

Riduzione dell'inappropriatezza prescrittiva del PSA con finalità di screening: linee di indirizzo per il personale sanitario nella Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta

Obiettivi

Questo documento contiene informazioni relative ai potenziali benefici, ai potenziali limiti e alle implicazioni generali che comporta l'esecuzione di un test PSA (Antigene Prostatico Specifico) eseguito con finalità di screening del tumore della prostata, ovvero in pazienti senza una precedente diagnosi di tumore della prostata. E' basato sulle più aggiornate evidenze disponibili, ed è stato condiviso da un gruppo di lavoro multidisciplinare formato da medici di medicina generale, epidemiologi, anatomo-patologi, oncologi, radioterapisti e urologi, attivato dalla Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

Il documento ha lo scopo di:

- fornire linee di indirizzo regionali per il personale sanitario finalizzate a ridurre l'inappropriatezza prescrittiva del PSA con finalità di screening
- aiutare il personale sanitario a fornire una informazione bilanciata e completa agli uomini che richiedono un test PSA con finalità di screening del tumore della prostata (che avverrà possibilmente anche attraverso l'utilizzo di materiale per i pazienti appositamente predisposto).

Il tumore della prostata

Il tumore della prostata si può presentare con caratteristiche cliniche molto diverse. Solo una parte dei tumori della prostata ha un comportamento clinico aggressivo e può manifestare sintomi e, talora rapidamente, condurre a morte (tumore clinicamente significativo); la maggior parte dei tumori della prostata ha invece un decorso progressivo e lento e non porta alla morte (tumore clinicamente indolente). Alcuni tumori possono cambiare le loro caratteristiche nel tempo. Numerosi studi hanno dimostrato una prevalenza molto elevata di tumori della prostata diagnosticati solo durante un'autopsia in pazienti deceduti per altre cause; la prevalenza di tumori diagnosticati all'autopsia si stima essere fino al 40% negli uomini tra i 40-49 anni ed aumenta progressivamente con l'età (fino a oltre il 70% negli uomini di età 70-79 anni).

Oggi in Italia si stima che 1 uomo ogni 8 riceverà nel corso della vita una diagnosi di tumore della prostata, più spesso oltre i 50 anni di età. Solo un uomo su 39 morirà invece a causa del tumore, nella quasi totalità dei casi oltre i 70 anni di età. E' un dato acquisito che oggi è più probabile che un uomo muoia con un tumore della prostata diagnosticato, e non a causa di esso. Le tabelle successive riportano, per classi di età e totali, i tumori più frequentemente diagnosticati e quelli che più frequentemente portano a morte nella popolazione maschile italiana (sulla base dei dati dell'Associazione italiana dei registri tumori - AIRTUM - 2016).

Nel corso degli anni la frequenza di diagnosi di tumore della prostata è molto aumentata, a causa della diffusione dello screening non organizzato (opportunistico) con test PSA, stabilizzandosi negli anni più recenti; una stima riferita al 1994 poneva il tumore della prostata al 4° posto tra i tumori più frequenti (dopo polmone, colon-retto e vescica), pari al 9,6% di tutti i nuovi casi di tumore; oggi è al primo posto, pari al 19% di tutti i nuovi casi di tumore.

La mortalità per tumore della prostata rappresenta invece solo l'8% sul totale dei decessi oncologici, con una costante ma molto modesta riduzione nel corso degli ultimi tre decenni. La figura successiva riporta gli andamenti temporali dell'incidenza e della mortalità per tumore della prostata rilevati dal Registro Tumori Piemonte (relativi alla città di Torino).

Punti chiave

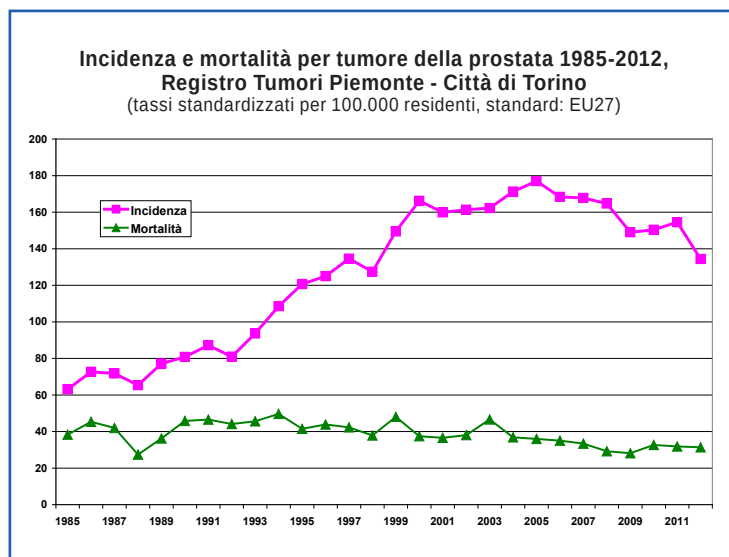
- Il test PSA è organo-specifico e non tumore-specifico.
- La prevalenza di tumori della prostata rilevabili solo all'autopsia (cioè in assenza di diagnosi di cancro prostatico in vita) è molto alta ed aumenta con l'età (dal 40% negli uomini di 40-49 anni a oltre il 70% negli uomini di 70-79 anni)
- Solo una quota minoritaria di tumori della prostata causa una malattia sintomatica e conduce a morte, mentre la maggior parte si caratterizza per una lenta progressione e non conduce a morte.
- Lo screening con test PSA può portare ad una modesta riduzione della mortalità per tumore della prostata, ma non riduce la mortalità generale.
- Sono comunemente utilizzati valori soglia di PSA compresi tra 2,5 e 4,0 ng/ml, dove l'uso di valori soglia più bassi aumenta la probabilità di risultati falsi positivi e di sovradiagnosi, e nessun valore soglia esclude completamente la presenza di un tumore della prostata.
- Sono comuni una serie di aspetti negativi come conseguenza dello screening con PSA (falsi positivi, falsi negativi, sovradiagnosi e sovratrattamento) e della biopsia (sanguinamento, infezioni, falsi negativi).
- Il test PSA non dovrebbe essere usato con finalità di screening in assenza di una adeguata informazione del paziente sul rapporto rischi/benefici derivanti dall'esecuzione dell'esame e connessi all'iter diagnostico/terapeutico, possibilmente anche attraverso l'utilizzo di adeguati materiali informativi.

