

La Sorveglianza



Dott. Riccardo Valdagni

Direttore Radioterapia
Oncologica 1
Direttore Programma
Prostata
Responsabile Prostate
Cancer Unit
Fondazione IRCCS,
Istituto Nazionale
dei Tumori Milano



**Dott.ssa Cristina
Marengi**

Oncologo Medico
Programma Prostata
Fondazione IRCCS,
Istituto Nazionale
dei Tumori Milano



Il tumore della prostata è molto frequente nella popolazione maschile, sono circa 43 mila, infatti, gli uomini a cui è stata fatta diagnosi di questa malattia nel 2012 in Italia e questo numero è progressivamente e significativamente aumentato negli ultimi 20-30 anni in seguito all'introduzione del PSA. Il dato positivo è che la mortalità si è invece mantenuta stabile o addirittura si è ridotta ed è stata inferiore a 8000 casi nello stesso anno. L'introduzione del PSA ha, da un lato, favorito la diagnosi precoce di questa malattia, prima dell'insorgenza

di sintomi, ma parallelamente, per l'elevata frequenza e per la lenta evoluzione della gran parte dei tumori prostatici, si è determinato un significativo aumento del numero delle diagnosi. È stata, infatti, svelata una quota numericamente rilevante di piccoli focolai tumorali poco aggressivi che non si sarebbero altrimenti manifestati nell'arco della vita del paziente e non ne avrebbero causato la morte. Questo fenomeno, chiamato sovradiagnosi, è particolarmente evidente nei Paesi in cui lo screening è diffuso come nei Paesi nordeu-

ropei, negli Stati Uniti ma anche in Italia. Al contrario, nelle forme aggressive di tumore prostatico la diagnosi precoce attraverso il PSA può ragionevolmente aver contribuito alla riduzione della mortalità, perché permette di giungere alla diagnosi in una fase di malattia iniziale e più facilmente curabile. Il prezzo da pagare per la diagnosi di questi tumori poco o non aggressivi è però dato dal fatto che ancor oggi la maggior parte dei pazienti con tumori indolenti viene sottoposto ad un trattamento "inutile" e costretto a convivere con effetti

Attiva

Si stima che circa il 50% dei tumori prostatici oggi diagnosticati attraverso il test del PSA siano clinicamente insignificanti cioè non siano in grado di manifestarsi nell'arco della vita del paziente e non ne siano la causa di morte. La Sorveglianza Attiva vuole evitare di sottoporre questi soggetti con tumori di piccole dimensioni e non aggressivi a trattamenti radicali inutili e inappropriati e ai loro possibili effetti collaterali.



collaterali "ingiustificati".

I trattamenti curativi dei tumori prostatici localizzati, cioè confinati alla prostata, sono rappresentati dall'intervento chirurgico di prostatectomia radicale e dalla radioterapia (con fasci esterni o con brachiterapia in casi selezionati) e sono in grado di portare a guarigione gran parte di questi pazienti. Sebbene le nuove tecniche chirurgiche e l'avanzata tecnologia dei trattamenti radioterapici moderni ne abbiano ridotto la frequenza e la gravità, i possibili effetti collaterali come la disfunzione erettile,

l'incontinenza, il sanguinamento rettale ed urinario, possono compromettere in modo rilevante la qualità di vita. L'impatto clinico, emotivo e le ripercussioni sociali della diagnosi e delle terapie del tumore prostatico da una parte e il crescente numero di diagnosi di malattie potenzialmente indolenti dall'altra, pongono la comunità scientifica di fronte ad un dilemma sui reali vantaggi della diagnosi precoce. Dobbiamo mettere sui piatti della bilancia da una parte la riduzione della mortalità dei tumori aggressivi dimostrata dagli studi di screening e dall'altra il rischio di sovradignosi e sovratrattamento causata dall'eccesso di diagnosi di tumori indolenti. Soppesando questo rapporto benefici/rischi, la U.S. Preventive Task Force americana, una commissione indipendente di esperti in prevenzione e diverse Società internazionali di urologia si sono pronunciate contro lo screening della popolazione sana maschile (screening di massa). Non si sono mostrati invece contrari allo screening individualizzato, basato cioè sulla valutazione da parte all'urologo del rischio personale di sviluppare la malattia e sull'informazione e la discussione con la persona interessata dei pro e dei contro di sottoporsi ai test diagnostici (PSA ed eventualmente biopsia).

