dell'assistenza sanitaria di routine (screening spontaneo) sono molto alti.
- Pochi studi, nessuno dei quali in Italia, hanno applicato la stima delle misure di processo standard dello screening a questa pratica, di cui restano ignoti le reali procedure e gli effettivi risultati.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Stimare le misure di processo standard dello screening prostatico spontaneo è problematico ma non è impossibile.
- In Romagna, i tassi di screening (38% nel biennio 2001-2002 tra i 55 e i 69 anni d'età) sono più alti delle stime nazionali.
- Rispetto alle procedure e ai risultati del trial europeo di screening, la gestione dei soggetti con test positivo è molto più conservativa e le diagnosi di cancro molto meno frequenti.

Riassunto

Obiettivo: applicare la stima delle misure di processo standard alla pratica spontanea di screening prostatico mediante il test per l'antigene prostatico specifico (PSA), e confrontare informalmente i risultati con quelli del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC).

Disegno: in una serie consecutiva di maschi (di età ≥ 30 anni) residenti in un'area definita, sottoposti ad almeno un test per il PSA totale tra il 2000 e il 2003, i soggetti virtualmente testati a scopo di screening sono stati identificati usando procedure di record linkage con gli archivi sanitari locali. Con le stesse procedure, sono stati stabiliti gli esiti del follow-up dei soggetti con risultato positivo del test (PSA ≥ 4 ng/ml) a 12 e 24 mesi d'osservazione.

Setting: laboratori analisi, ambulatori urologici, servizi di anatomia patologica e registri di mortalità delle Aziende unità sanitarie locali di Ravenna e Forlì, e Registro tumori della Romagna.

Partecipanti: 52.513 soggetti totali, 42.398 dei quali virtualmente testati a scopo di screening.

Principali misure di outcome: le più comuni misure di processo dello screening per il cancro.

Risultati: il tasso biennale di screening è aumentato fino agli 80 anni d'età. Tra i 55 e i 69 anni (età bersaglio del trial ERSPC), il tasso di screening era 38,1%, e il tasso di positività (9,1%) era compreso nel range atteso. Il livello del PSA, ma non l'età, era fortemente associato con le procedure di follow-up. Dopo 24 mesi d'osservazione, il 24,4% dei soggetti con test positivo non ha avuto alcuna ulteriore valutazione, il 54,8% è stato sottoposto a ripetizione del test come prima procedura di follow-up, e il 44,0% è stato inviato a visita urologica. Il tasso di biopsia è stato 25,3%, il valore predittivo positivo del test 10,1%, il tasso di diagnosi di cancro prostatico 9,4%, e il rapporto diagnosticati/attesi 8,4.

Conclusione: rispetto ai metodi e ai risultati del trial ERSPC, la gestione dei soggetti con test positivo è stata molto più conservativa e le diagnosi di cancro molto meno frequenti. (*Epidemiol Prev* 2008; 32(6): 285-293)

Parole chiave: cancro prostatico, PSA, screening

Abstract

Objective: to estimate the standard performance measures of prostate-specific antigen (PSA) screening as implemented in the existing health care system and to compare the observed results

with those from the European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial.

Design: in a consecutive series of men living in two Italian health districts, aged ≥ 30 years, with at least one total PSA test be-

tween 2000 and 2003, those subjects putatively tested for screening purposes were identified using record linkage with multiple local health databases. This was also used to determine the outcomes of follow-up of subjects with positive test result (PSA ≥ 4 ng/ml) at 12 and 24 months of observation.

Setting: clinical chemistry laboratories, outpatient urology clinics, pathology departments, and mortality registries of the health districts of Ravenna and Forlì, and the Romagna Cancer Registry.

Participants: 52,513 total subjects, 42,398 of whom putatively tested for screening purposes.

Main outcome measures: the most common performance measures of cancer screening.

Results: the 2-year screening rate increased until 80 years of age. In the age range 55-69 years, i.e. the target age of the ERSPC

trial, the screening rate was 38.1%, and the rate of positive test results (9.1%) was within the expected range. The PSA level, but not the subject's age, was strongly associated with follow-up procedures. After 24 months of observation, 24.4% PSA-positive patients received no further evaluation, 54.8% underwent repeat testing as the initial follow-up action, and 44.0% were referred for urologic assessment. The biopsy rate was 25.3%, the positive predictive value of PSA testing 10.1%, the detection rate of prostate cancer 9.4%, and the detected/expected ratio 8.4.

Conclusion: compared with methods and results of the ERSPC trial, the management of PSA-positive subjects was much more conservative, and the yield of disease much smaller. (Epidemiol Prev 2008; 32(6): 285-293)

Keywords: prostate cancer, prostate-specific antigen, mass screening

Introduzione

Nella storia della lotta contro i tumori, poche questioni sono state così dibattute quanto lo screening per il cancro prostatico mediante il test per l'antigene prostatico specifico (PSA). Per anni, sono state espresse opinioni contrastanti riguardo una quantità di aspetti etici, epidemiologici, biologici, e clinici.¹ Probabilmente, le controversie continueranno almeno fino al giorno in cui i risultati di lungo termine dei trials di screening in corso² saranno resi disponibili. Al momento non vi è alcuna prova scientifica che lo screening del PSA sia efficace nel ridurre la mortalità per cancro prostatico. In questo dibattito accade raramente che siano presi in considerazione le reali procedure e gli effettivi risultati dello screening del PSA nel contesto dell'assistenza sanitaria di routine (screening spontaneo od opportunistico).³ In effetti, le valutazioni di processo dello screening prostatico spontaneo sono state occasionali.⁴⁻⁸ Purtroppo, è noto da tempo che, quando un modello di screening è trasferito nella pratica su vasta scala, il livello di *performance* degli studi sperimentali è difficile da mantenere.⁹ Nel caso dello screening del PSA, la variabilità delle procedure e dei risultati è favorita da limiti specifici: la frequenza ottimale del test è ignota, il cut-off che definisce un test positivo è discusso e la gestione dei pazienti con PSA elevato può ispirarsi a criteri discrezionali.