Primi cinque tumori in termini di frequenza (%= proporzione sul totale dei tumori incidenti) nei maschi, per fascia di età. Pool Airtum 2008-2012.

Rango	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	TUTTE LE ETA'
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (20%)	Prostata (19%)
2°	Cute – melanomi (9%)	Polmone (15%)	Polmone (17%)	Polmone (15%)
3°	Linfoma non-Hodgkin (8%)	Colon-Retto (13%)	Colon-Retto (14%)	Colon-Retto (13%)
4°	Colon-Retto (8%)	Vescica (10%)	Vescica (12%)	Vescica (11%)
5°	Tiroide (8%)	Vie aerodigestive superiori (5%)	Stomaco (5%)	Stomaco (4%)

Primi cinque cause di morte oncologica (% = proporzione sul totale dei decessi per tumore) nei maschi, per fascia di età. Pool Airtum 2008-2012.

Rango	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	TUTTE LE ETA'
1°	Polmone (14%)	Polmone (30%)	Polmone (26%)	Polmone (26%)
2°	Sist.nervoso centrale (10%)	Colon-Retto (10%)	Colon-Retto (10%)	Colon-Retto (10%)
3°	Colon-Retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (8%)	Prostata (8%)
4°	Stomaco (7%)	Pancreas (6%)	Fegato (7%)	Fegato (7%)
5°	Fegato (7%)	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)



I dati dei registri tumori italiani (AIRTUM) evidenziano come l'incidenza del tumore mostri un forte gradiente tra Nord (circa 100 casi/anno ogni 100.000 residenti) e Sud Italia (circa 67 casi/anno ogni 100.000 residenti), principalmente attribuibile alla maggiore diffusione dell'uso opportunistico del test PSA nelle aree del Nord Italia. La mortalità al contrario non presenta differenze tra le aree geografiche italiane, ed è pari a circa 15-16 decessi/anno ogni 100.000 abitanti (AIRTUM 2016).

In sintesi, l'incidenza del tumore della prostata è molto aumentata nel corso degli ultimi decenni essenzialmente a causa dell'uso opportunistico del test con PSA. Il principale aspetto negativo dell'esecuzione di questo test è l'aumento del rischio di sovradiagnosi di cancro della prostata, cioè dell'individuazione di tumori (clinicamente indolenti) che non avrebbero dato luogo a sintomi e non sarebbero quindi stati diagnosticati in assenza del test, a causa della mortalità competitiva (per cause diverse dal tumore della prostata) e/o della loro lenta crescita (AIRTUM 2016).

Sintomi delle vie urinarie inferiori (LUTS) e tumore della prostata

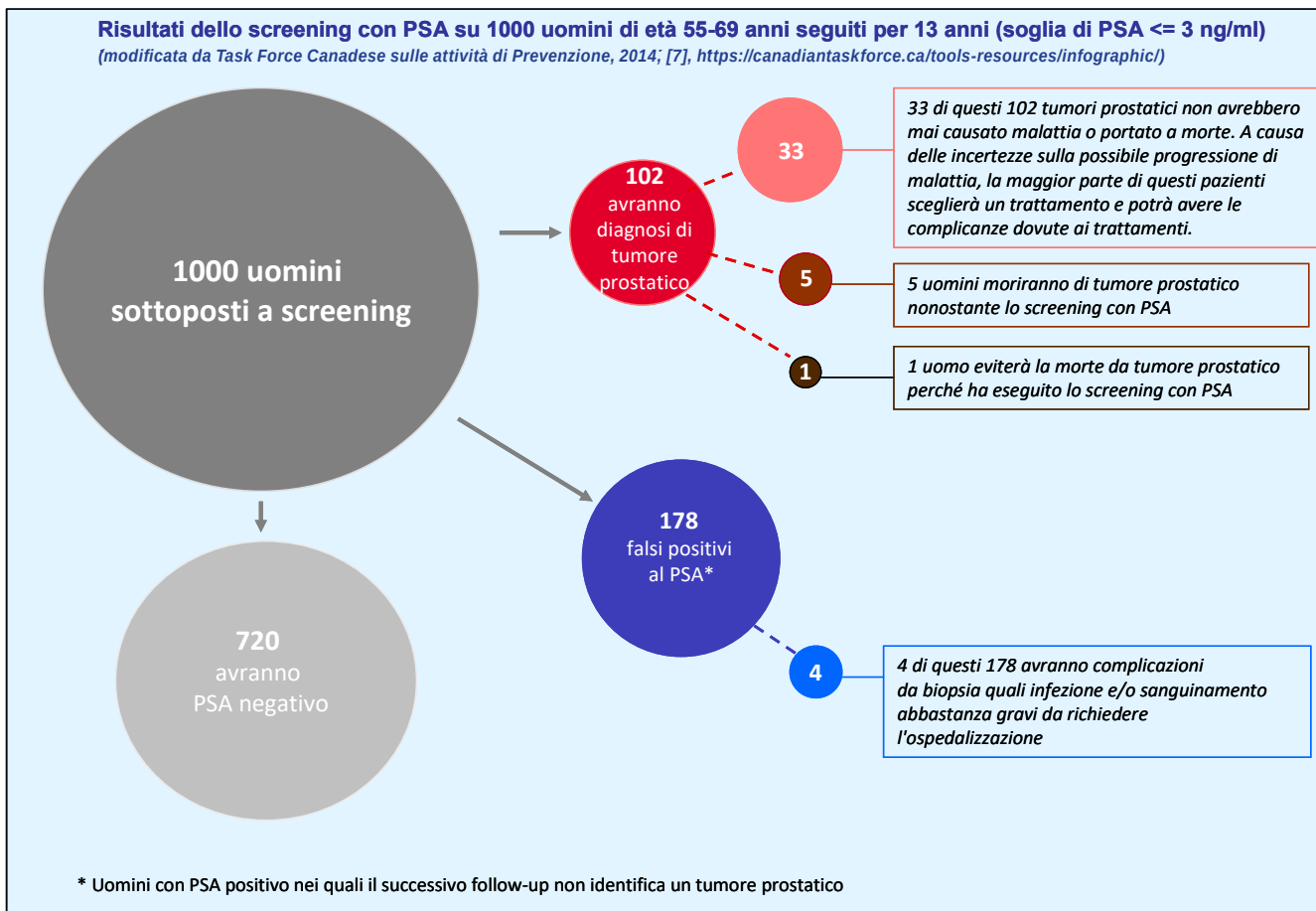
I sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) sono comuni negli uomini ed aumentano con l'avanzare dell'età. E' importante avere presente che il tumore della prostata localizzato non provoca abitualmente sintomi e che i LUTS (mitto ipovalido, aumento della frequenza urinaria, urgenza, nicturia, ecc) sono usualmente dovuti alla presenza di una iperplasia prostatica benigna (IPB) piuttosto che ad un tumore della prostata.