In questo complesso contesto, con il chiaro fine di tentare di ridurre il numero di trattamenti inutili, nasce la Sorveglianza Attiva. Questo atteggiamento osservazionale consiste in un attento monitoraggio della malattia attraverso il dosaggio del PSA, la visita e la ripetizione periodica delle biopsie prostatiche. L'obiettivo è evitare del tutto o ritardare i trattamenti inutili (e i

relativi effetti collaterali) delle forme indolenti e contemporaneamente identificare precocemente i tumori aggressivi che maggiormente possono avvantaggiarsi sia della diagnosi precoce che delle terapie curative.

La Sorveglianza Attiva, quindi, si differenzia dalla Vigile Attesa, riservata a soggetti molto anziani o affetti da gravi malattie. In questo secondo caso la terapia, solitamente ormonale, viene rinviata alla comparsa o all'imminenza dei sintomi, non ha obiettivi di guarigione ma si propone di preservare la qualità di vita attraverso il controllo dei sintomi e l'utilizzo di terapie a minima invasività (Tab. 1 a pag. 20).

La Sorveglianza Attiva si basa sul presupposto che la evoluzione clinica dei tumori a basso rischio di progressione è così lenta che, pur rinviando il trattamento al momento in cui si hanno i primi segni di una malattia a maggior rischio, è possibile mantenere elevate le probabilità di guarigione. Recenti studi di caratterizzazione genetica e molecolare sembrano suggerire che alcuni tumori prostatici, generalmente classificati dall'anatomopatologo come di Gleason Score 3, sono privi delle alterazioni tipiche dei tumori maligni, caratteristiche che si riscontrano invece nei tumori con Gleason Score superiore. Questi dati, insieme ad osservazioni epidemiologiche, hanno fatto ipotizzare che l'aggressività o l'indolenza dei tumori prostatici possa essere determinata fin dalla loro insorgenza e tenda a mantenersi nel tempo.

I pazienti che possono avvantaggiarsi oggi di un percorso di Sorveglianza Attiva, presentano delle caratteristiche ben precise, che identificano tumori di piccole dimensioni e di bassa aggressi-

La Sorveglianza Attiva consiste in un attento monitoraggio con il PSA, la visita e la ripetizione delle biopsie prostatiche

L'impatto psicologico della Sorveglianza Attiva

“Paradossale è la condizione umana. Esistere significa «poter scegliere»; (...). Ma ciò non costituisce la ricchezza, bensì la miseria dell'uomo. La sua libertà di scelta non rappresenta la sua grandezza, ma il suo permanente dramma.” (Aut-Aut, S. Kierkegaard, 1843)

“Il mio pensiero era quello di fare un intervento per togliere tutto e togliermi il pensiero. Però in quella riunione lì (*n.d.r. la visita multidisciplinare*) mi hanno detto che ecco non è detto che facendo un intervento uno deve togliersi il pensiero e che sono a posto; che devo fare comunque controlli e visite e gli esami e quelle cose lì e adesso sono in attesa di un suggerimento (...) sono disponibile a un suggerimento. Non è che c'è proprio il desiderio adesso di fare un intervento perché se ci sono delle altre vie per migliorare la situazione si seguono altre vie diciamo; però avere quel pensiero lì che c'è (*n.d.r. il tumore*), porca miseria, se si toglie è meglio no? Però degli amici che hanno tolto il tumore e girano con il pannolino e non hanno più rapporti sessuali hanno anche loro un'età superiore a 70 anni. Però ecco mettere sulla bilancia quella roba lì, insomma, c'è da pensarsi su ecco. (...) devo portare il PSA e confrontarlo e poi qui mi faranno degli esami e vediamo se è precoce, se è lento, se è fermo.”

Le parole di questo uomo, a cui nel 2007 veniva proposta la Sorveglianza Attiva in alternativa ai trattamenti radicali, descrivono in maniera esemplare il conflitto decisionale in cui si trovano molti pazienti. I bisogni sono contemporaneamente molteplici: stare tranquilli che il tumore “non vada in giro” e che non ci siano rischi per la sopravvivenza, evitare i possibili effetti delle terapie, continuare a lavorare o ad occuparsi dei nipotini o dei figli che hanno bisogno di aiuto, continuare a “sentirsi uomo”. Questi sono i più frequenti ma non gli unici.