Lo studio che presentiamo aveva i seguenti scopi:

- stimare i tassi di screening spontaneo del PSA nelle Aziende unità sanitarie locali (AUSL) di Ravenna e Forlì;
- applicare a questa attività le principali misure di processo standard dello screening;
- confrontare informalmente i risultati osservati con quelli del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) secondo la overview di de Koning et al.²

Metodi

Contesto

Nelle AUSL di Ravenna e Forlì (popolazione maschile in tabella 1) non vi sono attività organizzate né studi di screening prostatico. Circa dalla metà degli anni Novanta, dati ammi-

nistrativi hanno rivelato una pratica estesa, benché imprecisata, di screening del PSA a livello dell'assistenza sanitaria di base. L'area è servita da quattro ospedali pubblici, ciascuno dei quali dispone di un laboratorio analisi, di una divisione e un ambulatorio di urologia e di un servizio di anatomia patologica. Non vi sono laboratori analisi privati. Si stima che gli ambulatori privati e le strutture di ricovero private forniscano meno del 10% dell'assistenza urologica. In ogni caso, i campioni biotici e chirurgici del settore privato sono inviati ai servizi di anatomia patologica degli ospedali pubblici. Dal 2000, tutti i laboratori analisi mantengono sistemi di registrazione dei dati di qualità accettabile. Dal 1986, l'area è coperta dal Registro tumori della Romagna. Nel momento in cui questo studio è iniziato, il più recente anno di registrazione completato era il 2003.

Selezione della popolazione di screening

Lo studio ha avuto un disegno prospettico. Le limitazioni temporali e informative dei dati utilizzati (in particolare, registrazione dei test per il PSA priva della loro indicazione e disponibile solo dal 2000 e registrazione del cancro disponibile solo fino al 2003) hanno avuto due conseguenze:

- la definizione di un soggetto testato a scopo di screening è stata basata sull'assenza di precedenti tumori prostatici e di altri eventi urologici recenti o coincidenti;
- la frequenza degli eventi determinati dai test positivi è stata valutata con metodi statistici appropriati per un tempo d'osservazione incompleto.

Dagli archivi elettronici dei laboratori analisi sono stati estratti i record nominativi dei soggetti sottoposti a test per il PSA tra il 2000 e il 2003. Le variabili d'estrazione comprendevano il cognome, il nome, la data di nascita, il comune di residenza, il livello del PSA in ng/ml (totale e libero), e la data del test. Le cause del test (screening o indicazioni cliniche) non erano registrate. Il centro di prenotazione era disponibile solo per una parte dei record e non è stato estratto. I files sono stati raccolti in un unico dataset. I record dei soggetti con test multipli sono stati combinati usando nome,

età (anni)	popolazione*	Soggetti testati	
		n.	tasso %
30-39	43.197	867	2,0
40-49	36.615	3.661	10,0
50-59	33.904	10.015	29,5
60-69	32.833	13.250	40,4
70-79	25.391	10.506	41,4
≥80	11.688	4.099	35,1
totale	183.628	42.398	23,1
55-69†			
55-59	15.941	5.330	33,4
60-64	17.243	6.449	37,4
65-69	15.590	6.801	43,6
totale	48.774	18.580	38,1

* al 31 dicembre 2001.

† età bersaglio del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer.

Tabella 1. Tassi biennali di screening del PSA (2001-2002).

Table 1. Two-year PSA screening rates (2001-2002).

cognome e data di nascita. I record dei soggetti non residenti nell'area in studio sono stati cancellati.

Questo archivio di base comprendeva 52.706 soggetti. Nei record di 47.455 di questi è stata accertata la presenza di un test «indice». Il test indice, potenzialmente eseguito a scopo di screening, è stato definito come il primo test per il PSA totale in ordine di tempo con i seguenti requisiti: anno di registrazione 2001-2002 e nessun test nei 12 mesi precedenti la sua data d'esecuzione. I test eseguiti nel 2000 sono stati usati solo per accertare i precedenti e quelli eseguiti nel 2003 solo per valutare il follow-up dei test di screening con risultato positivo.

Tra i test indice così identificati, e solo potenzialmente eseguiti a scopo di screening, la selezione definitiva è stata eseguita mediante procedure di *record-linkage* (variabili comuni: cognome, nome, data di nascita) con alcuni archivi sanitari pertinenti: il Registro tumori della Romagna, gli archi-

vi dei servizi di anatomia patologica, e le registrazioni ASA (Assistenza specialistica ambulatoriale) della Regione Emilia-Romagna. Si è assunto che il test indice fosse stato eseguito per indicazioni cliniche nei soggetti che avevano almeno una delle seguenti caratteristiche:

- età <30 anni;
- pregressa registrazione di cancro prostatico dal 1986 in poi;
- visita urologica o biopsia prostatica benigna nei 12 mesi precedenti il test indice;
- visita urologica o biopsia prostatica benigna o diagnosi di cancro prostatico nei primi 7 giorni dopo un test indice positivo.

Dopo l'esclusione di questi (n. 5.057), sono rimasti disponibili nell'archivio 42.398 soggetti virtualmente testati a scopo di screening. Essi rappresentavano l'81% dei soggetti di età ≥30 anni testati per ogni causa (n. 52.513).

Le informazioni fornite dai registri di mortalità delle AUSL (con i quali si sono concluse le procedure di *record-linkage*), dal Registro tumori della Romagna, dagli archivi dei servizi di anatomia patologica, dalle registrazioni ASA, e dallo stesso archivio dei test per il PSA, sono state usate per accertare gli eventi del follow-up dei soggetti con test indice positivo durante 24 mesi di osservazione: decesso, ripetizione del test, visita urologica, biopsia prostatica benigna, e diagnosi di cancro prostatico (*screen-detected*). Per uniformità con i dati del Registro tumori e dell'archivio dei test per il PSA, anche i dati dei registri di mortalità, dei servizi di anatomia patologica e delle registrazioni ASA sono stati valutati fino al 2003.

