

FROM HARVARD MEDICAL SCHOOL

# Harvard Health Letter

EDIZIONE ITALIANA A CURA DI

## Hesperia Informazioni

ANNO 19 MENSILE - VOLUME 19 - NUMERO 12 • DICEMBRE 2013

€ 1,55 Tariffa R.O.C.: Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 N° 46) art. 1, comma 1, DCB (Modena)

## Il nuovo rapporto sul dosaggio del PSA: cerchiamo di capire la controversia

**A**ddirittura il giorno prima che i risultati fossero resi noti, "The New York Times" ha pubblicato un articolo sulla tanto attesa raccomandazione della United States Preventive Services Task Force (USPSTF) sul dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA, dall'inglese *prostate specific antigen*). Il titolo proclamava: "Commissione statunitense dice no allo screening della prostata per gli uomini in buona salute". Le reazioni del pubblico sono state immediate e varie, dall'approvazione alla confusione, fino all'indignazione; l'amministratore delegato di un importante gruppo per la lotta contro il cancro alla prostata ha dichiarato che la posizione della USPSTF "condanna decine di migliaia di uomini a morire quest'anno e ogni anno a venire". Ora che il rapporto è stato divulgato e

abbiamo avuto il tempo di studiarlo e riflettere sul messaggio che contiene, dovremmo valutare obiettivamente i pro e i contro del dosaggio del PSA. È una questione complessa che richiede un'attenta considerazione. Alla fine, anche le persone in disaccordo sul PSA probabilmente converranno che il titolo apparso in prima pagina su "The New York Times" è stato un'infelice semplificazione e che tutti dovremmo usare un linguaggio preciso e imparziale per discutere di questa controversa questione. Tra l'altro vedremo che la posizione della USPSTF è evolutiva, non rivoluzionaria, e che si tratta di una raccomandazione e non di un editto. La Task Force non può privare nessun uomo del diritto di sottoporsi a un dosaggio del PSA, né lo vorrebbe. Tuttavia il rapporto è importante ed evidenzia il fatto che, prima di decidere se fare o meno il dosaggio del PSA, un uomo dovrebbe sapere che lo screening per il tumore della prostata allo stadio iniziale potrebbe portare più svantaggi che benefici.

### Un esame, diversi impieghi

I medici si servono del dosaggio del PSA per molteplici scopi. L'esame costituisce uno strumento molto importante per diagnosticare il tumore della prostata in pazienti sintomatici o in presenza di anomalie di laboratorio che destano sospetti. I valori del PSA vengono utilizzati anche per valutare l'efficacia delle terapie contro il cancro alla prostata. Alcuni medici addirittura si basano sui valori del PSA per valutare la severità dell'iperplasia prostatica benigna, cioè l'ingrossamento non maligno della ghiandola. Questi impieghi del dosaggio del PSA non sono motivo di controversia, a differenza della questione cui si riferisce la raccomandazione della USPSTF, cioè il ricorso al dosaggio del PSA per lo screening del tumore prostatico negli uomini che non presentano sintomi della malattia.

### Cos'è il PSA?

Al centro della disputa è una semplice glicoproteina (cioè una proteina contenente zucchero) prodotta dalle cellule epiteliali di ogni ghiandola prostatica, benigna o maligna che sia. La prostata secerne il PSA nell'ejaculato, con la funzione di fluidificare il liquido seminale per consentire agli spermatozoi di nuotare verso il loro obiettivo. Sebbene il PSA sia prodotto a beneficio dello sperma, una parte si riversa nel sangue, dove si può misurare con un esame semplice e poco costoso. Ma anche se l'esame è semplice, interpretarne i risultati non lo è. E se non è costoso

### ALL'INTERNO

**IPB-Iperplasia prostatica benigna: indipendentemente dalla definizione rappresenta un problema per ogni uomo**

pag. 4

**Novità sul trattamento chirurgico dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB) in Hesperia Hospital**

pagg. 5-6

**L'antigene prostatico specifico: un nuovo studio con una visuale ottimistica. Ecco i risultati del terzo maggior studio su questo argomento importante quanto controverso**

pagg. 6-7-8



**AUGURI  
DI BUONE  
FESTE!**

Scriveteci a:  
[harvardhealtheditaly@hesperia.it](mailto:harvardhealtheditaly@hesperia.it)

Visitate il nostro sito web:  
[www.health.harvard.edu](http://www.health.harvard.edu)  
[www.hesperia.it](http://www.hesperia.it)

segue a pag. 2 ►►



## Editorial Board

Board members are associated with Harvard Medical School and affiliated institutions.

<b>Geriatrics</b>	Suzanne E. Salamon, MD
<b>Heart</b>	Andrew Eisenhauer, MD, Deepak Bhatt, MD, Peter Zimetbaum, MD, Paula A. Johnson, MD, Thomas H. Lee, MD
<b>Nutrition</b>	Walter C. Willett, MD, DrPH
<b>Exercise/Lifestyle</b>	JoAnn E. Manson, MD, DrPH, I-Min Lee, MD, ScD
<b>Endocrinology</b>	Alan Malabanan, MD
<b>Neurology</b>	Gad Marshall, MD
<b>Psychiatry</b>	Ellen Blumenthal, MD, Michael Mufson, MD, Michael Miller, MD
<b>Women's Health</b>	Martha K. Richardson, MD, Isaac Schiff, MD, Karen Carlson, MD
<b>Bone Disease</b>	Scott Martin, MD, Donald T. Reilly, MD, PhD
<b>Gastroenterology</b>	Stanley J. Rosenberg, MD
<b>Cancer</b>	Marc Garnick, MD
<b>Dermatology</b>	Kenneth Arndt, MD, Suzanne Olbricht, MD
<b>Urology</b>	William C. DeWolf, MD