È necessario fare una scelta. Mettere tutto su un'immaginaria bilancia e valutare come si distribuiscono i rischi e i benefici. Ma prendere una decisione significa essere pronti a rinunciare a qualcosa. Proprio in questo sta il paradosso descritto dalle parole del filosofo Kierkegaard citate sopra. La libertà dell'individuo è ciò che lo “condanna” a rinunciare a parte delle aspettative, dei desideri, delle necessità. Ma proprio in questa possibilità di scelta, e nella consapevolezza di poter scegliere, sta l'unicità dell'essere umano. Davanti alla malattia, la capacità di esercitare



questa libertà vacilla e la tendenza sarebbe quella di “mettersi nelle mani” altrui, quelle dei medici, degli specialisti; eppure, allo stesso tempo, rinunciare completamente a esercitare la propria possibilità di scelta non rappresenta la strada privilegiata per molti uomini.

Europa Uomo, nel “Libro Bianco” presentato lo scorso anno al Parlamento europeo, ha sottolineato che i pazienti debbano essere resi in grado di poter esercitare il loro diritto e la loro libertà di scelta, ovviamente a seguito di un'informazione adeguata, completa, e tempestiva. I pazienti e le loro famiglie entrano nello sconosciuto e labirintico territorio della malattia senza avere una mappa da seguire. Questo è un elemento che destabilizza, crea disorientamento, confusione, qualche volta ansia e senso di impotenza e persino rabbia. I medici, meglio ancora se parte di un gruppo multidisciplinare, rappresentano il “navigatore” a cui i pazienti hanno bisogno di affidarsi. Ancor di più quando tra le opzioni c'è una proposta inizialmente non intuitiva come la Sorveglianza Attiva. Una scelta condivisa tra medici e pazienti rappresenta il primo e cruciale fattore perché “convivere con il tumore” non rappresenti un carico emotivo per il paziente e i suoi cari. Molto si discute su quanto oneroso in termini psicologici possa essere “convivere con l'idea del tumore”. Diversi gruppi di ricerca, soprattutto quello dell'Erasmus Medical Center di Rotterdam e il Programma Prostata dell'Istituto dei Tumori di Milano, valutano in maniera sistematica la qualità di vita. I risultati sono incoraggianti: gli uomini che decidono di intraprendere la strada della sorveglianza riferiscono alti livelli di benessere emotivo, sociale e fisico. Da uno studio finlandese, è emerso che i livelli di salute generale dei pazienti in Sorveglianza Attiva è persino più alto di quello degli uomini della stessa età senza alcuna diagnosi di malattia. Lo stesso risultato è emerso dai dati sui pazienti arruolati dall'Istituto dei Tumori di Milano. Ovviamente questi dati vanno interpretati con cautela. È infatti vero che fanno riferimento a uomini che hanno scelto la Sorveglianza Attiva e i cui parametri cli-

nici già da diversi mesi mostrano che il tumore rientra tra quelli potenzialmente non aggressivi. Dopo lo shock della diagnosi, gli uomini in Sorveglianza Attiva hanno modo e tempo di realizzare, a volte contro iniziali aspettative catastrofiche, che sono “sorvegliati speciali” e che tutto sommato la loro vita quotidiana procede come prima. Durante le visite di controllo, qualche paziente riporta che all'avvicinarsi del momento in cui devono fare il test del PSA o la biopsia, aumenta la preoccupazione che “qualcosa possa essere cambiato” e che la malattia sia diventata più “cattiva”. Nonostante ciò, per molti uomini i controlli rimangono comunque la strada privilegiata rispetto ai trattamenti attivi.

È così per tutti? Tutti gli uomini che decidono per la Sorveglianza Attiva convivono bene con l'idea del tumore “che è ancora lì”? Sappiamo che non è così: una piccola percentuale di pazienti (dal 2% al 13% in studi diversi) decide a un certo punto di interrompere l'osservazione optando per un trattamento radicale benché non vi siano indicazioni cliniche che motivino questa scelta.

Come mai alcuni pazienti a un certo punto iniziano a preoccuparsi? Quali sono gli elementi distintivi che caratterizzano quegli uomini che riferiranno un basso livello di benessere? Un buon “navigatore” nel momento della scelta è fondamentale per la qualità di vita. Se i pazienti si sentono accompagnati nel decidere, se trovano congruenza tra le informazioni raccolte da medici diversi, se si prendono il tempo per ri-orientarsi dopo la diagnosi, è più probabile che a circa un anno di distanza dalla diagnosi siano in una condizione di stabilità emotiva. Anche la presenza di un partner e una buona rete sociale giocano a favore di un buon livello di salute generale. Ci sono fattori che hanno a che fare con la personalità del paziente, con le sue relazioni, con il rapporto con il medico, che possono “proteggere” il benessere psicofisico degli uomini in Sorveglianza Attiva. Certamente, abbiamo ancora bisogno di vedere se con il passare degli anni il quadro rimane lo stesso. Grazie alla preziosa collaborazione dei pazienti che si rendono disponibili a rispondere a domande sulla qualità di vita saremo in grado di continuare a monitorare l'impatto psicologico della Sorveglianza Attiva.