Analisi dei dati

I tassi di screening età-specifici e la distribuzione dei livelli del PSA sono stati valutati per tutti i 42.398 soggetti testati a scopo di screening. Le analisi ulteriori sono state ristrette ai soggetti di 55-69 anni (n. 18.580), cioè l'età bersaglio comune (*core target age*) ai centri che partecipano al trial di riferimento ERSPC.² Sono state calcolate le seguenti misure di processo (percentuali, salvo diversa indicazione):

- il tasso di ripetizione del test di screening tra i soggetti con risultato negativo;
- il tasso totale dei soggetti positivi al test che hanno avuto un follow-up (definito come uno o più dei seguenti eventi medici specifici: ripetizione del test, visita urologica, e biopsia prostatica);
- il tasso dei soggetti positi-

età (anni)	Distribuzione (%) per livello (ng/ml)				Livello (ng/ml)	
	<1	1-3,99	4-9,99	≥10	medio	mediano
30-39	78,9	20,2	0,7	0,2	0,81	0,64
40-49	70,9	27,4	1,4	0,3	0,96	0,71
50-59	54,6	40,8	3,8	0,8	1,44	0,92
60-69	38,0	51,5	8,8	1,6	2,38	1,29
70-79	32,2	52,5	12,5	2,8	2,77	1,55
≥80	30,0	47,6	15,9	6,5	5,18	1,79
totale	43,4	46,1	8,4	2,0	2,37	1,16
55-69*						
55-59	49,8	44,3	4,9	0,9	1,62	1,00
60-64	41,1	49,7	8,0	1,2	2,09	1,20
65-69	35,1	53,3	9,6	2,0	2,65	1,38
totale	41,4	49,5	7,7	1,4	2,16	1,19

PSA, prostate specific antigen / *età bersaglio del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer.

Tabella 2. Livelli del PSA (n. 42.398).

Table 2. PSA levels (n. 42,398).

età (anni)	n	Mesi dal test precedente			
		6	12	18	24
55-59	5.019	5,9	20,1	29,7	32,9
60-64	5.852	7,2	23,4	35,6	38,6
65-69	6.015	9,4	30,2	42,2	45,2
totale	16.886	7,6	24,8	36,1	39,2

PSA, prostate specific antigen. L'età considerata nella tabella è l'età bersaglio del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer. I tassi sono probabilità percentuali stimate con il metodo attuariale.

Test generalizzato di Wilcoxon, $p=0,000$.

Tabella 3. Tasso cumulativo di ripetizione del test per il PSA tra i soggetti con risultato negativo (n.16.886).

Table 3. Cumulative rate of repeat testing among PSA-negative subjects (n.16,886).

vi al test che hanno avuto la ripetizione del test per il PSA (totale o libero) come prima o unica procedura di follow-up:

- il tasso dei soggetti positivi al test che hanno avuto una visita urologica;
- il tasso dei soggetti positivi al test che hanno avuto una biopsia prostatica;
- il valore predittivo positivo (VPP) del test;
- il tasso di diagnosi di cancro prostatico per 1.000 soggetti testati;
- il rapporto diagnosticati/attesi per i casi di cancro prostatico.

Tutte queste misure sono state stimate sulla base di 12 e 24 mesi d'osservazione tranne il tasso di ripetizione del test negativo (6, 12, 18 e 24 mesi). Qualunque prelievo di campioni istologici, inclusi quelli chirurgici, è stato incluso nella definizione di visita urologica.

Poiché vi erano soggetti con tempo d'osservazione incompleto (<24 mesi), tutti i tassi e il VPP del test per il PSA sono stati calcolati con il metodo attuariale, cioè come probabilità cumulativa degli eventi del follow-up a 12 e 24 mesi di osservazione. Per il tasso di ripetizione del test negativo e per il tasso di ripetizione del test come procedura di follow-up dopo un risultato positivo, il tempo d'osservazione è terminato alla prima data tra le seguenti: data di una visita urologica, data di una biopsia, data di una diagnosi di cancro prostatico, data del

decesso e 31.12.2003. Nella stima del tasso di ripetizione del test negativo, i test di ripetizione a cui hanno fatto seguito entro 7 giorni una visita urologica o una biopsia prostatica benigna o una diagnosi di cancro prostatico sono stati considerati test clinici. La loro data d'esecuzione è stata usata come termine del tempo d'osservazione. Per le altre misure di processo, il tempo d'osservazione è terminato alla data del decesso o il 31.12.2003. Il confronto fra tassi specifici per livello del PSA e per età è stato eseguito con il test generalizzato di Wilcoxon.

Per calcolare il rapporto diagnosticati/attesi in presenza di un tempo d'osservazione incompleto, il numero dei cancri diagnosticati nello screening è stato stimato applicando alla popolazione dei soggetti testati i tassi di diagnosi ottenuti con il metodo attuariale. Il numero stimato è stato diviso per il numero dei cancri attesi in assenza di screening. Si è assunto che la diffusione del test per il PSA e i suoi effetti sull'incidenza di cancro prostatico nella popolazione siano stati modesti fino ai primi anni Novanta.¹⁰ Per stimare il numero dei cancri prostatici attesi, i tassi d'incidenza età-specifici medi annui per gli anni 1989-1992¹¹ sono stati moltiplicati per i numeri appropriati dei soggetti testati. L'intervallo di confidenza al 95% attorno al rapporto diagnosticati/attesi è stato stimato assumendo una distribuzione poissoniana dei cancri osservati.

Il calcolo della proporzione dei cancri prostatici registrati (2001-2003) che sono stati diagnosticati nello screening è stato eseguito nel range d'età 55-71 anni, cioè tenendo conto che i soggetti di 69 anni con test positivo sono stati osservati per due anni.