Published monthly by Harvard Health Publications, a division of Harvard Medical School

**Editor in Chief** Anthony L. Komaroff, MD  
**Executive Editor** Patrick J. Skerrett

Gli articoli che compaiono nella Edizione Italiana possono essere tratti da ciascuna delle seguenti pubblicazioni della Harvard Medical School:  
 Harvard Men's Health Watch  
 Harvard Health Letter  
 Harvard Heart Letter  
 Harvard Women's Health Watch

©2013 HARVARD UNIVERSITY (ISSN 1052 - 1577)  
 (Registrazione del tribunale di Modena N° 1257 dell'8/11/1995.)  
 viene pubblicata mensilmente dalla Harvard Health Publications,  
 a division of Harvard Medical School

Periodico mensile a cura di Edizioni Hesperia Informazioni di Hesperia Hospital  
**Redazione:** Via Arquà, 80 41125 Modena (Italy)

**Direttore Responsabile**  
 Harvard Health letter Edizione Italiana:  
 Dr. Alessandro Malpeio

**Traduzione**  
 Edizione Italiana  
 Ass. "La Clinica della Parola"

Riproduzione vietata salvo il consenso scritto del direttore responsabile dell'edizione italiana e dell'editore della edizione in inglese (Boston, MA).

Si collabora alla edizione italiana di Harvard Health Letter solo su invito.  
 I materiali non richiesti non si restituiscono.  
 Lo scopo della Harvard Health Letter è quello di interpretare le informazioni mediche di interesse pubblico in modo accurato e tempestivo.  
 La Harvard Health Letter non intende fornire consigli medici personali, che ciascuno deve ottenere dal proprio medico.  
 La pubblicazione non può fornire consigli personali sulla sanità.  
 Le opinioni e i giudizi criticoscientifici rispecchiano esclusivamente il pensiero degli autori.

### Segreteria e informazioni

Via Arquà, 80 - 41125 Modena (Italy)  
 Tel. 059 / 449260 - 449506 - Fax 059 / 449502  
 Garanzia di riservatezza per gli abbonati.

L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:  
 Harvard Health Letter - Edizione Italiana Via Arquà 80/A, 41125 Modena (MO).  
 Le informazioni custodite nell'archivio elettronico verranno utilizzate al solo scopo di inviare agli abbonati vantaggiose proposte commerciali (legge 675/96 tutela dati personali)

### Abbonamenti

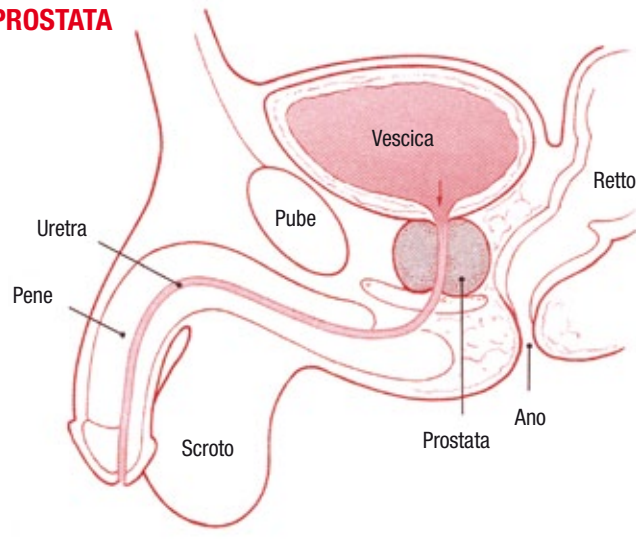
Per abbonamenti telefonare a:  
 Tel. 059 / 449260 - 449506 Harvard Health Letter - Edizione Italiana  
 oppure versare € 20 sul c/c postale 16335416 intestato ad  
 HESPERIA HOSPITAL MODENA S.p.A. - Via Arquà, 80/A 41125 Modena  
 il costo dell'abbonamento è di € 20 annui - copie singole e copie arretrate sono in vendita a € 3 ciascuna

### Corrispondenza editoriale

Harvard Health Letter Edizione Italiana - Via Arquà, 80/A 41125 Modena - Italy  
 e-mail: harvardhealthitaly@hesperia.it

Impaginazione grafica e resp. tecnico: Baselito S.r.l. Modena  
 Stampato in Italia da: Baselito S.r.l. Modena

## LA PROSTATA



(circa 50 dollari), può comunque generare costi successivi, sia in termini di denaro che di salute.

## Cos'è l'USPSTF?

La Task Force è stata creata dallo U.S. Public Health Service nel 1984, sotto l'amministrazione Reagan. Si tratta di una commissione indipendente, formata da esperti nei campi della prevenzione e della medicina basata sulle prove di efficacia, che esercitano la professione privatamente. Sono soprattutto specialisti in medicina interna, medicina di famiglia, pediatria, ostetricia e ginecologia, e salute mentale. La commissione analizza le evidenze scientifiche relative a un'ampia gamma di servizi per la prevenzione e presenta le sue conclusioni sotto forma di "raccomandazioni", attribuendo a ogni servizio di prevenzione una valutazione: A (fortemente raccomandato), B (raccomandato), C (nessuna raccomandazione pro o contro), D (raccomandazione contro), I (evidenze insufficienti a supportare una raccomandazione).

Le raccomandazioni sono volte ad aiutare i medici a stabilire quali esami e servizi siano i migliori per i loro pazienti. La Task Force è guardata con rispetto dai clinici, ma le sue raccomandazioni non rappresentano dettami né per la pratica clinica né per la copertura assicurativa.