Qual è l'utilità di avere informazioni di questo genere? I pazienti dovrebbero presentare certi “requisiti” psicologici per poter accedere ai protocolli di Sorveglianza Attiva? La risposta è semplice ed è “no!”. Queste informazioni possono essere tenute presenti dai clinici come elementi da discutere con il paziente. Un uomo è vedovo e i figli non sono d'accordo sulla scelta della Sorveglianza Attiva? Come vive il paziente questa discrepanza di idee? Quanto è importante per lui il “giudizio” dei figli, per esempio? Le situazioni sono tante e diverse tra loro. Ci sono uomini che sono stati ansiosi per tutta la loro vita e che conti-

nueranno a esserlo sia che scelgano la Sorveglianza Attiva sia che decidano per la prostatectomia radicale o la radioterapia. Uomini molti ansiosi preferiscono avere a che fare con la propria ansia ma godere dei vantaggi della Sorveglianza Attiva. Uomini per nulla ansiosi decidono per un trattamento radicale per proteggere i propri cari dall'ansia. In casi di opinioni divergenti in famiglia verso la Sorveglianza Attiva è importante parlare apertamente delle proprie ragioni con i propri cari e della motivazione che sta alla base delle scelte. Se esistono dubbi è possibile far riferimento ai medici e al materiale informativo fornito da questi per chiarirsi le idee. Inoltre, se insieme alla diagnosi del tumore della prostata si stanno affrontando altre problematiche (altre malattie, qualcuno dei propri cari in difficoltà, problemi economici o professionali) può essere particolarmente indicato richiedere un supporto per far fronte alle varie sfide che la vita sta ponendo.

Formulare una richiesta di aiuto di supporto psicologico, anche breve e laddove necessario, può sostenere la capacità di trovare un nuovo equilibrio nonostante la malattia. Addirittura, “grazie” alla malattia, dal momento che per molti uomini l'incontro con il tumore ha portato ad allargare lo sguardo su emozioni, persone ed esperienze che prima non comparivano all'orizzonte. Così si esprime uno degli uomini che hanno aderito al protocollo PRIAS: “Mi accorgo di colpo di aver vissuto molte esperienze della mia vita sforzandomi di “togliermi il pensiero”, sin da piccolo ho sempre desiderato che la scuola, il servizio di leva, la presentazione al cliente e tanti altri piccoli o grandi impegni, finissero. Così ho lasciato scorrere la vita, senza sentirme il sapore, sino ad oggi. Così ho lasciato depereire molti affetti, le gioie intense che mi hanno regalato alcune compagne. (...) Poi un giorno ho scoperto di avere una malattia che non finisce, al massimo permette di darti la sensazione di toglierti il pensiero. (...) Non mi ritengo psicologicamente forte ma posso migliorare, la vita mi regala oggi questa possibilità e sta a me coglierla nel miglior modo possibile”. In alcuni casi, la Sorveglianza Attiva può in particolare essere il terreno adatto per un cambiamento di visione rispetto a sé: i vantaggi in termini di benessere fisico rispetto ai possibili effetti delle terapie radicali, la situazione di sicurezza per la sopravvivenza data dallo stretto monitoraggio lasciano aperto uno spazio per una sorta di ristrutturazione e manutenzione di sé e per una (ri)scoperta delle proprie priorità in termini di qualità di vita e benessere.

La bibliografia è disponibile su richiesta.

Dott.ssa Lara Bellardita

Psicologa, Psicoterapeuta,

Dottore di Ricerca in Psicologia Clinica

“Programma Prostata”

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

vità biologica. I criteri utilizzati per la loro selezione hanno alcune differenze minori nei protocolli seguiti dai vari centri nel mondo (Tab. 2 a pag. 21). E questo perché l'identikit che abbiamo dei tumori indolenti o aggressivi necessita di informazioni integrate. Se sapessimo distinguerli con la massima precisione non avremmo nemmeno bisogno della Sorveglianza Attiva: potremmo evitare anche i controlli nelle forme indolenti dedicando attenzione solo alle forme aggressive. Oggi, invece, alcuni pazienti che entrano in sorveglianza devono poi essere trattati; viceversa, alcuni pazienti che attualmente vengono esclusi dalla sorveglianza potrebbero essere portatori di tumori non evolutivi.

