

29. Maggio

Cancer trials move goal posts: gli studi sul cancro spostano i pali della porta

Vorrei solo capire a che gioco stiamo barando.

Su Repubblica di qualche giorno fa riportava

Perché gli uomini adesso preferiscono non essere operati alla prostata (e hanno ragione)

Elvira Nasalli riprendeva un articolo del *New York Times* di **Paola Span** che raccontava la storia di **Joe Loree**, 68 anni, che si ritrova con un **PSA elevato** (*indicatore di possibile tumore alla prostata ma anche di altre probabili condizioni*) - e si rifiutava di sottoporsi agli stessi trattamenti aggressivi i cui effetti aveva visto su amici e sul fratello decidendo di optare per la strada della vigilanza controllata. [In allegato ho ripreso l'articolo originale](#)

Le conclusioni erano che per la gestione di neoplasie prostatiche *indolenti, piccoli e poco aggressive* la strada migliore è la *sorveglianza attiva*. Fino a dieci anni fa gli uomini preferivano farsi operare comunque, accettando gli effetti collaterali. Ma ora capiscono che è meglio non intervenire, se non con i controlli periodici la *"vigile attesa"*

Formulare una diagnosi precisa prima di qualsiasi trattamento è uno dei momenti fondamentali della medicina. Grazie agli attuali mezzi tecnici a disposizione, questa diagnosi consiste spesso nel "vedere" direttamente il processo patologico: le fibre ottiche consentono di descrivere un'ulcera gastrica o una poliposi intestinale a cominciare dal suo esordio.

Si possono osservare **calcoli biliari**, **un'ernia iatale**, o il **restringimento della carotide** o di **tratti delle coronarie** e decidere il trattamento ottimale.

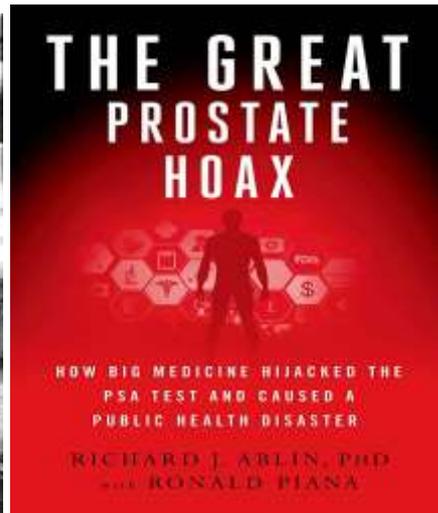
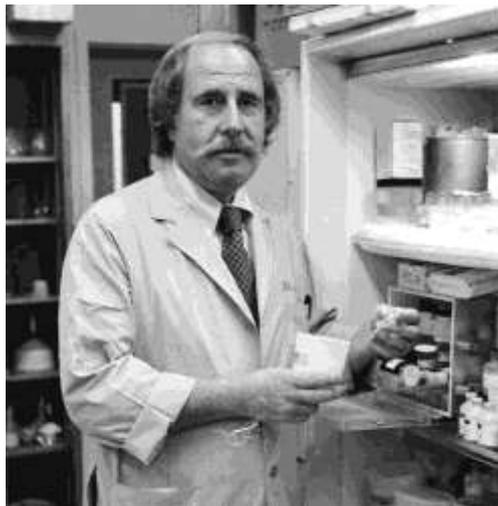
Ma cosa fare se ci si imbatte in anomalie dovunque si guarda?

È questo, molte volte, il caso del paziente anziano. Si può ancora considerare l'ernia iatale una patologia se è presente nei tre quarti delle donne di 80 anni?

L'esempio più recente dei danni provocati dall'accanimento diagnostico, dagli esami eccessivi è appunto dato dal dosaggio **dell'antigene prostatico specifico (PSA)** nel depistage del cancro prostatico.

La sistematica applicazione di questo esame ha fatto emergere una epidemia sommersa di questa proto-malattia in persone anziane che altrimenti avrebbero vissuto felici senza sapere di esserne affetti. Tuttavia la quadruplicazione degli interventi radicali su questi pazienti non ha arrecato alcun beneficio dimostrabile.

"The great prostate hoax" (Il grande imbroglio della prostata) è un libro recentemente edito negli Stati Uniti da Macmillan, scritto da **Richard J. Ablin** che negli anni '70 condusse le ricerche che portarono alla scoperta del PSA (antigene prostatico specifico) afferma che di fatto il **PSA rischia di fornire indicazioni errate nell'80% dei casi.**



Dopo aver chiesto scusa ai pazienti per aver contribuito a farli inutilmente precipitare nel limbo della “vigile attesa” lo scopritore del PSA ricostruisce, a partire dai verbali delle sedute dell’FDA, il clima che portò all’approvazione del PSA.