## Gli albori

Pochi avrebbero potuto prevedere le controversie che sarebbero sorte sul dosaggio del PSA nel 1966, quando la proteina fu identificata per la prima volta nel liquido seminale. In breve diventò

## Modifiche al dosaggio del PSA

Anche prima che la raccomandazione della USPSTF fosse resa nota, i ricercatori erano consapevoli dei limiti del dosaggio del PSA. Sono state proposte varie modifiche, ma nessuna si è dimostrata più valida del dosaggio. Il PSA è presente nel sangue in due forme: legato ad altre proteine (complessato) o libero. Uno dei metodi elaborati a partire dal dosaggio si basa sulla misurazione del PSA totale e del PSA libero; si è più probabilmente in presenza di un tumore quando il PSA libero costituisce meno del 25% del PSA totale: più è bassa la percentuale di PSA libero, più è probabile una diagnosi di cancro. L'esame si può affinare anche con misurazioni in serie del PSA, eseguite generalmente a intervalli di un anno; la velocità del PSA rispecchia la rapidità del cambiamento: secondo i ricercatori, un incremento di oltre 0,75 ng/ml nel corso di un anno indica maggiori probabilità di ammalarsi di cancro. Un'analoga modifica dell'esame prende in considerazione il tempo di raddoppiamento del PSA; è utile ai medici per stabilire la prognosi per i pazienti con tumore prostatico: più è breve il tempo di raddoppiamento, peggiori sono le prospettive.

## Prostatico specifico?

Nonostante l'incertezza che avvolge il PSA, almeno si può essere certi del nome. Sbagliato! L'antigene "prostatico specifico" è stato individuato anche in altri organi, tra cui fegato, pancreas, ghiandole salivari e mammelle (perfino nella donna). In questi tessuti sono presenti piccolissime quantità di PSA, troppo piccole per incidere su un dosaggio del PSA sierico, eppure i puristi potrebbero preferire la denominazione "antigene prostatico quasi specifico" – e con ironia si potrebbe anche proporre "disorientante anomalia semantica".

uno degli strumenti preferiti dalla giustizia, che iniziò a impiegarla come marcatore per rilevare la presenza di sperma in casi di sospetta violenza sessuale. La pietra miliare successiva fu posata nel 1979, quando il PSA fu individuato nel sangue. Nel 1987 i livelli di PSA sierico furono utilizzati per la prima volta per individuare un possibile tumore della prostata, e sette anni dopo la Food and Drug Administration approvò il dosaggio del PSA come test di screening.

Il dosaggio del PSA nello screening per il tumore della prostata si è affermato rapidamente negli Stati Uniti. Ormai la maggior parte degli uomini ultra50enni ha effettuato l'esame e molti l'hanno fatto più di una volta, cosa che non desta meraviglia, visto che gli americani vengono esortati ad attribuire la giusta importanza alla diagnosi precoce dei tumori e alla tempestività delle cure, spesso aggressive. Se l'attrattiva del PSA è comprensibile, è pur vero che la controversia è sorta non appena il dosaggio del PSA ha cominciato a prendere piede, in quanto alcuni esperti temevano che l'esame potesse fare più male che bene. Sebbene le argomentazioni a favore e contro il dosaggio del PSA risalgano agli anni '90, la logica su cui si fondano le diverse posizioni è rimasta sostanzialmente invariata, perciò prima esamineremo tale logica e poi le evidenze raccolte.

### Argomentazioni a favore

L'argomento a favore del dosaggio del PSA è la semplicità. Con 240.890 nuovi casi diagnosticati nel 2011, il carcinoma della prostata è il principale tumore maligno degli organi interni cui è soggetta la popolazione maschile americana — e poiché la malattia ha mietuto circa 33.720 vittime nel 2011, costituisce la seconda causa di morte per tumore tra gli uomini americani.

La diagnosi precoce del cancro alla prostata offre le migliori probabilità di guarigione. Il dosaggio del PSA è il metodo più efficace attualmente disponibile per individuare il tumore della prostata, inoltre l'esame è semplice, sicuro ed economico. Alla luce di queste considerazioni sembrerebbe un test da fare senza starci tanto a pensare, ma c'è dell'altro.

### Argomentazioni contro

Anche chi si oppone decisamente al dosaggio del PSA come screening di routine per gli uomini in buona salute concorda sul fatto che l'esame consente di individuare moltissimi tumori allo stadio iniziale. Tuttavia, fin dall'inizio gli scettici hanno avuto tre motivi per preoccuparsi che la diagnosi

precoce potrebbe non essere in realtà una buona cosa.

In primo luogo, la natura stessa del cancro alla prostata. La malattia ha un decorso estremamente variabile. In alcuni casi è aggressiva e mortale, ma molto più spesso è a lenta crescita e indolente. In cifre tonde, il rischio di un uomo americano di sviluppare un tumore della prostata a un certo punto nella vita è di almeno il 30%, tuttavia il rischio di sviluppare una malattia clinicamente importante è di circa il 17%, e il rischio di morire di tale malattia solo del 3%. In altre parole, molti tumori della prostata sono innocui anche se non vengono trattati; è molto più probabile che un uomo muoia con il cancro alla prostata piuttosto che di cancro alla prostata.

In secondo luogo, con il dosaggio del PSA non è possibile discernere i tumori a lenta crescita da quelli aggressivi. Ciò vuol dire che numerosi screening di routine individueranno molti tumori che non provocherebbero mai danni, un problema detto sovradignosi che a sua volta genera un sovratrattamento, dato che negli Stati Uniti una diagnosi di tumore della prostata è generalmente seguita da terapie. Effetti collaterali significativi sono frequenti nonostante i progressi terapeutici, con la disfunzione erettile al primo posto, seguita dall'incontinenza urinaria. Per cui, se il dosaggio del PSA sicuramente salva delle vite, è anche fonte di notevole angoscia per altri uomini che non avrebbero mai necessitato di cure.