Per i soggetti con risultato positivo sottoposti a ripetizione del test, è stato calcolato un set di misure empiriche (definizioni in tabella 5) della variazione assoluta e relativa del livello del PSA totale (i test per il PSA libero sono stati igno-

	n.	Tassi (%) a 12 mesi d'osservazione				Tassi (%) a 24 mesi d'osservazione			
		follow-up totale	RIP	URO	BIO	follow-up totale	RIP	URO	BIO
livello del PSA (ng/ml)									
4-6,99	1.165	57,0	43,4	23,8	9,5	70,3	51,9	37,9	18,4
7-9,99	267	76,1	55,9	37,7	24,9	84,1	60,7	49,1	32,2
≥10	262	87,4	60,5	56,7	43,5	90,3	61,4	66,0	49,6
p*		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
età dei soggetti con livelli di PSA ≥10 ng/ml†									
55-59	49	89,4	68,1	53,5	27,8	94,7	68,1	73,2	37,6
60-64	78	92,3	65,4	47,4	34,6	92,3	65,4	53,7	40,8
65-69	135	83,7	55,0	63,3	54,3	87,5	56,7	71,0	58,9
p*		0.20	0.078	0.13	0.008	0.19	0.090	0.11	0.012

RIP, ripetizione del test come prima o unica procedura di follow-up.

URO, visita urologica.

BIO, biopsia prostatica.

PSA, prostate specific antigen. La tabella considera i soggetti di 55-69 anni d'età (età bersaglio del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer). I tassi sono probabilità percentuali stimate con il metodo attuariale.

* test generalizzato di Wilcoxon.

† per livelli di PSA di 4-6,99 ng/ml e 7-9,99 ng/ml, l'età non era significativamente ($p < 0,10$) associata con alcuna procedura di follow-up.

Tabella 4. Tassi cumulativi di follow-up (totale e per singola procedura) dei soggetti con risultato positivo del test per il PSA (n.1.694).

Table 4. Cumulative follow-up rates (total and by single procedure) for PSA-positive subjects (n.1,694).

Indicatori	OR grezzo (IC 95%)*	OR aggiustato (IC 95%)*
aumento massimo in qualunque ripetizione		
assoluto (ng/ml)	1,27 (1,18-1,36)	variabile rimossa
relativo (%)	1,21 (1,12-1,30)	0,68 (0,47-0,98)
assoluto mensile†	1,31 (1,22-1,40)	1,86 (1,17-2,95)
relativo mensile‡	1,26 (1,17-1,36)	variabile rimossa
aumento medio nelle ripetizioni		
assoluto (ng/ml)	1,35 (1,25-1,47)	variabile rimossa
relativo (%)	1,34 (1,23-1,45)	variabile rimossa
assoluto mensile§	1,40 (1,29-1,52)	variabile rimossa
relativo mensile¶	1,39 (1,28-1,50)	variabile rimossa

PSA, prostate specific antigen; OR, odds ratio; IC, intervallo di confidenza. La tabella considera i soggetti di 55-69 anni d'età (età bersaglio del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer).

Tutti gli indicatori sono stati modellati in una categoria per le variazioni negative e nulle e in quintili delle variazioni positive, e sono stati trattati come variabili continue.

* OR di invito alla visita urologica da un modello di regressione logistica binaria con inclusione simultanea di tutti gli indicatori in tabella, dell'età, e del numero di ripetizioni del test (variabili continue); tutte le variabili sono state controllate per la collinearità; il livello di significatività per la rimozione delle variabili è stato posto a $p=0,05$.

† aumento assoluto massimo/numero di mesi dal test indice.

‡ aumento relativo massimo/numero di mesi dal test indice.

§ aumento assoluto medio/numero di mesi tra il test indice e l'ultimo test di ripetizione.

¶ aumento relativo medio/numero di mesi tra il test indice e l'ultimo test di ripetizione.

Tabella 5. Soggetti con test per il PSA positivo sottoposti a ripetizione del test (n. 907): indicatori empirici dell'aumento del livello del PSA totale come determinanti dell'invio a visita urologica.

Table 5. PSA-positive subjects undergoing repeat testing (n. 907): empirical indicators of total PSA level increase as determinants of referral for urologic assessment.

rati per il loro piccolo numero). Per esplorare la loro influenza sulla decisione del medico di base riguardo l'invio del paziente a visita urologica, queste misure sono state inserite in un modello di regressione logistica binaria insieme con l'età del paziente e il numero di ripetizioni. Un controllo di collinearità tra le variabili nel modello è stato negativo.

Risultati

Il tasso di screening (tabella 1) è cresciuto con l'età fino agli 80 anni, dopo i quali ha mostrato un lieve declino. Nel biennio considerato, il 38% dei maschi residenti di 55-69 anni d'età ha avuto uno o più test per il PSA.

La tabella 2 mostra la distribuzione dei livelli del PSA. Tra i 18.580 soggetti testati di 55-69 anni d'età, un livello di PSA ≥ 4 ng/ml è stato trovato in 1.694 per un tasso di positività del 9,1%. Più precisamente, c'erano 1.165 soggetti (69%) con un livello di 4-6,99 ng/ml, 267 (16%) con un livello di 7-9,99 ng/ml, e 262 (15%) con un livello ≥ 10 ng/ml.

La tabella 3 mostra il tasso cumulativo di ripetizione del test nei due anni successivi a un risultato negativo. A ogni scadenza dell'osservazione, il tasso è cresciuto regolarmente in funzione dell'età al test negativo. Entro due anni, la ripetizione è stata prescritta a poco meno del 40% dei soggetti.

La parte superiore della tabella 4 mostra il tasso totale di follow-up e i tassi delle singole procedure (non reciprocamente esclusive) per i soggetti con test positivo in funzione del

livello del PSA. A 12 mesi d'osservazione come a 24, il livello era fortemente associato con tutti i tassi. A 24 mesi, solo il 70,3% dei soggetti con un livello di PSA di 4-6,99 ng/ml ha avuto un accertamento. Questa proporzione è salita al 90,3% per livelli di PSA ≥ 10 ng/ml. A entrambe le scadenze dell'osservazione, la ripetizione del test è stata la prima (o unica) procedura di follow-up per circa il 40-60% dei soggetti. Se ciascun tasso di ripetizione in tabella 4 è diviso per l'omologo tasso totale di follow-up, si può stimare che la ripetizione del test è stata la prima (o unica) procedura per il 65-75% dei soggetti che hanno avuto un follow-up (a seconda del livello base del PSA e del tempo d'osservazione). Il tasso di biopsia si è avvicinato al 50% nello strato dei livelli di PSA più alti. L'età non ha avuto effetti significativi sulla gestione dei test positivi. Solo tra i soggetti con concentrazioni ≥ 10 ng/ml (parte inferiore della tabella 4), la probabilità di ripetizione del test era inversamente correlata con la loro età. Tuttavia, l'età ha avuto un forte effetto diretto sul tasso di biopsia.