Lo studio internazionale PRIAS (Prostate cancer Research International Active Surveillance) è il più grande studio di Sorveglianza Attiva esistente al mondo; ha finora incluso oltre 4000 pazienti, 500 circa dei quali sono stati reclutati dai centri italiani che partecipano al progetto SIUrO-PRIAS-Ita (descritto a pag. 21). Questo progetto è patrocinato dalla Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUrO) ed è coordinato dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. PRIAS permette l'inclusione di pazienti con adenocarcinoma della prostata con Gleason Pattern Score (GPS) massimo 3+3, non più di 2 campioni positivi alla biopsia prostatica, PSA inferiore a 10 ng/ml, densità del PSA (rapporto tra PSA e volume della prostata) inferiore a 0.2 ng/ml/cc. Altri protocolli, come quello promosso dalla Johns Hopkins University di Baltimora, adottano criteri un po' più restrittivi, richiedendo che l'estensione del tumore all'interno

dei singoli campioni positivi risulti inferiore al 50% della lunghezza del campione e che la densità di PSA sia inferiore a 0.15 ng/ml/cc. Altri ancora utilizzano criteri più ampi, come il gruppo canadese, ammettendo per esempio un numero di campioni positivi superiore a 2. Alcuni centri e lo stesso protocollo PRIAS, permettono anche l'inclusione di pazienti con piccoli tumori di GPS 3+4, se di età superiore ai 70 anni, dai quali ci si attende un andamento comunque indolente. Le differenze tra i protocolli non riguardano solo i criteri di selezione dei candidati ma anche la frequenza con cui vengono ripetute



le biopsie prostatiche durante il periodo di monitoraggio e alcuni criteri secondari di interruzione della sorveglianza e di avvio al trattamento. I controlli servono ad identificare precocemente eventuali segni di maggiore aggressività, non evidenti al momento della diagnosi o insorti nell'arco del tempo, permettendo al paziente di ricevere un trattamento curativo. Oltre al dosaggio del PSA e alla visita, il monitoraggio prevede la rivalutazione periodica delle caratteristiche istologiche della malattia attraverso la biopsia prostatica. La

prima re-biopsia viene programmata entro 12 mesi da quella diagnostica, le successive vengono ripetute ad un intervallo variabile tra 1 e 4 anni secondo i protocolli (dopo il primo anno: ogni 3 anni secondo PRIAS). Biopsie fuori programma vengono suggerite in PRIAS dall'andamento del PSA nel tempo, che viene misurato attraverso il tempo di raddoppiamento del valore (PSA doubling time o PSA-DT). Sebbene i dati di letteratura non siano univoci, PRIAS e altri protocolli utilizzano il PSA-DT come elemento di sospetto, come guida cioè verso ulteriori accertamenti e come criterio per considerare l'interruzione della Sorveglianza Attiva quando questo è inferiore a 3 anni.

Nella pratica quotidiana l'interruzione della sorveglianza e l'avvio ad un trattamento avviene più spesso a seguito della biopsia. Questa, infatti, permette di verificare periodicamente il numero di campioni positivi e il Gleason Pattern Score (GPS), cioè quel punteggio che indica l'aggressività del tumore e che l'anatomopatologo determina osservandone direttamente al microscopio i frammenti ottenuti dalla biopsia. La riclassificazione di malattia alla re-biopsia, cioè il riscontro di parametri al di fuori dei criteri della sorveglianza, è la causa più frequente di avvio a trattamento ed interessa circa un terzo dei pazienti. Si verifica sia per l'aumento del numero di campioni positivi che per l'incremento di GPS, che per lo più avviene verso un GPS 3+4. I cambiamenti di classe di rischio si verificano più frequentemente nel primo e nel secondo anno; in questo caso non sono considerati un'evoluzione del tumore verso una maggiore

Il Protocollo SIUrO-PRIAS

L carcinoma della prostata è una malattia che può avere caratteristiche cliniche molto variegata. Esistono tumori aggressivi sotto il profilo biologico, che vengono definiti ad “alto rischio”, che sono in grado, se non trattati, di alterare la qualità della vita dei pazienti o addirittura metterla a repentaglio. Per fortuna, però, queste neoplasie non sono la maggioranza e oltre il 70% delle neoplasie prostatiche è a rischio intermedio, basso o addirittura molto basso.