## Variabilità del PSA

### Fattori che generalmente provocano un sostanziale e/o prolungato aumento del PSA

- Iperplasia prostatica benigna
- Prostatite (infiammazione della ghiandola)
- Infezioni del tratto urinario
- Biopsie o chirurgia della prostata

### Fattori che a volte provocano un piccolo e/o temporaneo aumento del PSA

- Eiaculazione
- Esplorazione rettale eseguita dal medico
- Catetere di Foley (vescicale) e cistoscopia (esame della vescica)
- Una vigorosa passeggiata in bicicletta
- Temperature elevate
- Variazioni dovute a diversi laboratori o metodi di analisi
- Variazione casuale (inspiegata)

### Fattori che generalmente provocano una sostanziale e/o prolungata diminuzione del PSA

- Terapia con finasteride (Proscar, generico) o dutasteride (Avodart)

### Fattori che a volte provocano una piccola e/o temporanea diminuzione del PSA

- Terapia con una statina
- Terapia con un farmaco antinfiammatorio non-steroidico
- Obesità
- Variazioni dovute a diversi laboratori o metodi di analisi



La terza considerazione riguarda l'esame in sé. La maggior parte dei medici americani assume come valore limite 4,0 nanogrammi per millilitro (ng/ml), considerando normali i valori inferiori e anormali quelli più alti. In realtà non esiste un vero valore normale. Ad esempio, un importante studio ha rilevato che il 17% degli uomini con un PSA compreso tra 1,1 e 2,0 ng/ml aveva il cancro alla prostata, e così il 23,9% degli uomini con valori compresi tra 2,1 e 3,0 ng/ml. D'altro canto, circa tre uomini su quattro con un PSA superiore a 4,0 ng/ml non hanno il cancro. Questo perché l'iperplasia prostatica benigna (IPB), le infezioni, le infiammazioni e altre malattie possono far aumentare i livelli del PSA, mentre molti altri disturbi possono farli abbassare (vedi "variabilità del PSA").

## Il parere della USPSTF

Con argomentazioni valide e sostenitori appassionati da entrambe le parti, la USPSTF ha passato anni a valutare i pro e i contro del dosaggio del PSA nello screening per il tumore della prostata. Nel suo rapporto 2002, la Task Force ha valutato il test con una I, essendo giunta alla conclusione che le evidenze erano insufficienti per raccomandare o sconsigliare lo screening. Va da sé che tale valutazione non è stata di grande utilità nell'orientamento di medici e pazienti, e di certo non è servita ad arginare la marea di dosaggi del PSA. Ma, in seguito alla pubblicazione dei risultati di nuovi studi, nel 2008 e nel 2011 la Task Force ha riconsiderato la questione. □

## IPB (ipertrofia contro iperplasia)

**D.** Come medico in pensione apprezzo molto "Harvard Men's Health Watch" perché per me è un modo semplice e comodo per restare al corrente dei progressi compiuti dalla medicina. E come 78enne con la prostata ingrossata mi interessano soprattutto i vostri eccellenti articoli sull'IPB. Ma, se la memoria non m'inganna, quando esercitavo si chiamava *ipertrofia* prostatica benigna, mentre ora la chiamate *iperplasia* prostatica benigna. Qual è la differenza?

**R.** Innanzitutto grazie delle gentili parole.

La medicina è effettivamente una scienza che evolve rapidamente e Lei ha ragione riguardo alla diversa denominazione dell'IPB. Per molti anni si è ritenuto che questa malattia così diffusa fosse causata da un aumento delle dimensioni di determinate cellule nella ghiandola prostatica. L'aumento di grandezza delle cellule si definisce *ipertrofia*. È quello che accade ai muscoli dei bodybuilder, che si "gonfiano" perché l'allenamento di resistenza fa diventare le cellule dei tessuti muscolari più grandi e più forti, ma i bicipiti "gonfiati" hanno lo stesso numero di cellule dei bicipiti di una persona che pesa soltanto 45 chili.

Nell'IPB, invece, le cellule della prostata aumentano di dimensioni ma anche di numero. L'incremento numerico delle cellule si chiama *iperplasia*. Nel caso dell'IPB, aumentano sia le *cellule stromali* sia quelle *epiteliali*; entrambe contribuiscono alla malattia, ma i principali colpevoli sono le cellule stromali. Insieme, queste cellule formano noduli di tessuto anormale che lentamente crescono di numero e dimensioni.

Purtroppo, l'iperplasia interessa principalmente la *zona di transizione* della prostata, cioè il tessuto circostante l'uretra, di conseguenza l'IPB può rallentare il flusso dell'urina anche se le dimensioni complessive della

ghiandola sono pressoché normali.

Gli scienziati non conoscono tutte le cause dell'IPB; le principali sembrano essere età, testosterone, vari fattori della crescita e una mancata *apoptosi* (la normale morte cellulare programmata).

Come ben sa, i termini medici cambiano in un batter d'occhio ed è probabile che in futuro la terminologia dell'IPB venga ulteriormente modificata. Poiché l'area in cui si sviluppa l'iperplasia è più importante delle dimensioni totali della ghiandola, probabilmente presto si diagnosticherà un *ingrossamento prostatico benigno* agli uomini con prostata ingrossata ma con una funzione urinaria normale, e un'ostruzione prostatica benigna ai pazienti sintomatici, che abbiano o meno la prostata ingrossata. Già oggi i sintomi sono spesso chiamati LUTS, cioè sintomi del basso tratto urinario (dall'inglese *lower urinary tract symptoms*), piuttosto che "prostatismo", un termine che immagino Lei abbia usato per anni. Inoltre gli urologi definiscono "sintomi della fase di riempimento vescicale" un gruppo di disturbi in precedenza detti *sintomi irritativi* (urgenza minzionale, aumentata frequenza minzionale diurna o pollachiuria, aumentata frequenza minzionale notturna o nicturia), e "sintomi della fase di svuotamento vescicale" quelli che un tempo erano chiamati *sintomi ostruttivi* (necessità di spingere contraendo i muscoli addominali, esitazione minzionale, getto urinario debole o lento, svuotamento incompleto).