Ci sono stati 907 pazienti sottoposti alla ripetizione del test come prima (o unica) procedura di follow-up. Il numero delle ripetizioni variava da 1 a 6 (≤ 3 nel 95% dei casi), con un intervallo mediano di 4 mesi. La stima attuariale della probabilità di visita urologica è stata del 42,6% a 24 mesi dal test indice. Nella tabella 5, è mostrato un set di misure empiriche della variazione assoluta e relativa del livello del PSA totale. La decisione del medico di base di inviare il paziente all'approfondimento urologico è stata fortemente influenzata dal massimo aumento assoluto del livello del PSA diviso per il numero di mesi trascorsi dal test indice. Il più debole effetto multivariato negativo dell'aumento percentuale massimo riflette la sua associazione inversa con il livello base del PSA. Per le altre misure, è stato osservato solo un effetto univariato.

La tabella 6 mostra i tassi delle procedure di follow-up e le restanti misure di processo per due sole categorie di positività ed i rispettivi valori totali. Dopo 24 mesi d'osservazione, il 24% dei soggetti con test positivo non ha avuto alcuna ulteriore valutazione, il 55% è stato sottoposto a ripetizione del test come prima (o unica) procedura di follow-up, ed il 44% è stato inviato a visita urologica. Il tasso totale di biopsia è stato del 25%. Confrontando i risultati a 24 mesi con quelli osservati a 12 mesi, tutte le misure hanno mostrato un aumento più spiccato tra i soggetti con un livello di PSA di 4-9,99 ng/ml. In particolare, il tasso di diagnosi di cancro prostatico è raddoppiato da 3,0 a 6,0 per 1.000. I soggetti con un livello di PSA di 4-9,99 ng/ml hanno avuto tassi di follow-up e di biopsia e un VPP molto più bassi. Tuttavia, a causa della loro preponderanza (tabella 2), essi hanno originato più della metà del tasso di diagnosi.

Il rapporto diagnosticati/attesi è stato 8,4 (IC 95% 7,2-9,7), con un numero stimato di cancro prostatico diagnosticati di 174,7 ed un numero atteso di 20,9. I cancro pro-

Tabella 6. Tassi delle procedure di follow-up, valore predittivo positivo del test, tasso di diagnosi di cancro prostatico e rapporto diagnosticati/attesi per due categorie di positività, e valori totali.

Table 6. Follow-up rates, positive predictive value of PSA testing, detection rate of prostate cancer, and detected/expected ratio by PSA level, and total values.

	a 12 mesi d'osservazione			a 24 mesi d'osservazione		
	4-9,99 ng/ml	≥10 ng/ml	totale	4-9,99 ng/ml	≥10 ng/ml	totale
Tasso totale di follow-up (%)	60,6	87,4	64,7	72,9	90,3	75,6
Tasso di ripetizione del test (%)*	45,8	60,5	48,0	53,6	61,4	54,8
Tasso di visita urologica (%)	26,4	56,7	31,0	40,0	66,0	44,0
Tasso di biopsia (%)	12,4	43,5	17,1	20,9	49,6	25,3
Valore predittivo positivo del test (%)	4,0	20,3	6,5	7,7	23,7	10,1
Tasso di diagnosi di cancro invasivo (‰)	3,0	2,9	5,9	6,0	3,4	9,4
Rapporto diagnosticati/attesi†	NA	NA	5,3	NA	NA	8,4

PSA, prostate specific antigen; NA, non applicabile.

La tabella considera i soggetti di 55-69 anni d'età (età bersaglio del trial European Randomized Screening for Prostate Cancer). I tassi e il valore predittivo positivo del test per il PSA sono probabilità percentuali stimate con il metodo attuariale.

* Tasso di ripetizione del test come prima o unica procedura di follow-up.

† Rapporto standardizzato per età tra il numero dei tumori prostatici invasivi diagnosticati nello screening (stima basata sui tassi di diagnosi attuariali) e il numero dei tumori attesi annualmente in base ai tassi d'incidenza negli anni 1989-92.

statici registrati nella popolazione residente di 55-71 anni durante il periodo 2001-2003 sono stati 378. Perciò, i tumori prostatici diagnosticati nello screening sono stati il 46,2% dell'incidenza di malattia.

Alcuni essenziali dettagli statistici dell'osservazione attuariale per la stima dei principali tassi sono forniti nell'Appendice.

Discussione

Questo studio conferma che stimare le misure di processo standard di un'attività di screening spontaneo è certamente problematico ma non impossibile. In primo luogo, la dispersione delle informazioni necessarie e la notoria indisponibilità di un identificatore universale ci hanno costretto a utilizzare procedure multiple di *record linkage* basate sul cognome, sul nome, e sulla data di nascita. Benché la loro qualità non sia stata valutata manualmente (per ragioni di *budget*), vi sono due indizi favorevoli. Il primo è che, tra i soggetti con positività franca (PSA ≥10 ng/ml), il tasso totale di follow-up che abbiamo potuto documentare ha raggiunto il 90%. Questo livello è sovrapponibile a quello che si osserva per le alterazioni citologiche d'alto grado nei programmi italiani di screening cervicale,¹² e suggerisce una bassa frequenza di record con *linkage* fallito. Poiché non è plausibile che il *linkage* sia stato meno sensibile per i soggetti con positività debole, il basso tasso di follow-up di questi ultimi è probabilmente un dato reale. Il secondo indizio è che il *linkage* con l'archivio del Registro tumori della Romagna è stato necessariamente più accurato e la buona affidabilità del dato sulla bassa prevalenza dei tumori prostatici diagnosticati rafforza la coerenza delle altre misure.