I tumori a rischio basso e molto basso (quelli piccoli, con un basso punteggio di Gleason e un PSA inferiore a 10) possono avere un andamento lentissimo, indolente, e potrebbero non raggiungere mai il cosiddetto “orizzonte clinico”, vale a dire creare problemi di salute e tanto meno causare la morte del paziente. Nell’ultimo decennio ci si è posti il problema se un trattamento “aggressivo” immediato in questi casi (sia esso chirurgico, radioterapico o brachiterapico) sia sempre necessario e non possa invece essere considerato un sovratrattamento, un trattamento non necessario, per lo meno in quel momento.

Per questo sono nati i protocolli di Sorveglianza Attiva in cui, con modalità sostanzialmente simili, questi pazienti vengono tenuti sotto stretta osservazione per cogliere per tempo qualunque cambiamento significativo che possa far pensare a un comportamento meno indolente e più aggressivo del tumore, ricorrendo quindi a strategie terapeutiche alternative.

L’obiettivo non è, dunque, evitare un trattamento, ma riservarlo a quei pazienti che ne abbiano realmente bisogno e solo quando questa necessità diventi evidente. I dati oggi disponibili ci dicono che circa il 60-70% dei pazienti in sorveglianza non avrà bisogno di un trattamento per tutto il corso della vita e morirà quindi per altre cause, “con” il proprio tumore e non a causa dello stesso. Gli stessi dati raccontano che anche i pazienti avviati a un trattamento attivo dopo un tempo più o meno lungo di osservazione, non muoiono comunque a causa del loro tumore.

In Europa il più numeroso e strutturato protocollo di Sorveglianza Attiva è PRIAS (Prostate cancer International Active Surveillance) coordinato dal gruppo di Rotterdam, che ad oggi ha arruolato più di 4000 pazienti. Alla fine del 2009 la SIUrO (Società Italiana di Urologia Oncologica) ha deciso di promuovere anche in Italia questo approccio terapeutico ai tumori prostatici a rischio molto basso, aderendo, come società scientifica, al protocollo PRIAS internazionale e coordinando i centri italiani che volessero partecipare al progetto.

È nato così il protocollo SIUrO-PRIAS-Ita, coordinato dal Dott. Riccardo Valdagni (Direttore del Programma Prostata e Direttore Radioterapia Oncologica 1 dell’Istituto Tumori di Milano) e dal Dott. Giario Conti (Presidente SIUrO e Pri-



mario Urologo dell’Ospedale S. Anna di Como). I primi pazienti sono stati registrati sin dall’inizio del 2010 e ad oggi sono quasi 500, nei diversi centri partecipanti (Fig. 1).

I dati sono in linea con quelli della letteratura di maggior livello, sia per quanto riguarda la percentuale, molto elevata, di pazienti che restano in osservazione, sia per quanto riguarda l’andamento della malattia nei pazienti che invece escono dal protocollo e vengono sottoposti a un trattamento attivo. Uno dei dati, a mio avviso di maggior rilievo, peraltro già noto, e che si conferma anche all’interno del gruppo dei pazienti italiani, è quello relativo all’ansia che in questi pazienti non solo non tende a crescere sino a raggiungere livelli inaccettabili ma, al contrario, può addirittura diminuire dopo la diagnosi e l’inizio del trattamento osservazionale.

La Sorveglianza Attiva prevede un’importante modificazione culturale sia da parte dei medici sia da parte dei pazienti poiché mette in discussione alcune affermazioni di principio fino a pochi decenni fa ritenute immutabili. L’approccio multidisciplinare senza dubbio favorisce questa apertura mentale e rende più agevole trasmettere ai pazienti le informazioni essenziali per poter comprendere e accettare attivamente questa proposta terapeutica. La disponibilità dei pazienti è reale e oggi l’Italia è al secondo posto, dopo l’Olanda, per numero di pazienti che vengono avviati verso una strategia osservazionale.

malignità quanto il risultato di una maggior accuratezza conosciuta causata dalla ripetizione della biopsia. Per quanto la biopsia possa essere ben eseguita ed adeguata nel numero di campioni ottenuti, presenta, infatti, dei limiti. Focolai di tumore a maggiore aggressività possono, infatti, sfuggire inizialmente al campionamento biotico perché molto piccoli o perché localizzati in porzioni di prostata difficilmente raggiungibili. Una quota minore di pazienti, compresa tra il 2 e il 13% a seconda degli studi, abbandona la sorveglianza per "ansia". Questa differenza in percentuali riflette anche una differente definizione del termine "ansia" da parte dei vari gruppi di ricerca. Se la indichiamo in modo più specifico, come la difficoltà a convivere con la diagnosi di una malattia maligna e la paura di un peggioramento della malattia, l'ansia è meno frequente di quanto ci si aspetti. Nello studio sulla Qualità di Vita dei pazienti seguiti in Sorveglianza Attiva presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, l'ansia è causa di uscita dalla sorveglianza solo nel 2% dei casi.

