

Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

START (SORVEGLIANZA ATTIVA O TRATTAMENTO RADICALE ALLA DIAGNOSI PER TUMORI DELLA PROSTATA A BASSO RISCHIO): PROGETTO EPIDEMIOLOGICO MULTICENTRICO DELLA RETE ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA

Manuela Ceccarelli¹, Claudia Galassi¹, Chiara Monagheddu¹, Eva Pagano¹, Rosalba Rosato¹, Paola Ivaldi¹, Enrico Bollito², Fernando Munoz³, Andrea Zitella⁴, Stefano De Luca⁵, Marco Camilli⁶, Andrea Rocco Bellissimo⁷, Federica Bongiovanni⁷, Maria Dell'Aquila⁷, Francesca Ponti di Sant'Angelo⁷, Marinella Mistrangelo⁷, Giovannino Ciccone¹ e Oscar Bertetto⁷

¹SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino-CPO Piemonte, Torino;

²SC Anatomia Patologica, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); ³SC Radioterapia, AUSL di Aosta; ⁴SC Urologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁵SC Urologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); ⁶SC Urologia, ASL Cuneo 2;

⁷Dipartimento Interaziendale Interregionale Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

SUMMARY (*START - Active Surveillance or Radical Treatment for newly diagnosed patients with a low risk prostate cancer: multicentre epidemiological project in the Oncology Network of Piemonte and Valle d'Aosta Regions*) - START is a population-based comparative effectiveness research project on low risk prostate cancer cases diagnosed in the Oncology Network of Piemonte and Valle d'Aosta Regions. The main objective of this observational study is to compare clinical outcomes, quality of life and costs between patients' treatment choices (active surveillance, radiotherapy, surgery). The project started in July 2015 and patient recruitment is ongoing. **Key words:** prostatic neoplasms; treatment outcome; comparative effectiveness research manuela.ceccarelli@cpo.it

Introduzione

Il carcinoma della prostata è il tumore a più alta incidenza nell'uomo nella maggior parte dei Paesi occidentali. Questo dato è in gran parte attribuibile alla diffusione del test PSA (prostate specific antigen) nella popolazione maschile adulta e anziana, seppure in assenza di programmi di screening organizzati e nonostante le evidenze complessivamente disponibili non abbiano dimostrato un beneficio netto derivante dallo screening (1-3). Per cercare di limitare gli elementi sfavorevoli dello screening, derivanti dalla sovradiagnosi, e del conseguente sovratrattamento dei casi a basso rischio di progressione, è stata proposta una strategia attendista di sorveglianza attiva (SA), basata su criteri di inclusione definiti, su uno stretto follow up e su criteri di riconoscimento di eventuali progressioni che possono ancora consentire un trattamento radicale. Mancano tuttavia evidenze robuste sul bilancio benefici, rischi e costi a medio e lungo termine della SA.

La Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ha quindi ritenuto opportuno implementare la SA attraverso il progetto START (Sorveglianza Attiva o trattamento radicale alla diagnosi per tumori della prostata a basso rischio); si tratta di un progetto di ricerca/intervento basato su criteri standardizzati e condivisi per l'accesso e la gestione dei pazienti, mancan-

do quasi completamente stime regionali sulla proporzione di nuove diagnosi candidabili alla SA, sulla accettabilità e sulle conseguenze della SA in confronto a pazienti trattati con chirurgia o radioterapia. Le ricadute previste in termini di miglioramento della pratica assistenziale sono:

- favorire la diffusione della SA a livello regionale;
- fornire ai pazienti un'informazione condivisa sulle opzioni disponibili per favorire una scelta consapevole del trattamento;
- coinvolgere pazienti e cittadini nelle fasi di progettazione e di monitoraggio del progetto.

Il progetto START è finalizzato a raggiungere obiettivi sia di interesse generale, sul piano della ricerca comparativa di efficacia, sia relativi al miglioramento della gestione dei pazienti nell'ambito della Rete Oncologica.

Scopo principale del progetto di ricerca è valutare l'impatto della SA sui pazienti in termini di accettabilità, durata, qualità di vita e costi in confronto ai trattamenti di chirurgia o radioterapia.