Emerge il racconto di una situazione incandescente “da arena sportiva” con tanto di lobby rumoreggianti e roboanti proclami del tipo “ogni pochi minuti un uomo muore di tumore alla prostata”. La “beatificazione” del PSA avvenne sull’onda dell’emozione, un’onda che produsse utili per le varie company pari a diversi milioni di dollari. Il sospetto di interessi di tipo non prettamente umanitario è lecito.

Adesso sembra che ci risiamo

In particolare sono rimasto basito dopo aver letto il report del team del *Department of Radiation Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston*.



Florez MA et al

Incidence of Primary End Point Changes Among Active Cancer Phase 3 Randomized Clinical Trials.

JAMA Netw Open. 2023 May 1;6(5):e2313819..

Che affronta il problema di come rubricare il tasso di variazioni dell'endpoint primario (PEP) tra gli studi clinici randomizzati di fase 3 sul cancro attivi e attualmente in corso.

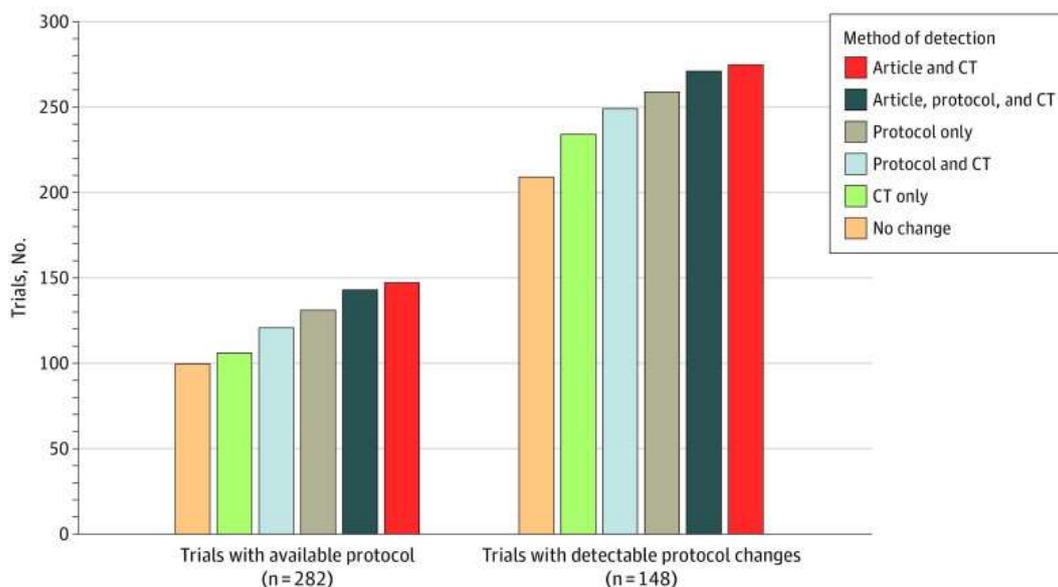
Le modifiche dell'end point primario (PEP) a uno studio clinico attivo sollevano interrogativi sulla qualità dello studio e sul rischio di errori nella segnalazione degli esiti. Non è noto in che modo la frequenza e la trasparenza delle modifiche riportate dipendano dal metodo di segnalazione e se le modifiche alla **PEP** siano associate alla positività della sperimentazione (ovvero, la sperimentazione abbia raggiunto la soglia statistica prespecificata per la positività alla PEP).

I ricercatori del *Anderson Cancer Center dell'Università del Texas e altre istituzioni* hanno individuato modifiche di progettazione significative mentre gli studi erano in corso.

Sono stati esaminati i dati disponibili da [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), dove gli sponsor della sperimentazione pubblicano dettagli su di essi, nonché nei documenti di protocollo disponibili e pubblicazioni che riportano gli studi.

In questo studio trasversale di **755 studi** clinici randomizzati di fase 3 sul cancro, i cambiamenti PEP dopo l'inizio dello studio sono stati identificati nel **19% degli studi**.

Un totale del **70%** delle prove non ha avuto cambiamenti PEP riportati in un articolo pubblicato.



Questa pratica di “spostare i pali della porta” ha sollevato la preoccupazione (sospetto) che i ricercatori rielaborino gli endpoint per gettare i risultati della sperimentazione in una luce più positiva.

Alcune considerazioni

Questi risultati evidenziano la necessità di una *maggior trasparenza* nella segnalazione delle modifiche all'interno dei protocolli di sperimentazione e all'interno dell'articolo.