L'esperienza maturata in questi anni e i dati finora raccolti, ci rivelano che per garantire una buona qualità di vita è molto importante la modalità d'informazione che riceve il paziente sia sulla sorveglianza sia sui differenti approcci curativi alla malattia ma anche il contesto multidisciplinare in cui le informazioni vengono condivise tra differenti specialisti, il paziente, i familiari.

La Sorveglianza Attiva, infatti, è proposta come alternativa ai trattamenti radicali standard (prostatectomia e radioterapia), favorendo la decisione finale del paziente sul proprio percorso terapeutico. Se, da un lato, questo rende il paziente protagonista e soggetto delle cure, dall'altro lo pone di fronte ad un conflitto decisionale che può metterlo in difficoltà. Abbiamo no-

Lo studio internazionale PRIAS ha finora incluso oltre 4000 pazienti, 500 circa dei quali sono stati reclutati dai centri italiani

tato che quando il paziente viene valutato in modo multidisciplinare e riceve tutte le informazioni sulle diverse opzioni di cura da più specialisti (solitamente chirurgo e radioterapista), sceglie un percorso di Sorveglianza Attiva più spesso di quando incontra un unico specialista, che sia il chirurgo urologo o l'oncologo radioterapista.

Da qualche anno la Sorveglianza Attiva è inclusa nelle principali linee guida internazionali, come quelle americane NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ed europee EAU (European Association of Urology). Secondo le linee guida, può essere proposta insieme ai trattamenti radicali come un'alternativa a pari merito per al-

cuni pazienti o può rappresentare la proposta ottimale, preferibile ai trattamenti attivi per altri, in base all'attesa di vita stimata sull'età e sulla presenza di altre malattie.

Le prime esperienze di sorveglianza sono iniziate circa 15 anni fa a Toronto in Canada ed i primi pazienti italiani hanno iniziato la sorveglianza nel marzo 2005 all'interno del protocollo SA-INT dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Lo studio canadese ci mostra che la mortalità specifica per tumore della prostata è inferiore al 3% a 10 anni (tutti gli altri studi internazionali sono più restrittivi e quindi è lecito attendersi una sopravvivenza molto vicina al 100%) e che in questa fascia di popolazione la mortalità per altre cause (per esempio cardiologiche, ecc.) risulta essere 9 volte maggiore di quella per il tumore.

Anche alla luce di questi dati, la Sorveglianza Attiva sta acquisendo sempre maggior consenso e diffusione, nonostante persistano alcune resistenze, talvolta ideologiche e specialistiche, all'interno della comunità uro-oncologica. È interessante notare che parte della forza propulsiva alla diffusione della Sorveglianza Attiva è attualmen-

Tab. 1. Principali differenze tra Sorveglianza Attiva e Vigile Attesa

	Sorveglianza Attiva	Vigile Attesa
Obiettivo	Individualizzare la terapia in base all'aggressività della malattia	Minimizzare gli effetti collaterali, preservare la qualità di vita
Caratteristiche dei pazienti	Candidati a terapie radicali	Attesa di vita < 5-10 anni
Strumenti di monitoraggio	PSA, visita, biopsia	PSA, visita
Indicazioni al trattamento	Riclassificazione di malattia alla biopsia. Tempo di raddoppiamento del PSA	Paziente sintomatico
Tempistica del trattamento	Precoce	Dilazionato
Obiettivo del trattamento	Curativo	Palliativo