Tra il 70% e l'80% dei tumori della prostata originano nella zona periferica dell'organo, distante dall'uretra. Di conseguenza, se un tumore della prostata determina LUTS è possibile che abbia già raggiunto uno stadio avanzato e non curabile. A causa della elevata presenza concomitante di IPB e tumori della prostata nelle fasce di età più avanzate, alcuni uomini potranno avere sia una patologia benigna sia un coesistente tumore della prostata localizzato. Se un uomo si rivolge al medico per problemi di LUTS, le indagini diagnostiche possono conseguentemente portare alla diagnosi (anche incidentale) di un tumore della prostata.

Perché non esiste un programma organizzato di screening di popolazione?

In Italia, un programma organizzato di screening di popolazione per il tumore della prostata basato sul dosaggio del PSA non è raccomandato, per il rapporto che, allo stato delle conoscenze, esiste fra benefici ed effetti negativi. Questi ultimi sono molto rilevanti sul piano della sovradiagnosi e del conseguente sovratrattamento (1, 2). Questa posizione, già riportata nelle Linee Guida della Regione Piemonte sul Carcinoma della prostata (3), è coerente con quella di numerose autorità sanitarie e delle più autorevoli agenzie internazionali, ad esempio negli Stati Uniti, nel Regno Unito, in Canada, in Australia, e in Francia (4-9).

Risultati dello screening con PSA su 1000 uomini di età 55-69 anni seguiti per 13 anni (soglia di PSA \leq 3 ng/ml)
 (modificata da Task Force Canadese sulle attività di Prevenzione, 2014; [7], <https://canadiantaskforce.ca/tools-resources/infographic/>)



Infatti, nella decisione di attivare programmi organizzati di screening, devono essere prese in considerazione le possibili ricadute dello stesso in termini di benefici e rischi connessi a tutte le fasi diagnostiche e di trattamento.

Oggi sono disponibili sia dati circa l'efficacia dello screening in termini di riduzione della mortalità per tumore della prostata (basati sui risultati del recente trial randomizzato ERSPC condotto in Europa-vedi riquadro: *lo studio europeo sullo screening*) sia i dati relativi ai possibili rischi connessi alle diverse fasi diagnostiche e di trattamento; questo permette di quantificare l'impatto dello screening in termini di benefici e rischi complessivi.

La figura precedente (modificata dal materiale informativo prodotto dalla Task Force Canadese sulle attività di Prevenzione del 2014) riporta schematicamente i risultati di uno screening con PSA stimati in una ipotetica popolazione di 1000 uomini di **età 55-69 anni**, sottoposti a screening per 13 anni ed utilizzando una soglia di PSA di 3 ng/ml, calcolati sulla base delle più recenti evidenze derivate dallo studio ERSPC.

Nel dettaglio, di questi 1000 uomini:

- 178 uomini (circa il 20%) avranno un test PSA falsamente positivo (vedi riquadro: *il Test PSA*), e saranno quindi sottoposti inutilmente ad una biopsia; 4 di questi uomini avranno dopo la biopsia complicanze importanti che ri-

chiederanno l'ospedalizzazione (vedi riquadro: *la biopsia prostatica*).

- Una diagnosi di tumore della prostata verrà fatta a 102 uomini, ma 33 di questi tumori non avrebbero mai dato problemi di salute o portato a morte (casi sovradignosticati). Tuttavia, molti di questi uomini sceglierebbero trattamenti radicali (come prostatectomia e radioterapia) stanti le incertezze riguardo alla possibile progressione della malattia.

I trattamenti per il tumore della prostata comportano dei rischi: tra l'11% e il 21% degli uomini trattati avrà complicazioni a breve termine; fra il 13% e il 44% soffrirà di disturbi erettili sul lungo periodo, fino al 18% soffrirà di incontinenza urinaria e meno dello 0.5% morirà per complicanze derivanti dal trattamento chirurgico. I trattamenti radicali dei tumori in stadio precoce possono tuttavia ridurre sia la mortalità tumore specifica sia la mortalità generale (vedi riquadro: *i trattamenti per il tumore della prostata*).

- Dei 1000 uomini sottoposti a screening, uno eviterà la morte per tumore della prostata, mentre 5 moriranno comunque a causa del tumore della prostata, nonostante i trattamenti terapeutici eseguiti in accordo alle linee guida.