Un altro limite delle banche dati utilizzate è che esse hanno offerto allo studio una finestra temporale esigua. Nelle registrazioni dei laboratori analisi, inoltre, l'indicazione per testare il PSA non era documentata. Questo problema è comune¹³ e trova un corrispettivo in altre pratiche di screening spontaneo.¹⁴ Per identificare la popolazione di screening, abbiamo centrato le singole storie di PSA attorno a un test indice¹⁵ e abbiamo stabilito dei criteri plausibili per definire ed escludere i soggetti testati per ragioni cliniche.

Una scelta ugualmente discutibile nel disegno di questo studio è che l'esito dei test positivi è stato valutato sulla base di 24 mesi d'osservazione. Uno studio simile al nostro ha considerato solo 12 mesi.¹⁶ Tuttavia, la sorveglianza a lungo termine dei soggetti con risultato *borderline* è una pratica comunissima in molti modelli di screening. I dati hanno confermato che la gestione più attendistica era quella dei soggetti (i più numerosi) che avevano un aumento moderato del PSA. Perciò, un approccio restrittivo alla definizione del tempo d'osservazione sarebbe esitato in una sostanziale sottostima dei risultati.

Un problema ulteriore e connesso con i precedenti è che un tempo d'osservazione di 24 mesi non era disponibile per tutti i pazienti. Per questa ragione, abbiamo usato il metodo attuariale per stimare tutti i tassi di follow-up, il tasso di diagnosi, e il VPP del test, mentre il rapporto diagnosticati/attesi è stato calcolato usando la stima del numero dei tumori diagnosticati ottenuta con il tasso di diagnosi attuariale. L'uso del metodo attuariale per stimare queste misure di processo non è convenzionale. Tuttavia, esso è formalmente corretto e appare particolarmente appropriato in quei modelli di screening dove i test positivi danno spesso luogo a gestioni attendistiche protratte nel tempo, cioè a sorveglianza clinica anziché ad approfondimenti immediati e definitivi. Questo non è solo il caso dei soggetti con PSA elevato ma anche, per esempio, della gran parte delle donne positive al Pap-test.

Infine, bisogna accennare al problema dell'incidenza attesa per il calcolo del rapporto diagnosticati/attesi. In teoria, l'approccio più elegante alla sua stima è l'estrapolazione lineare agli anni dello screening del trend d'incidenza osservato negli anni precedenti. L'imprecisabile collocazione nel tempo dell'introduzione del test per il PSA, tuttavia, rende insicuro questo metodo. Se il trend è basato su tassi già alterati dall'uso del test, la sua estrapolazione lineare amplifica l'errore. In Romagna, come altrove in Italia,¹⁰ l'incidenza

del cancro prostatico è aumentata leggermente nella seconda metà degli anni Ottanta e fino all'inizio degli anni Novanta, per poi salire improvvisamente. In questo studio, abbiamo ritenuto che fosse più prudente usare i semplici tassi d'incidenza degli anni 1989-1992 anziché l'estrapolazione lineare del loro debole trend ascendente.

Il grado di plausibilità dei tassi di screening e dei livelli di PSA potrebbe essere utilizzato per valutare la validità dei nostri criteri di selezione della popolazione di screening. In Italia, secondo uno studio sulle prescrizioni dei medici di base, il tasso annuale di screening dei maschi oltre i 50 anni d'età è stato del 16% nel 2002.¹⁷ Esso corrisponde, probabilmente, a un tasso biennale più piccolo del suo doppio a causa delle ripetizioni precoci, che sono state evidenziate anche in questo studio. Perciò, il nostro tasso biennale del 36,5% nello stesso gruppo d'età (dato non mostrato) sembra indicare una pratica di screening più estesa. Per converso, i nostri criteri di selezione hanno identificato una proporzione di test di screening (sul totale eseguito per tutti i motivi) che è la stessa stimata in quello studio (81% contro 79%). Entrambe le stime sono simili a quella riportata da uno studio canadese.⁴

Anche il trend per età del tasso di screening è plausibile. Il tasso è aumentato con l'età ed è declinato in piccola misura sopra gli 80 anni. Questo ci accomuna a altri Paesi, dalla Spagna⁶ agli Stati Uniti.¹⁸ Un simile schema di reclutamento per età, tuttavia, è opposto al trend decrescente osservato nel trial ERSPC² e in altre pratiche di screening spontaneo. Inoltre, esso contrasta con la condivisa raccomandazione che lo screening prostatico sia limitato ai maschi che hanno un'aspettativa di vita di almeno 10 anni.¹⁹ E' possibile che escludere i soggetti più anziani sollevi scrupoli di carattere etico²⁰ e medico-legale. Più probabilmente, il nostro dato riflette la composizione per età dei pazienti che frequentano gli ambulatori dei medici di base, associata con una prescrizione non selettiva del test per il PSA come parte degli esami ematologici di routine. L'aumento della frequenza delle visite mediche con l'età spiegherebbe perché anche il tasso di ripetizione dopo un test negativo sia aumentato tra i 55 ed i 69 anni. L'intervallo di screening più comune nei centri del trial ERSPC è di quattro anni² mentre, nel nostro studio, la ripetizione del test è stata prescritta già entro due anni al 40% circa dei soggetti.

Un'altra osservazione relativamente rassicurante sui metodi di selezione è la distribuzione dei livelli di PSA nella fascia d'età 55-69 anni, che era simile a quella del trial ERSPC.² La proporzione dei soggetti con concentrazioni ≥ 4 ng/ml (9,1%) era compresa nel range atteso (7-15%). Le stesse concentrazioni medie per gruppi di 5 anni d'età erano all'interno del rispettivo range pubblicato. I valori medio e mediano totali (2,16 e 1,19 ng/ml) erano prossimi a quelli riportati nel centro italiano del trial europeo (2,0 e 1,1). In studi simili al nostro, il tasso di pazienti con PSA anorma-

le ha fluttuato ampiamente, da valori più bassi⁷ a valori ben più alti¹⁶ del range atteso.