Iperplasia prostatica benigna è un nome relativamente nuovo per un problema antico; ma, parafrasando Shakespeare, forse che quella che chiamiamo prostata ingrossata cesserebbe d'essere un disturbo se la chiamassimo con altro nome? □

HBS

Dott. Harvey B. Simon  
Redattore, "Harvard Men's Health Watch"

# Novità sul trattamento chirurgico dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB)

*Dott. Nicola Ghidini e Prof. Giovanni Ferrari - Servizio di Urologia e Andrologia - Hesperia Hospital, Modena*

**L**a prostata è una ghiandola, che si trova al di sotto della vescica, al suo interno passa la prima parte dell'uretra ("uretra prostatica"), il canale che consente l'emissione dell'urina all'esterno. È costituita da una sottile porzione periferica di epitelio ghiandolare e da una porzione centrale di tessuto fibromuscolare.

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) è l'ingrossamento benigno, quindi non tumorale, della prostata. Compare raramente prima dei 40 anni, ma la frequenza aumenta gradualmente con l'età e a 80 anni circa l'80% degli uomini ne è affetto.

Quando la parte centrale della prostata cresce di volume, può determinarsi l'occlusione parziale dell'uretra prostatica, può cioè crearsi un'ostruzione al passaggio dell'urina. Per far fronte a ciò, la vescica deve compiere un lavoro muscolare maggiore per svuotarsi. Se l'ostruzione persiste per lungo tempo, le pareti vescicali possono andare incontro ad alterazioni (ispessimento della parete, formazione di diverticoli), in grado di comprometterne la funzionalità in maniera definitiva. Quando la capacità di svuotamento della vescica è ridotta, compare il ristagno cronico di urina al suo interno (la ritenzione cronica di urina), che è causa infezioni urinarie ricorrenti e di formazione di calcoli.

## Quali sono i sintomi della IPB?

- Il getto dell'urina (mitto) è debole, intermittente
- Esitazione pre-minzionale – "devo attendere parecchi secondi prima di iniziare a urinare"
- Sensazione di svuotamento vescicale incompleto
- Prolungato sgocciolamento di urina al termine della minzione
- Frequenza elevata delle minzioni, sia diurne che notturne
- Urgenza minzionale – "devo correre al bagno appena sento lo stimolo"
- Occasionalmente bruciore a urinare e sangue nell'urina (ematuria)

Questi disturbi oggi sono conosciuti con l'acronimo "LUTS", che sta per Lower Urinary Tract Symptoms – "sintomi del basso apparato urinario".

L'andamento del PSA, l'esame ematico che fa riferimento alla prostata, spesso correla con l'IPB e quindi può crescere oltre i valori soglia se la ghiandola è aumentata di volume.

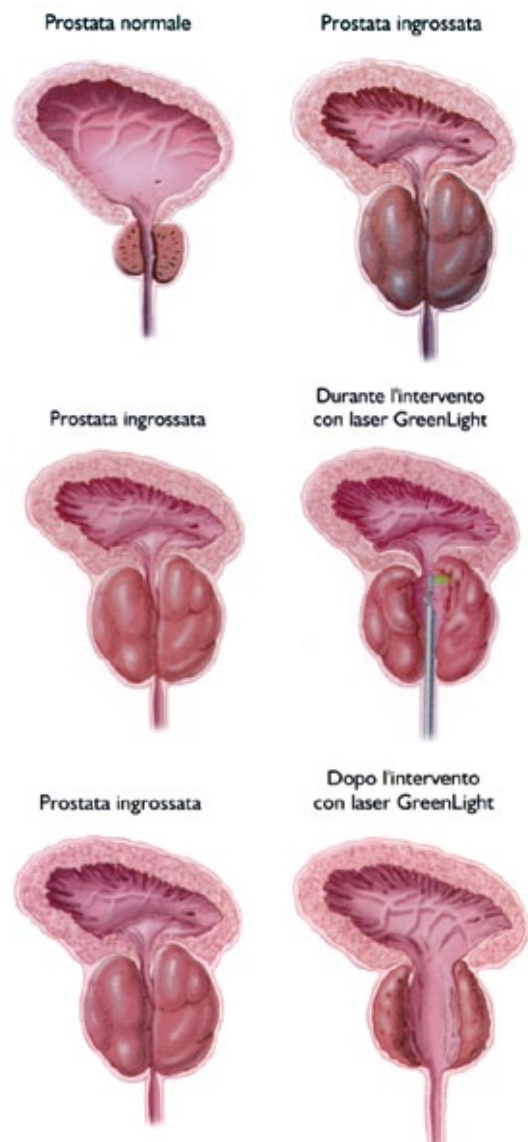
Per contro, il valore del PSA non è associabile alla gravità dei sintomi del paziente.