Affidarsi agli autori per autosegnalare i cambiamenti PEP negli articoli pubblicati può essere insufficiente. Mentre gli sforzi precedenti hanno comportato un aumento dei requisiti per i trialisti per fornire protocolli come materiali supplementari per i risultati degli studi pubblicati, i dati

suggeriscono che le attuali linee guida potrebbero **non essere ottimali** per rilevare i cambiamenti chiave nella progettazione degli studi e negli endpoint.

La divulgazione di cambiamenti sostanziali nelle **PEP**, specialmente dopo l'inizio del processo, dovrebbe essere richiesta, poiché la comprensione del contesto e delle motivazioni per la scelta (o l'alterazione) della **PEP** è fondamentale per l'interpretazione e la validità del processo.

Questo imperativo è sottolineato dalla scoperta che i cambiamenti **PEP** sembravano essere associati in modo indipendente alla positività del processo. I nostri risultati suggeriscono che i trialisti e le riviste dovrebbero prendere in considerazione o richiedere la pubblicazione di routine dei protocolli con una registrazione storica delle modifiche del protocollo oltre a imporre la divulgazione del manoscritto di eventuali modifiche **PEP** avvenute dopo l'inizio della sperimentazione.

Questi cambiamenti aumenterebbero probabilmente la trasparenza, la validità e l'interpretazione dei risultati degli studi riportati.

Allegato

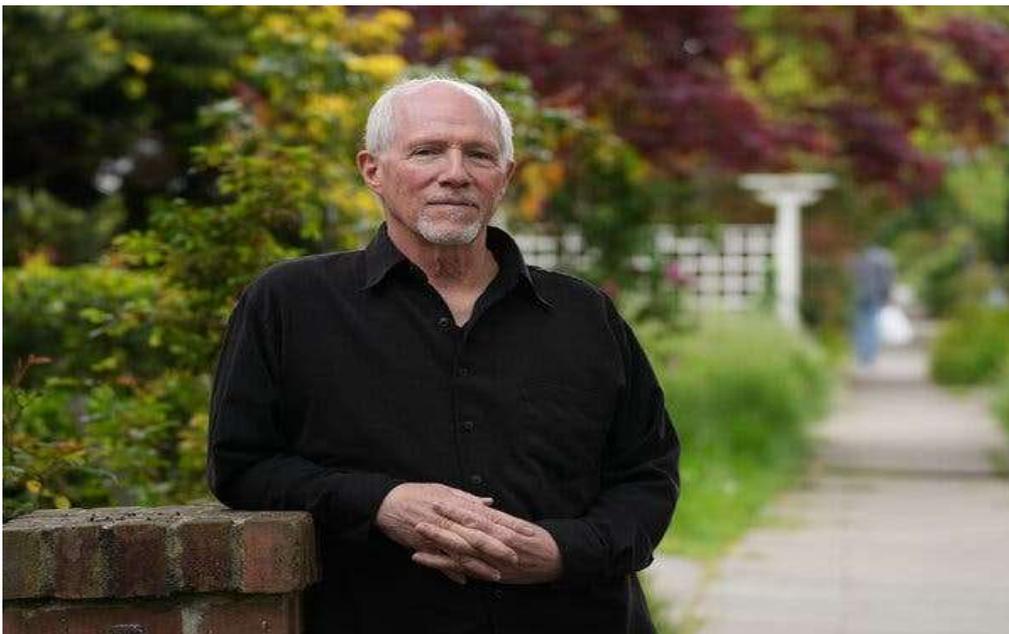
The New York Times

La storia di Joe Loree e della sua prostata

Di Paola Span

L'estate scorsa, Joe Loree ha fissato un appuntamento per vedere il suo urologo. Di tanto in tanto aveva notato del sangue nelle sue urine e voleva farlo controllare. Il suo medico ha ordinato un test dell'antigene prostatico specifico, o PSA, per misurare una proteina nel sangue che potrebbe indicare il cancro alla prostata o una serie di condizioni più benigne.

"È tornato in qualche modo elevato", ha detto il signor Loree, 68 anni, un designer didattico che vive a Berkeley, in California. Una biopsia ha trovato alcune cellule tumorali, "una quantità minuscola", ha ricordato.



Il signor Loree era a rischio molto basso, ma a nessuno piace sentire la parola c. "*È inquietante pensare che ci sia un cancro che cresce dentro di me*", ha detto.

Ma poiché a suo fratello e a un amico era stato diagnosticato un cancro alla prostata ed erano stati sottoposti a un trattamento aggressivo che preferiva evitare, il signor Loree si sentiva a suo agio con un approccio più conservativo chiamato sorveglianza attiva.

