



Alcune riflessioni dopo i risultati dei trial clinici di screening mediante PSA

Discussing on the results of clinical trials of PSA screening

Recentemente sono apparsi sul New England Journal of Medicine (NEJM) i risultati dei due trial randomizzati in atto da anni in Europa¹ (ERSPC) e negli USA² (PLCO) che hanno indagato l'efficacia del dosaggio dell'antigene prostatico (PSA) per la riduzione della mortalità specifica. I risultati di questi due studi erano molto attesi anche nel nostro Paese sia per l'importanza della patologia (nel 2006 il tumore della prostata è risultato responsabile di 7.460 decessi, classificandosi al terzo posto tra le cause di morte per tumore dopo il cancro del polmone e del colonretto)³, sia per l'utilizzo spontaneo del test del PSA nella popolazione generale. Infatti, nonostante tutte le istituzioni sanitarie e molte società scientifiche ne sconsiglino l'uso per la diagnosi precoce,⁴ questo test è enormemente diffuso (anche se con modalità inappropriate), specie nella popolazione anziana.⁵

La pubblicazione dei risultati di questi due trial, che hanno entrambi coinvolto un campione molto ampio (162.387 randomizzati seguiti con un follow up medio di 9 anni nell'ERSPC, 76.693 seguiti per 7 anni nel PLCO), ha dato luogo a reazioni contrastanti. L'editoriale del NEJM⁶ sottolineava gli elementi di incertezza che permangono, mentre eminenti urologi arrivavano a conclusioni del tutto differenti («If you don't wear a seat belt or go to the dentist or doctor for a checkup, and you are not concerned about dying of prostate cancer, do not undergo PSA testing»)⁷. Queste valutazioni così distanti fra loro derivano anche dai differenti risultati ottenuti nei due studi. Infatti, mentre ERSPC dimostra una riduzione significativa del 20% della mortalità per carcinoma prostatico nel braccio in studio (Rate Ratio (RR) = 0,80, IC95% 0,67-0,95), il PLCO non evidenzia differenze significative di mortalità per cancro prostatico (RR=1,13, IC95% 0,75-1,70). Le differenze riscontrabili nei risultati dei due studi possono in realtà essere spiegate analizzando più in dettaglio i due studi:

■ il disegno e la conduzione di ERSPC sono sostanzialmente validi (campione di dimensioni adeguate, popolazione randomizzata praticamente vergine da precedente screening, bassa contaminazione da PSA opportunistico nei controlli, gestione efficiente dello screening con oltre 80% di soggetti con PSA elevato effettivamente biopsiati);

■ il PLCO, a parte le minori dimensioni campionarie (meno soggetti, follow up più breve), è stato progettato e sviluppato in una situazione in cui un'eventuale differenza di mortalità fra i due gruppi aveva a priori poche possibilità di essere evidenziata: infatti, il 44% dei soggetti nel gruppo in

studio aveva già effettuato un dosaggio del PSA (dunque era stato selezionato un gruppo con bassa incidenza dal momento che i casi prevalenti erano stati già identificati) e, sempre nel gruppo in studio, solo il 40% dei soggetti positivi al PSA hanno effettuato una biopsia di approfondimento; inoltre, una percentuale compresa fra il 40 e il 52% del gruppo di controllo aveva eseguito spontaneamente un test del PSA durante lo studio.

Queste considerazioni sono dimostrate indirettamente dal fatto che nel gruppo in studio dell'ERSPC sono stati individuati il 70% in più di casi di cancro della prostata rispetto al gruppo di controllo. Questa sovradiagnosi è risultata solo del 20% nel PLCO. In altre parole, il tipo di disegno e il tipo di conduzione del PLCO aveva molte probabilità a priori di fallire. E così è stato.

Meriterebbe un discorso a parte la decisione del NEJM di pubblicare i due studi congiuntamente nonostante l'evidente differenza qualitativa degli studi. Probabilmente dietro questa decisione c'è, oltre la volontà di sostenere uno studio (il PLCO) che ha assorbito molte risorse, anche il timore che un unico studio "positivo" avrebbe incentivato l'utilizzo del test del PSA. Al di là del giudizio che si può dare di questa scelta, rimane la questione dell'enorme peso che alcune riviste giocano nella comunicazione delle prove di evidenza.