Il primo step di trattamento dei sintomi da IPB è costituito dalla terapia medica, che si fonda principalmente sull'utilizzo di due categorie di farmaci, gli Alfa-litici e gli Inibitori della 5-alfareduttasi. Essi vengono spesso utilizzati in associazione per ottenere un ottimale controllo dei disturbi del pa-

ziente. Quando sono preponderanti i disturbi da "iperattività vescicale" (frequenza e urgenza minzionale) è possibile combinare l'utilizzo di altre molecole, tra cui gli antimuscarinici e i più moderni Beta3-agonisti. Di largo impiego sono anche i fitofarmaci, tra cui la *Serenoa Repens* che avrebbe un'azione antiandrogenica e antiinfiammatoria naturale e pertanto utilizzabile come adiuvante nei LUTS IPB-correlati.

Quando i farmaci non sono risolutivi, al paziente viene offerta la possibilità di sottoporsi a un intervento disostruttivo, che non prevede l'asportazione della prostata in toto ma solamente di quella parte di tessuto prostatico che crea ostacolo al passaggio dell'urina.

L'intervento a oggi più utilizzato per trattare l'IPB è rappresentato dalla TURP (Trans Urethral, Resection of the Prostate), la resezione endoscopica



della prostata.

Questa procedura, che si esegue in anestesia loco-regionale, prevede l'inserimento di uno strumento operatore (il resettore) nell'uretra, fino a livello prostatico. Il chirurgo asporta il tessuto prostatico ostruente "facendolo a fette" con un bisturi elettrico particolare, e segue l'intervento nel monitor a cui è collegata la telecamera endoscopica.

Oggi esiste un'opzione terapeutica tecnologicamente più avanzata, la PVP (Photoselective Vaporization of the Prostate). Con questa tecnica la disostruzione endoscopica è eseguita con il Laser Green Light, un laser a elevata potenza (180 W), che consente il trattamento anche di prostate molto voluminose.

Il laser Greenlight XPS 180 utilizza una luce di colore verde, della lunghezza d'onda di 532 nanometri, che viene assorbita dai tessuti ricchi di vasi sanguigni. La fibra laser viene inserita nell'uretra prostatica tramite il cistoscopio e, una volta posta a stretto contatto con la prostata, rilascia energia laser che riscalda rapidamente il tessuto iperplastico provocandone la vaporizzazione.

In questo modo la porzione ostruente della prostata viene eliminata e si crea un canale di calibro adeguato per un agevole passaggio dell'urina.

Si tratta di un vero e proprio bisturi a luce verde nelle mani del chirurgo. La procedura è eseguita sempre in anestesia loco-regionale e per via endoscopica.

Rispetto alla resezione endoscopica tradizionale, la PVP presenta chiari vantaggi, come il ridotto tempo di mantenimento del catetere vescicale dopo l'intervento (6-12 ore contro le 24-36 della TURP), il minor sanguinamento intra e perioperatorio e la dimissione precoce (in prima giornata post-operatoria, contro i 2-3 giorni normalmente necessari dopo una TURP).

Anche i tempi di recupero sono migliori dopo la TVP: il paziente ha un buon flusso urinario già 24 ore dopo il trattamento e i disturbi irritativi sono di lieve entità.

La maggior parte dei pazienti può riprendere le normali attività lavorative entro pochi giorni e anche la funzione erettile non è influenzata negativamente dall'intervento. □

## Antigene prostatico specifico: un "nuovo" studio

**L'**antigene prostatico specifico (PSA) è una proteina prodotta da ogni prostata, benigna o maligna che sia. La prostata pompa la proteina nell'ejaculato per fluidificare il liquido seminale in modo che gli spermatozoi possano nuotare verso il loro obiettivo. A dispetto della sua importanza, questa funzione riproduttiva è stata ampiamente trascurata dal 1987, quando si è fatto ricorso per la prima volta ai livelli di PSA sierico nello screening per il tumore prostatico. La maggioranza degli uomini americani ultra50enni si è sottoposto al test almeno una volta. Nonostante l'ampia e favorevole accoglienza, l'impiego del dosaggio del PSA per la diagnosi precoce del tumore alla prostata resta una questione enormemente controversa negli ambienti scientifici. Uno studio effettuato a Göteborg, in Svezia, presenta lo screening in una luce favorevole, ma è improbabile che possa porre fine al dibattito.

### Cosa sappiamo

Il carcinoma della prostata è il principale tumore degli organi interni cui sono soggetti gli uomini americani e la seconda causa di morte per cancro. La diagnosi precoce offre le maggiori probabilità di guarigione e il dosaggio del PSA è il modo migliore attualmente disponibile per individuare un tumore della prostata ai primi stadi. L'esame è poco costoso, sicuro e semplice da ottenere.

Alla luce di queste considerazioni sembrerebbe un test da fare senza pensarci troppo e di certo una scelta logica per gli uomini in buona salute. Ma c'è dell'altro. I medici che mettono in discussione la validità dell'esame come screening di routine hanno due preoccupazioni di base.

In primo luogo, la natura stessa del cancro alla prostata. La malattia ha un decorso estremamen-

te variabile. In alcuni casi è aggressiva e mortale, ma molto più spesso è a lenta crescita e indolente. In cifre tonde, il rischio di un uomo americano di sviluppare un tumore della prostata a un certo punto nella vita è di almeno il 30%, tuttavia il rischio di sviluppare una malattia clinicamente evidente è di circa il 17%, e il rischio di morire di tale malattia solo del 3%. In altre parole, molti tumori della prostata sono innocui anche se non vengono trattati; è molto più probabile che un uomo muoia con il cancro alla prostata piuttosto che di cancro alla prostata.