A differenza dei livelli di PSA, la gestione dei test positivi (fortemente conservativa) si è discostata molto da quella prevista nel trial ERSPC.² Un terzo del sottogruppo più ampio di soggetti con test positivo, quello con livelli di 4-6,99 ng/ml, non ha ricevuto alcun follow-up entro 24 mesi. La ripetizione del test, non prevista nel trial, è stata il primo approccio al follow-up per circa il 50% di tutti i soggetti con livello anormale. Escludendo i soggetti che non hanno avuto ulteriori esami, essa è stata di gran lunga l'approccio più frequente ad un test positivo, perfino per i pazienti con un livello di PSA ≥ 10 ng/ml.

L'intervallo mediano alla ripetizione dei test positivi (4 mesi) è stato più breve di quanto sia generalmente suggerito.²¹ Nella valutazione del risultato, tuttavia, i medici di base hanno fondato la decisione d'inviare il paziente a visita urologica su uno dei rari criteri validati, ovvero il massimo aumento assoluto del livello del PSA per unità di tempo.^{21,22} Questo suggerisce che i medici di base fossero ben informati dei limiti del test e che il frequentissimo ricorso alla sua ripetizione sia stato una scelta consapevole e tecnicamente studiata anziché dettata da negligenza. Per inciso, un intervallo mediano di 4 mesi per la ripetizione di un test positivo supporta la validità di uno dei nostri criteri per distinguere un test di screening da uno di follow-up, cioè un periodo retrospettivo di 12 mesi libero da altri test.

Nel trial ERSPC,² l'84% dei soggetti con PSA ≥ 4 ng/ml fu sottoposto a biopsia. In questo studio, il tasso di biopsia è stato del 25% dopo 24 mesi d'osservazione. Questa forte riduzione è stata determinata, nella stessa misura, dai medici di base e dagli urologi, poiché solo il 44% dei pazienti è stato inviato all'approfondimento specialistico e poco più del 50% di questi è stato sottoposto a biopsia. Perfino nel piccolo sottogruppo dei soggetti con PSA ≥ 10 ng/ml, che ha avuto un tasso di follow-up del 90%, il tasso di biopsia non ha raggiunto il 50%.

Infine, il tasso di biopsia si è tradotto in una frequenza di diagnosi di malattia ugualmente bassa. Rispetto al range dei valori di riferimento,² il tasso di diagnosi di cancro prostatico (9,4% anziché 11-42%), il rapporto diagnostici/attesi (8,4 anziché 14-33), e il valore predittivo positivo del test (10,1% anziché 25-35%)²³ erano molto al di sotto di quelli attesi.

Per interpretare questi risultati, bisogna chiedersi se l'atteggiamento conservativo dei medici di base e degli urologi sia la sola spiegazione possibile. L'articolo che per la completezza di centri e di dati abbiamo utilizzato come fonte dei valori di riferimento, si riferisce al primo round del trial ERSPC.² Perciò, la probabile presenza di soggetti già sottoposti a screening in precedenza potrebbe giustificare la più bassa frequenza di biopsie e di diagnosi di cancro prostatico nel nostro studio. Il primo round del trial, tuttavia,

risale alla seconda metà degli anni Novanta, ben oltre l'inizio della cosiddetta «era del PSA», e soffriva anch'esso di una rilevante contaminazione con soggetti già testati.¹³ A conferma di questo, recenti dati sul secondo round in alcuni centri del trial hanno mostrato trascurabili variazioni nella distribuzione dei livelli del PSA^{24,25} e una stabilità del tasso di biopsia²⁵ e del tasso di diagnosi di cancro prostatico,²⁶ sia pure in associazione con un abbassamento dello stadio e dello score di Gleason.

Una seconda ipotesi è che il carattere attendistico del follow-up sia dipeso dalla riluttanza dei pazienti a sottoporsi alle procedure standard. Per quanto inevitabile, questo non può giustificare interamente i nostri risultati. Lo screening prostatico si svolge in ambito clinico e coinvolge pazienti dal comportamento selezionato, che si presentano spontaneamente per una visita presso il medico personale e si attivano per ottenere il successivo prelievo ematico. Nei nostri dati, un fattore potenzialmente avverso all'adesione ai consigli clinici, l'età, non ha avuto alcun effetto simile. Anzi, l'età ha mostrato un'associazione positiva con la biopsia nel piccolo gruppo di soggetti con un livello di PSA ≥ 10 ng/ml, verosimilmente per considerazioni sul rischio di malattia. In generale, la gestione dei pazienti con test positivo è stata fortemente influenzata da informazioni cliniche che essi non erano in grado di interpretare, cioè il livello assoluto del PSA e il suo aumento massimo per unità di tempo. In altre parole, essa rifletteva un atteggiamento selettivo da parte dei medici nei confronti del risultato del test.

Negli Stati Uniti, è stato scritto che i *primary care physicians* hanno abbracciato lo screening prostatico con una sorta di entusiasmo.²⁰ Questa visione non descrive adeguatamente l'atteggiamento dei nostri medici di base, quanto meno in Romagna. Gli elevati tassi di screening e il reclutamento crescente con l'età confermano che essi sono (o sono stati) attivamente e acriticamente impegnati nello screening prostatico. Trovandosi a gestire un risultato positivo, tuttavia, essi hanno mostrato un atteggiamento molto prudente. Per quanto sorprendente e contraddittorio, questo comportamento indica che essi sono consapevoli dei limiti dello screening. Lo stesso sembra potersi dire degli specialisti urologi, che hanno ulteriormente selezionato i candidati alla biopsia.