E' indispensabile evitare il ricorso a screening opportunistici routinari (condotti senza adeguata informazione dei pazienti) togliendo l'esame PSA da ogni routine diagnostica, sia in ambito ospedaliero sia ambulatoriale (es. esami di idoneità lavorativa, esami per donatori di sangue). Prima dell'eventuale esecuzione del PSA il paziente deve essere debitamente informato sul rapporto rischi/benefici derivanti dall'esecuzione dell'esame e connessi all'iter diagnostico/terapeutico, possibilmente anche attraverso l'utilizzo di adeguati materiali informativi.

Pazienti che richiedono un test PSA con finalità di screening

Poiché la pratica del dosaggio periodico del PSA è attualmente molto diffusa nella popolazione dei Paesi sviluppati, tutte le linee guida concordano sul fatto che, in caso di espressa richiesta da parte di un paziente di esecuzione del test PSA con finalità di screening, sia necessario fornire al paziente una adeguata informazione circa i rischi ed i benefici legati al test, affinché egli possa arrivare ad una scelta informata.

Le attuali conoscenze scientifiche basate sullo studio europeo ERSPC (si veda riquadro) mettono in luce che i possibili benefici dello screening (sia pure in presenza di rischi ben definiti, di cui il paziente deve essere adeguatamente informato) si riscontrano tra i 55 e i 69 anni.

- **Nel caso il paziente richieda l'esecuzione del test PSA con finalità di screening, o qualora il medico ritenga consigliabile farlo con la medesima finalità, tale decisione deve sempre essere condivisa tra paziente e medico, dopo una dettagliata informazione sul rapporto rischi/benefici, possibilmente anche attraverso l'utilizzo di adeguati materiali informativi per i pazienti.**

Nella maggior parte dei Paesi europei partecipanti allo studio ERSPC veniva utilizzata una soglia di PSA pari a 3 ng/ml, ed un intervallo di screening di 2-4 anni.

- **Se il paziente, debitamente informato, ha optato per eseguire un test PSA con finalità di screening (o il medico ha ritenuto opportuno consigliarlo con la stessa finalità) ed il PSA è risultato ≤ 3 ng/ml, è ragionevole ipotizzare una eventuale ripetizione dell'esame non prima di 2 anni.**

Negli uomini al di sopra dei 70 anni di età (per i quali è noto esservi un'altissima prevalenza di tumori della prostata latenti), lo studio europeo ERSPC non ha dimostrato un vantaggio dello screening nel ridurre la mortalità per tumore della prostata (dopo 13 anni di follow up, vedi riquadro lo studio europeo sullo screening). Lo stesso studio ha inoltre evidenziato che i benefici dello screening (riduzione della mortalità per tumore della prostata) si rendono evidenti solo dopo 10 anni dall'inizio dello screening.

Ad oggi, non vi sono dunque evidenze che l'esecuzione del test PSA con finalità di screening in uomini con più di 70 anni o con un'aspettativa di vita inferiore a 10 anni possa ridurre la mortalità per tumore della prostata; la diagnosi di un tumore della prostata attraverso screening con PSA non comporterebbe dunque per questi pazienti un vantaggio, mentre li esporrebbe ai rischi connessi alle varie fasi diagnostiche e di trattamento.

- **L'esecuzione di un test PSA con finalità di screening non è raccomandata negli uomini al di sopra dei 70 anni o con un'aspettativa di vita inferiore a 10 anni.**

Lo studio europeo sullo screening

Lo studio ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) ha coinvolto 182.000 uomini, di età 50-74 anni in 7 paesi europei, randomizzati ad effettuare uno screening con PSA o a non effettuarlo. Nella maggior parte dei Paesi veniva utilizzata una soglia di PSA pari a 3 ng/ml, ed un intervallo di screening di 2-4 anni.

Lo studio ha dimostrato che dopo 13 anni di follow up nei pazienti di età 55-69 anni sottoposti a screening la mortalità per tumore della prostata si riduce del 21% (con un intervallo di confidenza tra 9% e 31%). La mortalità per tumore della prostata era stata di 0,43 ogni 1000 persone/anno nel braccio in screening e di 0,54 ogni 1000 persone/anno nel braccio di controllo.

La differenza di mortalità per tumore della prostata tra i due bracci in studio si rende evidente solo dopo 10 anni dall'inizio dello screening.

Negli uomini con più di 70 anni non si evidenziano invece benefici in termini di riduzione della mortalità tumore specifica: la mortalità per tumore della prostata era stata di 1,44 ogni 1000 persone/anno nel braccio in screening e di 1,24 ogni 1000 persone/anno nel braccio di controllo (RR: 1,17, IC95% 0,82-1,66).

Non si sono osservate differenze tra i due bracci nella mortalità generale (per qualunque causa); dopo 13 anni di follow up la mortalità generale era stata di 19,5 ogni 1000 persone/anno nel braccio in screening e di 19,6 ogni 1000 persone/anno nel braccio di controllo.

In una analisi su 4 centri ERSPC è stata valutata l'incidenza di tumori metastatici alla diagnosi e in corso dei 12 anni di follow up tra i due bracci di randomizzazione, negli uomini di età 55-69 anni. Lo studio ha evidenziato nel braccio in screening una riduzione del rischio di tumore metastatico alla diagnosi (RR 0.50; 95% CI, 0.41-0.62), ma nessuna differenza tra i due gruppi nella progressione metastatica durante i 12 anni di follow-up (RR, 1.2; 95% CI, 0.91-1.47).

La DRE

L'esplorazione digito-rettale (DRE) costituisce uno dei primi approcci al paziente ma, sebbene sia un esame indispensabile nella valutazione del paziente urologico, la sensibilità del test è comunque generalmente bassa, specialmente nella diagnosi precoce del tumore. L'esame può infatti individuare solo tumori localizzati nei versanti posteriori e laterali dell'organo (dove si localizza circa il 70% dei carcinomi) e non è, per definizione, in grado di individuare i tumori in stadio T1. La DRE è un esame poco dispendioso e relativamente poco invasivo; la sua efficacia dipende dall'esperienza dell'esaminatore.