Tab. 2. Casistiche di Sorveglianza Attiva

Istituzione e anno di pubblicazione dei dati	Pazienti inclusi	GPS	N° campioni positivi	Interessamento del singolo campione	PSA density	Pazienti rimasti in sorveglianza
University of California-San Francisco - 2008	321	≤ 3+3	< 33%	≤ 50%	/	67% a 5 anni
Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre - New York e altri - 2009	262	≤ 3+3	≤ 3	≤ 50%	/	75% a 5 anni
University of Miami - 2010	230	≤ 3+3	≤ 2	≤ 20%	/	85.7% a 5 anni
University of Toronto - 2010	450	≤ 3+3 (3+4 se > 70 anni)	/	/	/	72% a 5 anni 62% a 10 anni
John Hopkins University - 2011	769	≤ 3+3	≤ 2	≤ 50%	≤ 0.15 ng/ml/cc	59% a 5 anni
PRIAS - 2013	2454	≤ 3+3 (3+4 se > 70 anni)	≤ 2	/	≤ 0.2 ng/ml/cc	68% a 4 anni
University of Gotemborg - 2013	439	≤ 3+3	≤ 2	/	/	61.5% a 5 anni
Royal Marsden Hospital - 2013	471	≤ 3+3 (3+4 se > 65 anni)	≤ 50%	/	/	70% a 5 anni
University of Copenhagen - 2013	167	≤ 3+3	≤ 3	/	/	60% a 5 anni
SIUrO PRIAS Italia - 2014	480	≤ 3+3 (3+4 se > 70 anni)	≤ 2	/	PRIAS: ≤ 0.2	74% a 24 mesi
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano - 2013	454 tot 287 PRIAS 187 SA-INT	PRIAS: ≤ 3+3 (3+4 se > 70 anni) SA-INT: ≤ 3+3	PRIAS: ≤ 2 SA-INT: ≤ 25%	/ SA-INT: ≤ 50%	PRIAS: ≤ 0.2 SA-INT: /	PRIAS: 56% a 4 anni SA-INT: 48% a 4 anni

te originata proprio dalla richiesta dei pazienti, sempre più informati sull'argomento e motivati a preservare la propria qualità di vita.

La ricerca clinica sta cercando di far tesoro dell'esperienza finora maturata nei Centri che si dedicano con particolare interesse alla Sorveglianza, cercando di migliorare le capacità di discriminazione delle malattie indolenti da quelle evolutive e di raffinare gli strumenti di monitoraggio rendendoli più precisi e meno invasivi. Dati promettenti a tal riguardo sono stati pubblicati sull'utilizzo della risonanza magnetica multiparametrica, che sembra in grado di identificare con buona precisione i tumori potenzialmente aggressivi. Se i risultati verranno confermati e saranno riproducibili nelle realtà locali, la risonanza magnetica potrebbe migliorare la selezione dei pazienti, limitare il ricorso a biopsie ripetute e permettere di mirare le biopsie sulle lesioni aggressive sospette o direttamente in corso di risonanza o attraverso immagini miste "risonanza-ecografia". Un altro interessante campo d'in-

dagine si rivolge ai biomarcatori, sostanze di varia natura dosabili nel sangue o nelle urine che potrebbero correlarsi con l'aggressività del tumore. Anche al nostro "Programma Prostata" stiamo da anni procedendo alla raccolta di sangue e urine di pazienti inclusi in Sorveglianza Attiva e sono in corso progetti di ricerca per testare varie molecole che potrebbero funzionare da biomarcatori di aggressività. Nella prospettiva di migliorare progressivamente in Sorveglianza la qualità delle informazioni, della selezione dei pazienti e delle procedure per identificare i tumori non aggressivi, è pertanto fondamentale la partecipazione dei pazienti ai progetti di ricerca, la collaborazione fra gli Istituti che promuovono la Sorveglianza Attiva e la condivisione nella letteratura internazionale dei risultati. A questo proposito, il 2° congresso mondiale di Sorveglianza Attiva, svoltosi ad Amsterdam nel mese di febbraio 2014 e organizzato dalla European School of Oncology, ha tenuto a battesimo un programma di collaborazione fra 14 Centri internazionali, tra cui

l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, finalizzato alla creazione di un unico database mondiale per condividere e analizzare le informazioni cliniche e biomolecolari dei pazienti. Il secondo obiettivo del progetto è quello di definire e uniformare le future linee-guida di comportamento sulla Sorveglianza Attiva, arrivando quindi ad un consenso internazionale sulla selezione e sulla gestione dei pazienti con tumori prostatici a basso rischio. In questo scenario ci aspettiamo che la condivisione a livello internazionale delle attività cliniche e di ricerca sulla Sorveglianza Attiva sarà in grado di apportare grandi benefici sia al singolo individuo sia alla comunità uro-oncologica, fornendo indirettamente, da un osservatorio privilegiato qual è la Sorveglianza Attiva, informazioni importanti per chiarire la storia naturale dei tumori indolenti e per svelare i meccanismi biologici e molecolari che ne determinano il comportamento biologico. ■

La bibliografia è disponibile su richiesta.