In sintesi, la procedura di screening osservata è stata ben diversa da quella del trial di riferimento ECRSP e il suo impatto sulla malattia molto più piccolo. Se fosse generalizzabile, questo studio offrirebbe al dibattito sullo screening prostatico due elementi interessanti:

■ il test per il PSA si è diffuso nonostante lo scetticismo di coloro stessi che lo utilizzano;

■ lo screening prostatico nella formulazione sperimentale del trial è una procedura virtuale, che ha poco in comune con la sua variante a livello di popolazione.

Infine, il forte scostamento dello screening spontaneo dagli standard degli studi controllati nella convenzionale età ber-

saglio di 55-69 anni suggerisce di estendere l'analisi alle altre classi d'età, particolarmente ai soggetti più anziani, nei quali il livello di severità atteso degli effetti indesiderati dello screening tende ad aumentare.

Ringraziamenti: questo studio è stato parzialmente finanziato dalla Regione Emilia-Romagna, Bologna. Gli autori ringraziano le istituzioni sanitarie di Ravenna e Forlì che hanno fornito le informazioni di base.

Conflitti di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. Screening for prostate cancer. *Lancet* 2003; 361(9363): 1122-28.
2. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A et al. 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(2): 237-44.
3. Roemeling S, Schroder FH. Prostate cancer: risks and benefits of screening. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3(1): 4-5.
4. Bunting PS, Chong N, Holowaty EJ, Goel V. Prostate-specific antigen utilization in Ontario: extent of testing in patients with and without cancer. *Clin Biochem* 1998; 31(6): 501-11.
5. Ito K, Yamamoto T, Kubota Y et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology* 2000; 56(2): 278-82.
6. Paez A, Lujan M, Llanes L et al. PSA-use in a Spanish industrial area. *Eur Urol* 2002; 41(2): 162-66.
7. Li X, Tsui I, Kuwahara M et al. Mass screening of prostate cancer in Changchun City of China. *Int Urol Nephrol* 2004; 36(4): 541-48.
8. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen* 2006; 13(2): 102-07.
9. Chamberlain J. Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer. In: Hakama M, Miller AB, Day NE (eds). *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1996, 161-64.
10. Quaglia A, Parodi S, Grosclaude P, Martinez-Garcia C, Coebergh JW, Vercelli M. Differences in the epidemic rise and decrease of prostate cancer among geographical areas in Southern Europe: an analysis of differential trends in incidence and mortality in France, Italy and Spain. *Eur J Cancer* 2003; 39(5): 654-65.
11. Zanetti R, Crosignani P, Rosso S. *Cancer in Italy: incidence data from cancer registries, second volume, 1988-1992*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1997.
12. Ronco G, Giubilo P, Naldoni C et al. Livello di attivazione e indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M (eds). *Osservatorio Nazionale Screening: sesto rapporto*. Milano, Edizioni Inferenze, 2007, 52-68.
13. Otto SJ, van der Cruysen IW, Liem MK et al. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(3): 394-99.
14. Zappa M, Ciatto S. Cervix cancer: case-control studies on screening. In: Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM (eds). *Evaluation and monitoring of screening programmes*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2000, 99-118.
15. Bucchi L, Pierri C, Caprara L, Cortecchia S, De Lillo M, Bondi A. Computerized monitoring for integrated cervical screening: rationale, methods and indicators of participation. *Pathologica* 2003; 95(1): 9-21.

16. Hoffman RM, Gilliland FD, Adams-Cameron M, Hunt WC, Key CR. Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice. *BMC Fam Pract* 2002; 3: 19.
17. 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(5): 383-86.
18. Fowler FJ Jr, Bin L, Collins MM et al. Prostate cancer screening and beliefs about treatment efficacy: a national survey of primary care physicians and urologists. *Am J Med* 1998; 104(6): 526-32.
19. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 917-29.
20. Wasson JH, Bubolz TA, Yao GL, Barry MJ. Prostate biopsies in men with limited life expectancy. *Eff Clin Pract* 2002; 5(3): 137-42.
21. Van Der Cruysen-Koeter IW, Wildhagen MF, De Koning HJ, Schröder FH. The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. *BJU Int* 2001; 88(5): 458-66.
22. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267(16): 2215-20.
23. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: an examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995; 333(21): 1401-05.
24. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 100(7): 1397-405.
25. Postma R, Schröder FH, van Leenders GJ et al. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) – section Rotterdam: a comparison of two rounds of screening. *Eur Urol* 2007; 52(1): 89-97.
26. van der Kwast TH, Ciatto S, Martikainen PM et al. Detection rates of high-grade prostate cancer during subsequent screening visits: results of the European Randomized Screening Study for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2006; 118(10): 2538-42.

Appendice

Dettagli statistici dell'osservazione attuariale per la stima dei principali tassi.

Statistical details of actuarial observation for the estimate of the main rates.

Tasso	Soggetti esposti all'inizio dell'osservazione	Eventi in 24 mesi di osservazione	Soggetti esposti al termine di 24 mesi di osservazione	Tempo di osservazione mediano (giorni)
tasso di ripetizione del test negativo	16.886 con test negativo	5.891	3.767	656
tasso totale di follow-up	1.694 con test positivo	1.239	182	698
tasso di ripetizione del test positivo	1.694 con test positivo	907	360	708
tasso di visita urologica	1.694 con test positivo	705	582	819
tasso di biopsia	1.694 con test positivo	402	763	816
valore predittivo positivo del test	1.694 con test positivo	161	957	828
tasso di diagnosi di cancro invasivo	18.580 testati	161	10.619	786

La definizione degli eventi è contenuta nella definizione stessa dei tassi. Per il valore predittivo positivo, l'evento è costituito dalla diagnosi di cancro prostatico invasivo. I soggetti in studio sono stati testati per il PSA nel periodo 2001-2002; in assenza di eventi e di censorizzazione (vedi sezione Analisi dei dati), l'osservazione è terminata il 31.12.2003. Il tasso di ripetizione del test negativo è stato stimato a 6, 12, 18, e 24 mesi d'osservazione. I restanti tassi sono stati stimati a 12 e 24 mesi d'osservazione.

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

abbonamenti@inferenze.it
tel. 02-48702283

2009

ABBONARSI E' UTILE