A nostro giudizio, se riteniamo di poter archiviare lo studio PLCO come un esperimento mal condotto, e quindi indecifrabile, l'efficacia dimostrata da ERSPC non è comunque sufficiente per consigliare l'estensione dello screening con PSA alla popolazione come pratica corrente dato l'enorme carico di effetti collaterali derivanti dalla diagnosi precoce con PSA. Infatti, sulla base dello studio ERSPC emerge che viene salvata una vita ogni 48 casi sovradiagnosticati (molti dei quali sovratrattati), rapporto che in realtà è destinato a diminuire nel proseguire nel follow up. Infatti, data la grande anticipazione diagnostica determinata dal test del PSA, è probabile che il differenziale di mortalità fra i due bracci tenderà ad ampliarsi, mentre l'effetto di sovradiagnosi è destinato a diminuire con la comparsa, nel gruppo di controllo, dei casi che lo screening ha già diagnosticato nel gruppo in studio. E' probabile dunque che il rapporto fra vite salvate e casi sovradiagnosticati nei prossimi anni diventerà più vantaggioso, anche se è improbabile che scenda sotto il rapporto di 1 vita salvata ogni dieci casi diagnosticati in eccesso. Tanto per dare un elemento di confronto, dati italiani indicano che per lo screening mammografico, altro esempio di

programma per la diagnosi precoce per il quale è stato posto il problema della sovradiagnosi, questo rapporto è risultato essere di una vita salvata ogni caso sovradiagnosticato.⁸

In conclusione, alla luce delle nuove conoscenze, quali indicazioni debbono essere date ai soggetti potenzialmente interessati (istituzioni, professionisti, cittadini)? L'Osservatorio nazionale screening ha convocato un gruppo di lavoro che ha prodotto un documento proposto come base di discussione a una serie di società scientifiche in vista di un aggiornamento della precedente *consensus conference*.⁵ I punti su cui si sta orientando la discussione sono:

- la non ragionevolezza, al momento attuale, di organizzare programmi di screening di popolazione per la diagnosi precoce del carcinoma prostatico;
- la necessità di uno sviluppo della ricerca su marcatori di prognosi che possano permettere nei casi diagnosticati una modulazione degli interventi e dei non interventi (per esempio politiche di trattamento differito);
- l'obbligatorietà di informare in maniera esaustiva il soggetto che spontaneamente voglia effettuare il test sui possibili vantaggi, ma anche di tutti i possibili svantaggi conseguenti alla determinazione del marcatore in assenza di un sospetto diagnostico, e del fatto che sopra una certa età (70 an-

ni) anche i teorici benefici sono scarsamente perseguibili vista la ridotta aspettativa di vita del soggetto.

Stefano Ciatto, Marco Zappa
 Istituto scientifico prevenzione oncologica, ISPO
 Istituto scientifico della Regione Toscana, Firenze

Bibliografia

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-28.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al. Mortality result from a randomized prostate-cancer screening trial *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-19.
3. http://www.istat.it/dati/dataset/20090302_00/
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(4): 238-40.
5. Leoni M, Falcini F, Ravaoli A, et al. Estimating standard performance measures of opportunistic screening for prostate cancer. *Epidemiol Prev* 2008; 32(6): 285-93.
6. Barry MJ. Screening for prostate cancer—the controversy that refuses to die. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1351-54.
7. Walsh PC. *AUA Press Conference*, May 2009.
8. Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E and Paci E. An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur J Cancer*. Under review.

I due studi a confronto				
		ERSPC	PLCO	
tipo di studio		multicentrico randomizzato	multicentrico randomizzato	
partecipanti		9 centri (8 Paesi europei)	10 centri (USA)	
campione	• numerosità	162.387	76.693	
	• età	55-69	55-74	
metodo	• gruppo intervento	test PSA ogni 4 anni	test PSA una volta /anno per 6 anni;	
		PSA ≥ 3 ng/ml = biopsia	PSA ≥3 ng/ml = biopsia	
	• gruppo controllo	cure usuali	esame rettale per 4 anni cure usuali	
soggetti precedentemente sottoposti a screening		<5%	44%	
contaminazione da PSA spontaneo nel braccio di controllo		<5-10%	52%	
tasso di biopsie eseguite nei soggetti positivi		>86%	40%	
follow-up		9 anni	7-10 anni	
esito primario	• mortalità per cancro prostatico	-20%	no diff. significative	
		OR = 0,80 (0,65-0,98)	OR = 1,13 (0,75-1,70)	
Screening		Controllo		Rate ratio (IC 95%)
N morti	Persone/anno (tasso mortalità per 1.000 persone/anno)	N morti	Persone/anno (tasso mortalità per 1.000 persone/anno)	
ERSPC (a 9 anni dalla randomizzazione)				
222	698.642 (0,31)	330	839.319 (0,39)	0,79 (0,65-0,98)
PLCO (a 10 anni dalla randomizzazione)				
92	340.230 (0,27)	82	338.083 (0,24)	1,11(0,83-1,50)