Familiarità per tumore della prostata e altri fattori di rischio

I fattori di rischio per il tumore della prostata sono largamente sconosciuti, e non sono noti i fattori che determinano una maggiore o minore aggressività clinica del tumore dopo la diagnosi. I fattori di rischio meglio documentati sono:

- L'età e l'etnia: l'incidenza del tumore aumenta con l'età. A parità di età, l'incidenza è più alta nelle persone che appartengono a etnie africane (o afro-americane), mentre è più bassa nelle persone di etnie asiatiche.
- La familiarità: il rischio di sviluppare tumore è proporzionale al grado di parentela e al numero di parenti con diagnosi. Gli studi disponibili non evidenziano differenze significative fra le forme sporadiche e quelle familiari di tumore della prostata in termini di caratteristiche clinico-patologiche, risposta al trattamento e outcome.

Una parte dei casi di tumore della prostata definiti come "familiari" è in realtà attribuibile a un detection bias: gli individui con storia familiare di tumore alla prostata possono infatti essere sottoposti a screening opportunistici più precocemente e in maniera più assidua, e possono avere una più alta probabilità di un riscontro positivo data l'alta prevalenza di carcinomi prostatici latenti nella popolazione. In un recente studio svedese (Bratt 2016, 10) si è stimata la probabilità di ricevere una diagnosi di tumore della prostata (di diversa severità clinica) in relazione al numero di familiari affetti (padre o fratello/i). Nella popolazione generale svedese, la probabilità di ricevere a 65 anni una **diagnosi di tumore della prostata a basso rischio** (cl clinicamente indolente) è stimata pari al 2%, sale al 7.6% negli uomini con un fratello a cui era stata fatta diagnosi di tumore, ed addirittura al 20% negli uomini con due fratelli precedentemente diagnosticati col tumore. La probabilità di ricevere una diagnosi di **tumore ad alto rischio o metastatico** è invece molto più bassa, sia nella popolazione generale (1,4%) sia negli uomini con uno o due fratelli precedentemente diagnosticati col tumore (3% circa). Il dato conferma l'elevata probabilità di ricevere una diagnosi di un tumore a basso rischio, clinicamente indolente (tipicamente individuato solo attraverso screening) per gli uomini con una storia familiare della malattia.

Lo stesso studio ha stimato che la probabilità di diagnosi di tumore ad alto rischio a 65 anni è più alta quando più familiari sono affetti dalla malattia (es. negli uomini in cui sia il padre sia due fratelli erano affetti da tumore è pari a 11.4%). Le caratteristiche cliniche (basso o alto rischio di progressione, letale o non letale) dei tumori paterni o fraterni non sono invece risultate significativamente associate al rischio di malattia (di qualunque livello di rischio). E' importante sottolineare che lo studio ha stimato, in relazione alla familiarità, la probabilità di ricevere una diagnosi di tumore della prostata, non la probabilità di morte a causa del tumore.

Alcune linee guida prodotte da società scientifiche suggeriscono di proporre l'esecuzione del test PSA ad uomini con più di 45 anni con familiarità positiva o di etnia afro-americana (EAU 2016), o raccomandano di individualizzare la decisione di eseguire il test negli uomini tra 40 e 55 anni con questi fattori di rischio (AUA 2013).

Ad oggi, non vi sono tuttavia evidenze basate su studi clinici randomizzati che nei pazienti con questi fattori di rischio (familiarità per il tumore della prostata o di etnia africana) il rapporto benefici/rischi dello screening sia più favorevole di quello osservato nella popolazione generale, e nessuna autorità sanitaria ad oggi promuove lo screening organizzato per questi sottogruppi di popolazione.

- **Se il medico ritiene di proporre il test PSA con finalità di screening ad un paziente con familiarità per tumore della prostata o di etnia africana in ragione di un rischio di base più elevato, deve comunque avere sempre cura di discutere con lui i benefici ed i rischi dell'esame e quelli connessi all'iter diagnostico/terapeutico, e deve tenere sempre in adeguata considerazione i suoi valori e le sue preferenze.**

Sono stati ipotizzati numerosi altri fattori di rischio (es. ambientali, occupazionali, ormonali, ecc) ma le evidenze disponibili ad oggi sono limitate e/o inconsistenti. Vi sono ad oggi forti evidenze che l'essere in sovrappeso o obesi sia associato ad una maggiore frequenza di tumori della prostata avanzati; questo dato può assumere rilevanza a fini di prevenzione primaria, mentre l'utilità a fini di una diagnosi precoce è discutibile.

Il test PSA

Il test PSA è un indicatore organo-specifico, ma non specifico del tumore prostatico, potendo elevarsi in caso di patologie benigne (es. iperplasia prostatica, prostatiti), di manipolazioni della ghiandola (es. cateeterismo, cistoscopia), o di assunzioni di alcuni farmaci. I valori di PSA, oltre ad aumentare con l'età, mostrano un'ampia variabilità biologica.

L'accuratezza del test PSA è molto bassa, e di fatto non esiste un valore di cut-off ottimale in grado di assicurare livelli accettabili di sensibilità e specificità nella identificazione di un tumore prostatico. Sono comunemente utilizzati valori soglia compresi tra 2,5 e 4,0 ng/ml, dove l'uso di valori soglia più bassi aumenta la probabilità di risultati falsi positivi (ovvero, alla successiva biopsia non si evidenzierà un tumore) e di sovra-diagnosi (ovvero, alla successiva biopsia verrà identificato un tumore clinicamente non rilevante), e nessun valore soglia esclude completamente la presenza di un tumore della prostata, anche con caratteristiche cliniche di aggressività (falsi negativi).

Nel Regno Unito, dove come in Italia non esiste un programma di screening organizzato, le attuali indicazioni (Figura, 11) per i MMG suggeriscono di utilizzare un valore di PSA ≥ 3 ng/ml per l'invio allo specialista del paziente di 50-69 anni che ha deciso di sottoporsi al test dopo adeguata informazione.

