

PUBBLICAZIONI

Screening?

Ascoltiamo l'Europa



A DIECI ANNI
DAL SUO INIZIO,
GIUNGONO
DALL'ERSPC LE
PRIME INDICAZIONI
SULLA FATTIBILITÀ DI
UNO SCREENING

DI LOUIS DENIS

Se è vero che il tumore della prostata costituisce una delle patologie più diffuse tra gli uomini, è anche vero che in Europa fino a non molti anni fa non era ancora stato avviato alcuno studio randomizzato di screening su un numero significativo di soggetti. Questo è avvenuto (e ancora continua) con lo European randomized study of screening for prostate cancer (Erspc). E a più di dieci anni dal suo inizio, dopo lo studio randomizzato di oltre

180mila pazienti, tra gruppi di screening e controllo, e la pubblicazione di oltre 160 paper, sembra giunto il momento di scriverne la storia. Lo ha fatto, insieme a Schröder e a Roobol, Louis Denis, urologo e presidente del Comitato scientifico di Europa Uomo Europa, che ne parla alla nostra rivista.

**ERSPC:
UNO STUDIO
CHE HA
COINVOLTO
180 MILA
UOMINI**

LO STUDIO è ancora in corso e si possono quindi avere solo indicazioni su quello che è il punto cruciale, ovvero se uno screening **▶**

L'ERSPC, CHE HA AVUTO A TTIVAMENTE INIZIO NEL 1994, COINVOLGE OTTO PAESI EUROPEI, TRA I QUALI ANCHE L'ITALIA



> Louis Denis, presidente del Comitato scientifico di Europa Uomo Europa

per questa neoplasia sia sufficientemente predittivo per l'individuazione di una differenza nella mortalità per carcinoma prostatico tra i gruppi di screening e di controllo. Naturalmente il gruppo internazionale che sta seguendo questo impegnativo studio spera di ottenere risultati che portino a stabilire lo screening per il tumore della prostata come prassi sanitaria in Europa e nel mondo, anche se non è detto che i risultati del trial possano permettere di rilevare una differenza nella mortalità per carcinoma prostatico, indicando che lo screening (almeno nella sua forma attuale) non abbia valenza.

Indipendentemente dal risultato, però, lo studio ha costituito un enorme sforzo di ricerca, con il coinvolgimento di otto paesi europei, e i suoi dati saranno comunque di estrema utilità per conoscere più a fondo la patologia e l'epidemiologia correlata.

L'idea di condurre uno studio randomizzato di screening per il tumore della prostata nasce in Belgio e in Olanda con l'emergere dell'evidenza che il valore del dosaggio del Psa poteva essere usato come indicatore per l'individuazione precoce della malattia. Era chiaro anche che gli studi fino ad allora condotti a livello internazionale non erano in grado di produrre evidenze che lo screening per questa patologia potesse essere efficace nella riduzione della mortalità per carcinoma prostatico a un costo accettabile sia in termini di qualità di vita sia economico. Una risposta al problema sembrava possibile solo conducendo uno studio randomizzato e controllato (Rct) di screening. C'erano molte incertezze sulla fattibilità del progetto, relative alla randomizzazione, all'accettazione dei test dello screening e del valore stesso dei test, al follow up, alla cooperazione con i registri tumori.... Queste considerazioni portarono alla progettazione e all'effettuazione di due studi pilota realizzati in partnership da Belgio (1991-93) e Olanda (1992-94), resi possibili da un grant nell'ambito del programma della Comunità europea "Europe against cancer".



OTTO PAESI PER L'ERSPC

I risultati suggerivano la fattibilità di un Rct di screening per il tumore prostatico in Europa, ma viste le risorse da impegnare, questo non avrebbe potuto essere condotto da un singolo paese. Era necessaria una cooperazione internazionale, con il reperimento decentralizzato dei dati e il loro trasferimento a un database centrale. La Finlandia fu il terzo partner ad aderire all'Erspc. Nel frattempo divenne chiaro che il successo dello studio dipendeva anche dall'accordo tra i diversi centri sulla valutazione delle variabili considerate, come, ad esempio, la distribuzione dell'età degli uomini da sottoporre allo screening o le procedure di screening e randomizzazione. Nel corso di un consensus workshop, tenutosi nel 1994 ad Antwerp, in Belgio, si



si calcolò che fosse necessario valutare 65mila uomini per braccio e un follow up di dieci anni. Lo studio europeo ebbe ufficialmente inizio nel luglio 1994, naturalmente dopo approvazione etica. Tuttavia l'Erspsc, insieme allo Usa national cancer institute Rct per i tumori di prostata, polmone, colon e ovaio (Plco), riconsiderarono ulteriormente le basi etiche di entrambi i trial alla luce delle prime informazioni che mostravano una diminuzione della mortalità per tumore della prostata negli Usa ben oltre le aspettative e della pubblicazione del cosiddetto Innsbruck study, con i dati del trial controllato di screening effettuato in Austria nel 1999. Il cammino, per la messa a punto di procedure, valutazioni omogenee e cooperazione tra i vari partner richiese diverso tempo e molto impegno, fino alla definizione, nel 1996, di condizioni utili per un'analisi comune, che hanno portato il vantaggio di rafforzare il significato dei singoli trial. L'insieme di entrambi gli studi prevede un arruolamento di 260mila uomini.

LE PROSPETTIVE

Ad oggi l'Erspsc ha dimostrato la fattibilità di un Rct di screening su larga scala in Europa e ha contribuito anche a capire meglio, ad esempio, quali siano le procedure di screening, i fattori predittivi nel caso di una biopsia positiva, l'intervallo di screening. La qualità di vita della persona, naturalmente, è stata presa in considerazione e valutata per ogni tappa dello screening e degli eventuali successivi trattamenti nei casi di tumore della prostata. L'Erspsc, inoltre, anche in congiunzione con i risultati del Plco statunitense, ha dimostrato, una volta giunto a conclusione, di poter asseverare o escludere la validità di uno screening per il tumore della prostata. Considerando le predizioni di lead-time (anticipazione diagnostica) e di over-diagnosis (rilevazione di tumori della prostata che in assenza dello screening non sarebbero stati diagnosticati, ma non avrebbero inciso sulla quantità di vita) si può assumere anche che se lo screening dovesse diventare parte della prassi sanitaria, le decisioni di trattamento e anche le indicazioni per la biopsia dovranno essere più selettive per quei tumori che richiedono trattamento, tenendo in considerazione la loro storia naturale nel singolo paziente. ■

stabilirono i requisiti base per la partecipazione all'Erspsc e i contenuti del futuro database. Ne risultò l'istituzione di una serie di comitati relativi a Epidemiologia, Patologia, Psa, Controllo qualità, Cause di morte, di un Data monitoring committee indipendente e di una entità di supervisione dello studio, il Comitato scientifico. Tra le decisioni prese in quegli anni ci fu anche la determinazione di una soglia del valore di Psa di 4.0 ng/ml per raccomandare una biopsia e che il range di età da considerare (core age group) per l'Erspsc era tra i 55 e i 70 anni (l'inclusione di gruppi di età diversi era lasciata alla discrezione dei singoli centri). In questo stesso periodo, valutando i dati sulla mortalità, ma non le possibili contaminazioni derivanti dall'uso dei test dello screening nel braccio di controllo,



LA PUBBLICAZIONE

The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
F.H. Schröder, L.J. Denis, M. Roobol and all participants of the ERSPC – Department of Urology, Erasmus medical centre, Rotterdam, the Netherlands and Oncological centre, Antwerp, Belgium
(BJU International, Vol. 92, dicembre 2003. Pag. 1)