In genere significa valutazioni periodiche del PSA e biopsie, spesso con risonanza magnetica e altri test, per osservare i segni che il cancro potrebbe progredire. Il suo no, quindi ora può sottoporsi ai test del PSA ogni sei mesi anziché ogni tre.

La ricerca mostra che una percentuale crescente di uomini con cancro alla prostata a basso rischio sta optando per la sorveglianza attiva, come ora raccomandano le linee guida.

La diagnosi portava direttamente a un trattamento aggressivo. Fino al 2010, circa il 90% degli uomini con carcinoma prostatico a basso rischio è stato sottoposto a intervento chirurgico immediato per rimuovere la ghiandola prostatica (una prostatectomia) o ha ricevuto radioterapia, a volte con terapia ormonale.

Ma tra il 2014 e il 2021, la percentuale di uomini a basso rischio di cancro che hanno scelto la sorveglianza Attiva è salita a quasi il 60% da circa il 27%, secondo uno studio che utilizza i dati del registro nazionale dell'*American Urological Association*.

"Sicuramente progressi, ma non è ancora dove dobbiamo essere", ha affermato il dottor **Matthew Cooperberg**, oncologo urologico presso l'Università della California, San Francisco, e autore principale dello studio.

Cambiare pratica medica richiede spesso un tempo frustrantemente lungo. Nello studio, il 40% degli uomini con cancro alla prostata a basso rischio aveva ancora un trattamento invasivo. E gli approcci variano enormemente tra le pratiche di urologia.

La percentuale di uomini sotto sorveglianza attiva "va dallo 0 al 100 per cento, a seconda di quale urologo ti capita di vedere", ha detto il dottor Cooperberg. «Il che è ridicolo.»

Gli ultimi risultati di un ampio studio britannico, recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, forniscono un ulteriore supporto alla sorveglianza. I ricercatori hanno seguito più di **1.600 uomini** con carcinoma prostatico localizzato che, dal 1999 al 2009, hanno ricevuto quello che chiamavano monitoraggio attivo, una prostatectomia o radiazioni con terapia ormonale.

Nel corso di un follow-up eccezionalmente lungo, in media di 15 anni, meno del 3% degli uomini, la cui età media alla diagnosi era di 62 anni, era morto di cancro alla prostata. Le differenze tra i tre gruppi di trattamento non erano statisticamente significative.

Sebbene il cancro nel gruppo di sorveglianza avesse maggiori probabilità di metastatizzare, non ha portato a una mortalità più elevata. "Il beneficio del trattamento in questa popolazione non è evidente", ha affermato il dottor **Oliver Sartor**, un oncologo della Mayo Clinic specializzato nel cancro alla prostata e che ha scritto un editoriale che accompagna lo studio. "*Non aiuta le persone a vivere più a lungo*", ha detto il dottor Sartor del trattamento, probabilmente a causa di quella che è nota come mortalità in competizione, la probabilità di morire prima per qualcos'altro.

Gli uomini le cui letture del PSA e altri risultati dei test indicano tumori ad alto rischio, o che hanno storie familiari di decessi per cancro alla prostata, rientrano in una categoria diversa, avvertono gli esperti.

"Lo scopo dello screening è trovare i tumori aggressivi - una piccola minoranza, ma uccidono più uomini di qualsiasi altro cancro tranne il cancro ai polmoni", ha detto il dottor Cooperberg.

Ma la maggior parte del cancro alla prostata cresce così lentamente, se cresce del tutto, che è probabile che altre malattie si rivelino letali per prime, specialmente tra gli uomini più anziani. Durante lo studio britannico, un uomo su cinque è morto per altre cause, principalmente malattie cardiovascolari o respiratorie e altri tipi di cancro.

Ecco perché le linee guida della **US Preventive Services Task force de dell' American College of Phisicians** della sconsigliano lo screening di routine del cancro alla prostata per gli uomini sopra i 69 o 70 anni o per gli uomini che hanno un'aspettativa di vita inferiore a 10-15 anni. (Si consiglia agli uomini di età compresa tra 55 e 69 anni di discutere i danni e i benefici con gli operatori sanitari prima di decidere di sottoporsi a screening.)

AN

Le nuove linee guida dell' **American Urological Association** raccomandano un processo decisionale condiviso dopo i 69 anni, tenendo conto dell'età, dell'aspettativa di vita, di altri fattori di rischio e delle preferenze dei pazienti.

"Se vivi abbastanza a lungo, il cancro alla prostata è quasi una caratteristica normale dell'invecchiamento", ha spiegato il dottor Cooperberg.