Il test PSA inoltre non consente di valutare le caratteristiche cliniche del tumore della prostata, non permettendo di distinguere in maniera accurata tra forme aggressive e forme silenti o a lenta progressione.

Esistono altri test (es. derivati del PSA, PHI, PCA3, ecc) introdotti principalmente nel tentativo di migliorare la predittività nell'individuazione di tumori prostatici di alto grado, ovvero di ridurre la sovra-diagnosi di tumori indolenti; tuttavia, ad oggi nessuno di essi ha dimostrato una migliore performance rispetto al solo PSA, né ha già completato un iter di validazione da consentirne l'uso routinario, al di fuori di un contesto di ricerca.

- In caso di riscontro di valori alterati di PSA, in particolare per valori inferiori a 10 ng/ml, è opportuno in primo luogo verificare se possono esserci altre possibili spiegazioni; anche in ragione dell'elevata variabilità biologica, in soggetti senza alcun sospetto clinico è opportuno ripetere la misurazione dello stesso prima di procedere ad ulteriori test diagnostici più invasivi.

La biopsia prostatica

La biopsia prostatica permette di ottenere la diagnosi istologica del tumore della prostata. La biopsia può consentire di effettuare una diagnosi di tumore in uno stadio precoce, quando ci sono più probabilità che i trattamenti disponibili risultino efficaci nel curare la malattia.

Tuttavia, come per il test PSA, anche la biopsia non è un esame perfetto:

- la biopsia può avere complicazioni, come sanguinamento nelle urine o nello sperma, o infezioni; tali complicanze possono essere anche gravi (mortalità nello 0,17% dei casi) e comportare ospedalizzazione nel 2-4% dei casi (nel 75% di questi per infezione, probabilmente anche a causa dell'ingravescente resistenza batterica agli antibiotici fluorochinolonici utilizzati come profilassi);
- la biopsia può causare imbarazzo, ansia e disagio. Alcuni uomini hanno dolore, che può essere ridotto usando una adeguata anestesia;
- se la biopsia risulta negativa, potrebbe trattarsi di un falso negativo per il tumore, e potrebbero essere ancora necessari ulteriori accertamenti di monitoraggio e follow up;
- se la biopsia risulta positiva, potrebbe trattarsi di un tumore a lenta progressione che non avrebbe mai dato sintomi né portato a morte, ma che può avere un impatto rilevante per il paziente; oppure, potrebbe trattarsi di un tumore molto aggressivo, per il quale i trattamenti potrebbero non essere efficaci;
- la biopsia può fornire risultati non dirimenti come quando viene riscontrata una HGPIN (neoplasia prostatica intraepiteliale di altro grado) o un'ASAP (proliferazione micro-acinare atipica); in presenza di tali reperti esiste un notevole rischio che in altre zone della ghiandola, non raggiunte dai prelievi biotici, possa trovarsi un adenocarcinoma e pertanto in tali casi può essere necessario ripetere la biopsia dopo 3-6 mesi.

Buona pratica per eseguire il dosaggio del PSA

- Il dosaggio del PSA deve essere fatto:
 - almeno 6 settimane dopo l'esecuzione della biopsia prostatica
 - almeno 1 settimana dopo esecuzione di esplorazione digito rettale, cistoscopia, ecografia trans-rettale, cateterismo vescicale
 - almeno 48 ore dopo un'eiaculazione
 - almeno 48 ore dopo avere svolto intensa attività fisica
 - tenendo in considerazione eventuali terapie con dutasteride, finasteride, o farmaci ad azione antiandrogena
- In caso di infezione urinaria o prostatite (acuta o cronica) è necessario rinviare il dosaggio di almeno un mese dopo la terapia
- In caso di necessità di ripetizione, è buona norma ripetere il dosaggio presso lo stesso laboratorio.

I trattamenti per il tumore della prostata

Esistono diverse modalità di trattamento per il tumore della prostata. Oggi le Linee Guida sono concordi nell'affermare che non tutti i tumori della prostata richiedono trattamenti attivi (chirurgici, radioterapici o farmacologici), e che sono possibili anche atteggiamenti attendisti di osservazione. La Figura sintetizza in maniera molto schematica la possibile flow chart della diagnostica e dei trattamenti per il tumore della prostata proposto in Gran Bretagna (11); per maggior dettaglio si possono consultare le linee guida sul Carcinoma della prostata della regione Piemonte (3).

La scelta del trattamento dipende da diversi fattori, tra i quali lo stadio e il grado della malattia, l'età del paziente e il suo stato di salute generale, oltre ovviamente le sue preferenze, dopo adeguata informazione.