Con il dosaggio del PSA non è possibile discernere i tumori a lenta crescita da quelli aggressivi. Ciò vuol dire che numerosi screening di routine individueranno molti tumori che non provocherebbero mai danni, un problema detto sovradiagnosi che a sua volta genera un sovratrattamento, dato che negli Stati Uniti una diagnosi di tumore della prostata è generalmente seguita da terapie. Effetti collaterali significativi sono frequenti nonostante i progressi terapeutici, con la disfunzione erettile al primo posto, seguita dall'incontinenza urinaria. Per cui, se il dosaggio del PSA sicuramente salva delle vite, è anche fonte di notevole angoscia per altri uomini che non avrebbero mai necessitato di cure.

La seconda considerazione riguarda l'esame in sé. La maggior parte dei medici americani assume come valore limite 4,0 nanogrammi per millilitro (ng/ml), considerando normali i valori inferiori e anomali quelli più alti. In realtà non esiste un vero valore normale. Ad esempio, un importante studio ha rilevato che il 17% degli uomini con un PSA compreso tra 1,1 e 2,0 ng/ml aveva il cancro alla prostata, e così il 23,9% degli uomini con valori compresi tra 2,1 e 3,0 ng/ml. D'altro canto, circa



tre uomini su quattro con un PSA superiore a 4,0 ng/ml *non* hanno il cancro. Questo perché l'iperplasia prostatica benigna (IPB), le infezioni, le infiammazioni e altre malattie possono far aumentare i livelli del PSA.

Allora quale delle due affermazioni è vera? Il dosaggio del PSA fa più bene che male, o più male che bene? L'unico modo per scoprirlo è effettuare studi clinici randomizzati. Nel 2009 sono stati resi noti i risultati di due trial, che però non sono serviti a dirimere la questione, e nel 2010 un terzo studio ha aggiunto materiale al dibattito.

### Il "nuovo" studio

Sebbene i risultati della sperimentazione randomizzata di Göteborg siano stati pubblicati per la prima volta indipendentemente nel 2010, più della metà dei partecipanti era inclusa anche nello studio del 2009, di proporzioni molto maggiori, denominato European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC; si veda la tabella 1). Questo doppio status solleva di per sé domande di ordine tecnico: lo studio di Göteborg va considerato come un trial a sé, attribuendogli un certo peso, o come un'analisi per sottogruppi dell'ERSPC, avente quindi un peso minore? Stabilirlo è di competenza degli esperti di statistica e di epidemiolo-

gia; la maggior parte della popolazione maschile è più interessata ai risultati.

Nel dicembre 1994 i ricercatori hanno scelto a caso 20.000 uomini residenti a Göteborg, nati tra il 1930 e il 1944; l'età media era di 56 anni. Un computer ha assegnato a caso metà degli uomini al gruppo da sottoporre a dosaggio del PSA, mentre gli altri non sono stati invitati e hanno svolto la funzione di gruppo di confronto o controllo. Quarantotto uomini sono usciti da ognuno dei due gruppi; gli scienziati hanno seguito i rimanenti 19.904 partecipanti per una media di 14 anni (si veda la tabella 1). I partecipanti inseriti nel gruppo PSA sono stati invitati a fare il dosaggio ogni due anni o fino ai 71 anni di età, e agli uomini con valori elevati sono stati proposti ulteriori esami, come l'esplorazione rettale digitale e la biopsia prostatica. La soglia per effettuare altri esami è stata abbassata due volte durante lo studio, da 3,4 ng/mL a 2,9 ng/mL e poi a 2,5 ng/mL. Gli uomini, di entrambi i gruppi, cui è stato diagnosticato il cancro alla prostata sono stati trattati in base alle singole decisioni prese dai pazienti e dai loro medici.

Com'era prevedibile, gli uomini nel gruppo PSA avevano maggiori probabilità che gli fosse diagnosticato un tumore della prostata rispetto agli uomini assegnati al gruppo di controllo (12,7% con-

**Tabella 1: gli studi a confronto**

Studio	PLCO (2009)	ERSPC (2009)	Göteborg (2010)
Paese	USA	7 paesi europei	Svezia
Numero di partecipanti	76.693	162.243*	19.904
Età dei partecipanti	55-74	55-69	50-64
Frequenza dei dosaggi del PSA	Ogni anno	Variabile; generalmente ogni 4 anni	Ogni 2 anni
Esplorazioni rettali digitali	Sì	Variabile; prevalentemente no	No
Valore limite del PSA per biopsia	4,0 ng/mL	Variabile; prevalentemente 3,0 ng/mL	Portato da 3,4 ng/mL a 2,5 ng/mL durante lo studio
Durata media del follow-up	11,5 anni	9 anni	14 anni
Riduzione del rischio di morte per tumore della prostata nel gruppo PSA	Nessuna riduzione	20%**	44%
Numero di uomini sottoposti a terapie per prevenire un unico decesso per tumore della prostata	L'esame non ha portato alcun beneficio in termini di mortalità	48	12
Effetto dell'esame sul tasso di mortalità complessivo	Non riferito	Non riferito	Nessuna variazione

\*11.852 uomini dello studio di Göteborg sono inclusi anche nel trial ERSPC.

\*\*Se si escludono dall'analisi i partecipanti allo studio di Göteborg, la riduzione relativa del rischio è del 16%.



tro 8,2%). I tumori maligni individuati nel gruppo PSA tendevano inoltre ad essere più piccoli e meno avanzati di quelli riscontrati nel gruppo di confronto. Anche questo era previsto e non sorprende che abbia portato a terapie più aggressive per gli uomini nel gruppo PSA.