"Negli anni '70 o '80, la metà di tutti gli uomini ha alcune cellule tumorali nella prostata".

La maggior parte di questi tumori sono considerati "indolenti", nel senso che non si diffondono o causano sintomi fastidiosi.

Tuttavia, circa la metà degli uomini sopra i 70 anni continua lo screening del pSA secondo un nuovo studio su JAMA Network Open. Sebbene i test diminuiscano con l'età, "non dovrebbero davvero essere sottoposti a screening a questo ritmo", ha affermato l'autore principale **Sandhya Kalavacherla**, studentessa di medicina presso l'Università della California, San Diego.

Anche tra gli uomini di età superiore agli 80 anni, quasi il 40% continuava a sottoporsi a test PSA di routine. Una lettura elevata del PSA può indurre una cascata di test e trattamenti successivi, perché "'cancro' è un termine carico di emozioni", ha riconosciuto il Dr. Sartor. Vede ancora pazienti, ha detto, la cui risposta al cancro a rischio molto basso è: "Lo voglio fuori, ora".

Ma il trattamento comporta effetti collaterali significativi, che spesso si attenuano dopo i primi due anni, ma possono persistere o addirittura intensificarsi.

I dati britannici hanno mostrato, ad esempio, che sei mesi dopo il trattamento le perdite urinarie che richiedono assorbenti hanno colpito circa la metà degli uomini che avevano subito una prostatectomia, rispetto al 5% di quelli sottoposti a radiazioni e al 4% di quelli sotto sorveglianza attiva.

Dopo sei anni, il 17% del gruppo prostatectomia aveva ancora bisogno di assorbenti; tra quelli sotto sorveglianza attiva, era l'8% e il 4% nel gruppo radioattivo.

Allo stesso modo, gli uomini sotto sorveglianza attiva avevano maggiori probabilità di mantenere la capacità di avere erezioni, sebbene tutti e tre i gruppi riportassero una diminuzione della funzione sessuale con l'età.

Dopo 12 anni gli uomini nel gruppo delle radiazioni avevano il doppio delle probabilità, al 12%, di segnalare perdite fecali rispetto agli uomini degli altri gruppi.

Anche i costi finanziari di test e trattamenti non necessari sono elevati, come dimostra un'analisi delle richieste di risarcimento di un vasto programma Medicare Advantage. Lo studio, recentemente pubblicato su JAMA Network Open, ha esaminato i pagamenti per lo screening regolare del PSA e i servizi correlati per gli uomini di età superiore ai 70 anni senza problemi alla prostata preesistenti.

"Lo screening iniziale, che non è necessario, innesca questi servizi di follow-up, una serie di eventi catalizzati dall'ansia", ha affermato **David Kim**, economista sanitario dell'Università di Chicago e autore principale dello studio. *"Più progredisce, più difficile è fermarsi."*

Dal 2016 al 2018, ogni dollaro speso per un test PSA su uomini di età superiore ai 70 anni ha generato altri \$ 6 spesi per ulteriori test PSA, imaging, radiazioni e chirurgia.

Estrapolato ai beneficiari tradizionali di Medicare, Medicare avrebbe potuto spendere 46 milioni di dollari per i test del PSA per gli uomini sopra i 70 anni e 275 milioni di dollari per le cure di follow-up, ha affermato il dottor Kim.

"Dobbiamo cambiare gli incentivi, il modo in cui i fornitori vengono pagati", ha affermato.

Ha suggerito che il rifiuto di rimborsarli per le procedure che ricevono raccomandazioni basse dalla Task Force dei servizi preventivi degli Stati Uniti potrebbe significare un minor numero di test del PSA inappropriati e un trattamento meno aggressivo sulla loro scia.

Alcuni urologi e oncologi hanno chiesto un diverso tipo di cambiamento nella nomenclatura.

"*Perché lo chiamiamo addirittura 'cancro' in primo luogo?*" ha chiesto il dottor Sartor, che si è opposto all'uso della parola per piccoli tumori a basso rischio nella prostata.

Un'etichetta meno spaventosa - *lesioni indolenti di origine epiteliale, o IDLE*, era un suggerimento - potrebbe lasciare i pazienti meno inclini a vedere i risultati dei test come presagi letali e più disposti a monitorare attentamente una condizione comune che potrebbe non portare mai a una sala operatoria o a una radioterapia centro.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 28 Maggio 2022

Quit SARS-cov-2: per uno screening ultrasensibile ed economico per il rilevamento di SARS-CoV-2 nella saliva

Due anni fa Baedeker/Replay del 28 Maggio 2021

Adda passà 'a nuttata : sindrome COVID-19 post-acuta