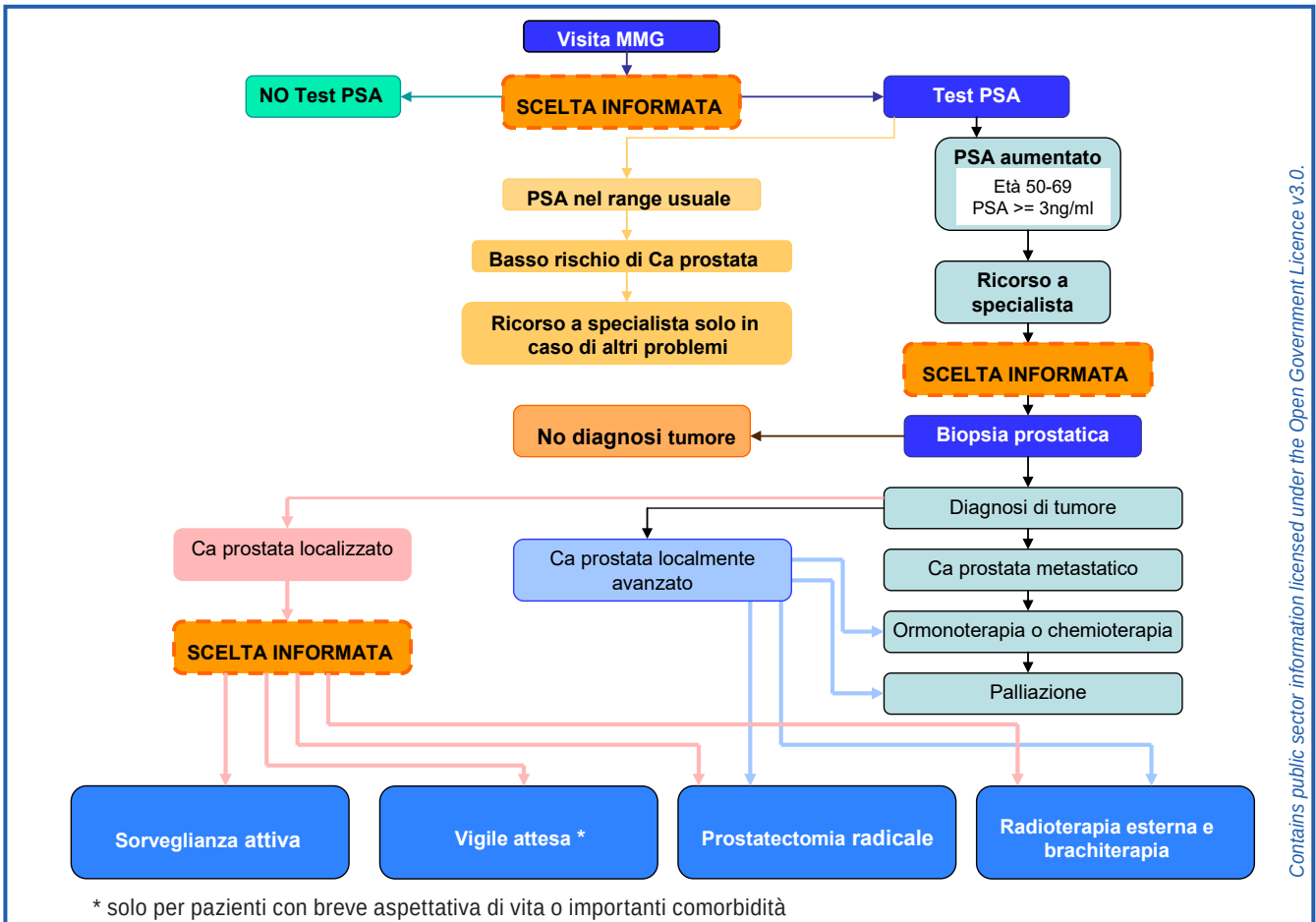
In alcuni casi, ad es. tumori della prostata localizzati a basso rischio di progressione, possono essere possibili anche più opzioni di trattamento, tra le quali il paziente, debitamente informato circa vantaggi e svantaggi di ogni opzione, può effettuare una scelta informata. Una sintesi di vantaggi e svantaggi dei possibili trattamenti per i tumori della prostata localizzati a basso rischio di progressione è riportata nella tabella a pagina 8 (modificata da opuscolo START per i pazienti).

In altri casi (tumori localmente avanzati) le indicazioni sono rappresentate dalla prostatectomia radicale associata o meno alla radioterapia adiuvante e/o alla terapia di deprivazione androgenica oppure dalla radioterapia con deprivazione androgenica.

Sono allo studio tecniche di trattamento meno invasive che dovrebbero ridurre l'incidenza di complicanze.

Test PSA e percorso diagnostico/terapeutico in UK (11).

(modificata da https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/509193/Prostate_Summary_Sheet.pdf)



Contains public sector information licensed under the Open Government Licence v3.0.

Quale discussione con i pazienti? (modificato da USPTF 2012, 4)

E' necessario spiegare adeguatamente al paziente i dati disponibili sul tumore della prostata e su tutte le conseguenze che l'esecuzione del test PSA con finalità di screening può

comportare. Una volta spiegati i dati disponibili, è necessario accertarsi che la decisione del paziente sia basata anche sulle sue preferenze e i suoi valori. Una modalità per fare questo è quella di descrivergli potenziali scenari di altri ipotetici pazienti, e chiedergli in quale di questi scenari più si identifica; la discussione dovrebbe dunque basarsi su punti specifici per i diversi scenari:

Scenari di pazienti		Punti in discussione
Paziente 1	Questo uomo non si è mai interessato del PSA ma altri lo sollecitano a informarsi di più sullo screening e in particolare di prendere in considerazione di eseguire il PSA.	Afferma che tu non raccomandaresti di eseguire il PSA. Se sei un medico maschio e hai scelto di non fare il test, prendi in considerazione di condividere la tua decisione.
Paziente 2	Questo è un uomo che ha un rischio aumentato di sviluppare e morire di tumore prostatico perché ha uno o più parenti di primo grado a cui è stato diagnosticato un tumore prostatico prima di 60 anni di età o che sono morti di tumore prostatico prima di 75 anni o perché è afro-americano.	Assicurati che questo uomo comprenda la sua situazione. Gli uomini a rischio aumentato possono avere più beneficio ma anche danni. Attualmente l'evidenza non ci permette di sapere con certezza se il bilancio rischi benefici è differente per gli uomini a rischio aumentato.
Paziente 3	Questo uomo è preoccupato circa il tumore prostatico e sente che fare il test gli darà importanti informazioni. Egli mette una più alta priorità sulla possibilità di evitare la morte da tumore prostatico (indipendentemente da quanto sia bassa questa probabilità), rispetto ad evitare i più probabili danni associati al test positivo e al trattamento.	Assicurati che questo uomo comprenda la sua situazione. Spiegagli che se il test è positivo ha una serie di opzioni da prendere in considerazione incluso la vigile attesa, la sorveglianza attiva e il trattamento.