Il risultato più interessante e importante della sperimentazione Göteborg risiede nel fatto che il dosaggio del PSA ha ridotto il rischio di morte per cancro della prostata; gli uomini nel gruppo PSA hanno goduto di un rischio inferiore del 44% di morire della malattia rispetto agli uomini assegnati al gruppo di confronto. In tutto, 12 uomini hanno avuto bisogno di cure per prevenire un unico decesso da tumore della prostata. Forse perché il tasso di mortalità per cancro della prostata era basso in entrambi i gruppi (0,4%–0,9%), il dosaggio del PSA non ha migliorato il tasso di mortalità complessivo: gli uomini inclusi nel gruppo PSA non sono vissuti più a lungo degli uomini che non hanno fatto l'esame. Inoltre, lo studio Göteborg non ha fornito informazioni sugli effetti collaterali delle terapie o sulla qualità della vita. Nonostante ciò, i risultati di Göteborg rappresentano una solida conferma del fatto che il dosaggio del PSA riduce il rischio di morte per tumore della prostata. Tuttavia la sperimentazione Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening del 2009 non ha riscontrato benefici, e l'ERSPC del 2009 ha evidenziato un beneficio molto minore rispetto allo studio di Göteborg.

### Studi sotto esame

La tabella 1 confronta i tre studi clinici randomizzati concernenti il dosaggio del PSA nello screening per il cancro alla prostata. Come si può vedere, i risultati variano notevolmente: il PLCO non ha evidenziato benefici derivanti dall'esame; l'ERSPC ha osservato una diminuzione del 20% della mortalità per tumore della prostata (16% escludendo i partecipanti che figurano anche nel trial di Göteborg), ma con un costo di 48 uomini sovratrattati per ogni vita salvata; il trial di Göteborg ha evidenziato una riduzione del 44% della mortalità, con sovratrattamento di 12 soggetti per salvare una vita.

Quale studio è il migliore o, piuttosto, quale può essere di migliore orientamento per un uomo che deve decidere se fare o meno il dosaggio del PSA? Allo stato attuale delle conoscenze, purtroppo non è possibile dirlo. Tutti e tre sono trial responsabili, ben concepiti e di ampie dimensioni, pubblicati su riviste mediche di rilievo (PLCO ed ERSPC su "The New England Journal of Medicine", Göteborg sulla rivista britannica "Lancet Oncology"). Ma nessuno degli studi è perfetto e ognuno ha punti di forza e punti deboli.

Essendo un trial americano che ha reclutato uomini fino ai 74 anni di età e si è basato sulla consueta pratica americana che prevede il dosaggio del PSA con frequenza annuale, l'esplorazione rettale digitale (effettuata nei primi 4 anni di partecipazione) e un valore limite del PSA di 4,0 ng/mL, il PLCO si avvicina di più all'esperienza del nostro lettore tipico. Un punto debole del trial si rintraccia nel fatto che il 52% degli uomini nel gruppo di control-

lo ha scelto autonomamente di fare il dosaggio del PSA. Tuttavia, la differenza tra le percentuali di screening è tale che, se il ricorso all'esame avesse prodotto un beneficio, questo dovrebbe risultare evidente in uno studio di così vaste proporzioni.

L'ERSPC è lo studio più ampio dei tre, ma ha lo svantaggio di impiegare protocolli di ricerca lievemente diversi nei numerosi centri dislocati in sette paesi europei.

Il trial Göteborg è di dimensioni molto più piccole rispetto agli altri due, ma ha il duplice pregio di un follow-up più lungo e di partecipanti più giovani di quelli arruolati negli altri studi.

### Cosa fare?

Lo studio Göteborg fornisce le evidenze più solide a favore del dosaggio del PSA, ma va interpretato insieme al PLCO, che non ha riscontrato benefici, e all'ERSPC, che ha evidenziato un beneficio molto più modesto e un rischio molto più elevato di sovratrattamento.

Consideriamo le implicazioni dell'ERSPC, che ha prodotto risultati intermedi. La riduzione del 20%, evidenziata dallo studio, del rischio relativo di morte per tumore della prostata è sicuramente incoraggiante, ma poiché il rischio dell'americano medio di morire di cancro della prostata è solo del 3%, una riduzione del 20% porterebbe il suo rischio personale al 2,4%, con un beneficio assoluto dello 0,6% soltanto. Al tempo stesso, un uomo cui viene diagnosticato un tumore alla prostata grazie al dosaggio del PSA avrebbe una probabilità su 49 di essere sottoposto a terapie non necessarie.

Non c'è una risposta giusta. Discutete del dosaggio del PSA con il vostro medico e i vostri familiari. Se vi sembra opportuno fare il test, allora fatelo; altrimenti potete rinunciarci senza sensi di colpa o rimpianti. Ma ricordate che i soggetti che possono trarne il maggior beneficio sono quelli a più alto rischio, come gli afro-americani e gli uomini con un'importante storia familiare della malattia. Gli uomini più giovani e in condizioni di salute migliori (45–65 anni per i soggetti ad alto rischio, 50–65 per gli altri) hanno più probabilità di trarne beneficio rispetto agli soggetti più anziani; sfortunatamente sono anche quelli più interessati da disfunzione sessuale e altri effetti collaterali delle terapie. È poco probabile che ne traggano vantaggio gli ultra75enni e gli uomini di qualsiasi età, portatori di una malattia che limita la speranza di vita a 10 anni o meno.

Soprattutto tenetevi al corrente dei nuovi sviluppi. Gli studi PLCO, ERSPC e Göteborg proseguono, quindi possiamo attenderci degli aggiornamenti. Sono in corso anche lo studio americano PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial) e il britannico ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment). Inoltre i ricercatori stanno lavorando sodo per sviluppare metodi migliori per diagnosticare il tumore della prostata e distinguere i cattivi attori dagli attori con una partecina. Per il momento, l'unico aspetto su cui i fautori del PSA e gli scettici possono trovarsi d'accordo è la definizione che il Dott. Michael Barry di Harvard ha dato dello screening con il PSA: "una controversia che non accenna a estinguersi". ▢