Materiali e metodi

La ricerca comparativa di efficacia (comparative effectiveness research - CER) è uno strumento per la produzione e la sintesi di ricerche che valutano l'efficacia e i rischi di interventi alternativi per preven-

zione, diagnosi, trattamento e monitoraggio di una condizione clinica o per migliorare la pratica clinica. Lo scopo della CER è di assistere il personale sanitario, i pazienti e i responsabili delle politiche di sanità pubblica nel prendere decisioni informate in grado di migliorare l'assistenza sanitaria a livello individuale e di popolazione (4).

START è uno studio di coorte osservazionale, prospettico, di popolazione che valuta efficacia e rischi di interventi alternativi per il carcinoma della prostata localizzato a basso rischio in un contesto di CER (Figura - Schema dello studio START. È possibile consultare online la Figura nella versione estesa del BEN).

Saranno arruolati i pazienti residenti in Piemonte o in Valle d'Aosta con una nuova diagnosi di carcinoma della prostata localizzato a basso rischio candidabili a SA (secondo criteri di inclusione standardizzati modificati dalla versione italiana del protocollo internazionale PRIAS). Lo studio è stato proposto a tutti i Centri di Urologia e Radioterapia della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta. Per assicurare un elevato standard diagnostico ai pazienti che rientrano nei criteri clinici di eleggibilità nello studio START è stata predisposta una procedura che consente di richiedere una rivalutazione del *grading* (Gleason score) da parte di un panel di patologi regionali. ►

I pazienti arruolati, dopo adeguata informazione (attraverso il colloquio e la consegna di un opuscolo), esprimeranno una scelta tra la SA e un trattamento radicale e saranno seguiti con un follow up standardizzato (ogni 3 mesi per i pazienti in SA). A tutti i pazienti che parteciperanno allo studio, indipendentemente dal trattamento scelto, sarà chiesto di compilare i questionari per valutare la qualità di vita e i sintomi urinari (al *baseline* e con rilevazioni semestrali durante i 2 anni successivi), usando strumenti validati in letteratura (EORTC QLQ-C30, QLQ-PR25, IPSS, IIEF-5, HADS, EuroQol-5D, MHLC-Form C).

La durata dell'arruolamento prevista è di 36 mesi, con un follow up minimo di 18 mesi. Valutando i potenziali casi incidenti nella regione Piemonte di tumore della prostata, si è ipotizzato, sulla base dei dati di letteratura, che $\frac{1}{4}$ fosse a basso rischio (circa 1.000 pazienti/anno). In considerazione delle caratteristiche dello studio, di tipo pragmatico e largamente basato sulle preferenze dei pazienti, non è stato possibile stabilire a priori la proporzione di pazienti a basso rischio candidabili alla SA sulla base dei criteri previsti dal protocollo. Gli esiti primari per l'analisi comparativa tra i trattamenti sono la qualità della vita, gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs), i costi dei trattamenti, dei controlli successivi e delle eventuali complicanze. Esito primario per l'analisi sulla coorte che accetta la SA è la sopravvivenza libera da trattamenti attivi.

Risultati

Il progetto START ha iniziato gli arruolamenti nel luglio 2015. Lo studio è stato condiviso da un gruppo multidisciplinare della Rete Oncologica composto da urologi, radioterapisti, epidemiologi, patologi, oncologi ed è stato approvato dai Comitati Etici dei 36 Centri (Urologie e Radioterapie) del Piemonte e della Valle D'Aosta. È stato predisposto un opuscolo per aiutare i pazienti nella scelta del trattamento dei tumori a basso rischio (sia in forma cartacea che online). Oltre all'area riservata, alla raccolta dati e alla revisione anatomicopatologica centralizzata, il sito www.start.epiclin.it, sviluppato dal Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO), presenta un'area pubblica dove chiunque sia interessato può trovare tutta la documentazione, le informazioni sull'andamento del progetto e la letteratura più rilevante.