Principali vantaggi e svantaggi dei trattamenti per i pazienti con tumori della prostata localizzati a basso rischio di progressione *(modificato da opuscolo per i pazienti del progetto START; <https://start.epiclin.it/home>)*

	Vantaggi	Svantaggi
SORVEGLIANZA ATTIVA	<ul style="list-style-type: none"> Non causa gli effetti collaterali dei trattamenti attivi (ad es. incontinenza urinaria e impotenza). Non interferisce con la vita quotidiana. Consente di passare ad altri trattamenti in ogni momento per scelta del paziente. Sono sempre disponibili i trattamenti attivi in caso di progressione. Potrebbe permettere di utilizzare nuove conoscenze e tecnologie che si rendessero disponibili nei prossimi anni. 	<ul style="list-style-type: none"> Necessità di ripetizione periodica della biopsia (dopo 1, 4 e 7 anni). Probabilità, seppur bassa, che il tumore sia in realtà più esteso o a più alto rischio di progressione di quanto accertato alla diagnosi. Possibile preoccupazione e ansia per l'assenza di trattamenti attivi o per la possibilità di progressione della malattia. Possibile peggioramento della salute generale nel tempo, che potrebbe non rendere possibili alcuni trattamenti, qualora risultassero necessari.
CHIRURGIA (PROSTATECTOMIA RADICALE)	<ul style="list-style-type: none"> Dopo l'intervento è possibile valutare meglio le caratteristiche del tumore rispetto alla visita e alla biopsia iniziali. Efficace e con un'elevata probabilità curativa se il tumore risulterà completamente interno alla prostata. Possibilità di avere una conferma dell'efficacia se il valore del PSA scenderà a livelli indosabili. Sono disponibili altri trattamenti in caso di recidiva. 	<ul style="list-style-type: none"> Rischi di complicanze operatorie. Ricovero ospedaliero della durata di circa una settimana. Possibilità di non poter eliminare completamente il tumore se risultasse esteso oltre la prostata. Impossibilità di concepire in modo naturale. Possibilità che permangano disturbi urinari e sessuali (ad es. incontinenza urinaria e impotenza).
RADIOTERAPIA ESTERNA	<ul style="list-style-type: none"> Non è necessario il ricovero ospedaliero. Spesso è possibile svolgere le normali attività quotidiane durante il trattamento. E' il trattamento radicale attivo più utilizzato nel paziente non completamente idoneo all'intervento (o che rifiuti la procedura chirurgica). La seduta non è dolorosa; ogni sessione giornaliera dura circa 10-20 minuti. Sono disponibili altri trattamenti in caso di recidiva. 	<ul style="list-style-type: none"> Necessità di recarsi presso strutture di radioterapia per diverse settimane. Possibilità che permangano disturbi urinari, intestinali e sessuali (ad es. difficoltà a urinare, incontinenza fecale, impotenza). L'efficacia del trattamento si può valutare solo a distanza di tempo (progressiva riduzione del PSA). In caso di progressione di malattia la chirurgia potrebbe essere più difficoltosa e con un rischio maggiore di complicanze.
BRACHITERAPIA (RADIOTERAPIA INTRAPROSTATICA)	<ul style="list-style-type: none"> Il ricovero ospedaliero è di breve durata. La procedura è più veloce rispetto all'intervento chirurgico e quindi l'anestesia è più breve. Spesso è possibile svolgere le normali attività quotidiane pochi giorni dopo il trattamento. Rischio minore di danneggiare gli organi vicini alla prostata. 	<ul style="list-style-type: none"> Attualmente non effettuabile nelle strutture della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta. Possibilità che permangano disturbi urinari, intestinali e sessuali (ad es. incontinenza urinaria e fecale, impotenza). Necessità di trattamento in anestesia, che può dare effetti avversi. L'efficacia del trattamento si può valutare solo a distanza di tempo (progressiva riduzione del PSA).

Riferimenti bibliografici principali

- PNP 2010-2012, Osservatorio Nazionale Screening; Ministero della Salute (<http://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf>)
- Ministero della Salute Italiano, Portale Salute sul tumore della prostata (http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=151&area=Tumori)
- Regione Piemonte. Carcinoma della prostata. Linee guida clinico organizzative. Luglio 2009. (http://www.cittadellasalute.to.it/images/stories/MOLINETTE/area_documentale/linee_guida/carcinoma_prostata.pdf)
- Moyer VA. US Preventive Service Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Service Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-134. (link a USPSTF: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/prostate-cancer-screening>)
- Draft Evidence Review: Screening for Prostate Cancer. U.S. Preventive Services Task Force. April 2017. <http://screeningforprostatecancer.org>
- The UK National Screening Committee recommendation on Prostate cancer screening/PSA testing in men over the age of 50. (<http://legacy.screening.nhs.uk/prostatecancer>)
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *CMAJ*, 2014; 186(16): 1225-1234 DOI:10.1503/cmaj.140703 (e link al sito CTFPHC: <http://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/prostate-cancer/>)
- Position statement. Prostate cancer screening in Australia: joint key messages. Sydney (Australia): Cancer Council Australia and Screening Subcommittee of the Australian Population Health Development Principal Committee 2010 (http://www.cancer.org.au/content/pdf/CancerControlPolicy/Position-Statements/PS-Prostate_Cancer_Screening_Joint_key_messages_%20published_May2010.pdf)
- Haute Autorite' de Sante', France: (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_461999/fr/opportunite-d-un-depistage-systematique-du-cancer-de-la-prostate-par-le-dosage-de-l-antigene-specifique-de-la-prostate; http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272376/fr/elements-d-information-des-hommes-envisageant-la-realisation-d-un-depistage-individuel-du-cancer-de-la-prostate-document-a-l-usage-des-professionnels-de-sante; http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238318/fr/cancer-de-la-prostate-identification-des-facteurs-de-risque-et-pertinence-d-un-depistage-par-dosage-de-l-antigene-specifique-de-la-prostate-psa-de-populations-d-hommes-a-haut-risque).
- Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family history and probability of prostate cancer differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *JNCI Natl Cancer Inst* (2016) 108.
- NHS. Public Health England. Advising well men aged 50 and over about the PSA test for prostate cancer: information for GPs. (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/509193/Prostate_Summary_Sheet.pdf)