A oggi sono stati arruolati nello studio 164 pazienti. Di 157 (96%) pazienti sono

disponibili i dati della visita di arruolamento (Tabella - Descrizione dei pazienti arruolati al 28 settembre 2016 nello studio START per scelta di trattamento. È possibile consultare online la Tabella nella versione estesa del BEN). Il 75% (118) dei pazienti valutabili ha scelto la SA, il 21% (33) la chirurgia, il 3% (5) la radioterapia e un solo paziente è stato trattato con HIFU (high intensity focused ultrasound). Tra i pazienti in SA, la maggior parte sta proseguendo l'osservazione come da protocollo (104/118). Quattordici pazienti hanno abbandonato la SA: 4 hanno effettuato la radioterapia, 8 la chirurgia, 2 hanno ricevuto altri trattamenti. Complessivamente, nei pazienti in SA sono state effettuate 223 visite di controllo con una durata mediana di follow up di 6 mesi (IQR: 3-9).

Allo stato attuale dello studio non sono disponibili risultati sia dell'analisi comparativa sia interni alla coorte in SA.

Discussione e conclusioni

La SA, oltre che su un piano razionale, è basata su diverse evidenze, derivanti prevalentemente da studi di coorte condotti in diversi Paesi, e, più indirettamente, da due studi randomizzati controllati che hanno pubblicato i risultati del confronto tra approcci attendisti e la prostatectomia radicale (5, 6). Entrambi gli studi randomizzati, tuttavia, valutavano una strategia attendista di vigile attesa, ovvero mirata a offrire un trattamento palliativo (non con intento radicale) in caso di comparsa dei sintomi. Un terzo importante trial (ProtecT) consente un confronto randomizzato direttamente tra le tre alternative (la SA vs la prostatectomia radicale vs la radioterapia esterna) in casi identificati allo screening. I risultati a 10 anni mostrano una bassa mortalità cancro-specifica indipendentemente dal trattamento assegnato, senza alcuna differenza significativa tra i trattamenti. La chirurgia e la radioterapia risultano inoltre associati a una minore incidenza di progressione rispetto alla SA (7).

Uno studio di SA internazionale (PRIAS) sta arruolando pazienti anche in Italia. Tra il 2007 e il 2012 PRIAS Italia ha arruolato circa 400 pazienti, contribuendo con circa il 14% alla casistica totale dello studio internazionale (8). Questo studio però non è basato su una popolazione specifica, in quanto arruola pazienti da un bacino non definito, e non arruola pazienti di controllo che, pur eleggibili alla SA, optano per un trattamento radicale. Il progetto START è stato elaborato tenendo conto, in particolare, dei seguenti aspetti:

- coinvolgimento dei diversi soggetti interessati, inclusi i rappresentanti di pazienti, nel disegno dello studio, nella predisposizione dei materiali informativi e del consenso;
- elevato interesse di sanità pubblica dello studio, per le possibili ricadute in termini di miglioramento della qualità dell'assistenza;
- attenta selezione dei pazienti ai quali proporre la partecipazione allo studio, tenendo conto sia dei rischi di inclusione troppo allargata (per evitare che soggetti a rischio intermedio/elevato vengano gestiti in SA), sia di criteri troppo restrittivi (che escluderebbero dalla SA pazienti che potrebbero trarne vantaggio);
- generale attenzione al rispetto dei diritti dei soggetti inclusi nel progetto, in particolare sugli aspetti dell'autonomia decisionale e della riservatezza dei dati raccolti (in ottemperanza alla normativa sulla privacy).

Trattandosi di uno studio con diversi obiettivi (di ricerca e di miglioramento della pratica assistenziale), alla fase iniziale del progetto potrebbe seguire un'estensione nel tempo non definita se la SA dovesse diventare routine in base ai risultati osservati e alle evidenze che si renderanno disponibili. Nonostante criteri di inclusione restrittivi e una fase iniziale di attivazione progressiva degli ospedali, i dati di arruolamento a un anno circa dall'inizio del progetto sono incoraggianti e mostrano interesse nel progetto. La proporzione di pazienti arruolati che hanno scelto la SA è più elevata (3/4) rispetto ai dati di letteratura. Gli esiti principali del progetto saranno disponibili a conclusione della fase sperimentale del progetto. In conclusione, i progetti di ricerca e intervento su temi di grande rilevanza per la salute pubblica, che coinvolgono i professionisti interessati e i pazienti, possono facilitare la diffusione di pratiche cliniche evidence-based, come la SA nei tumori della prostata a basso rischio, con un potenziale impatto sulla razionalizzazione dell'uso delle risorse e sul miglioramento di esiti clinici e di qualità di vita. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Chou R, Croswell JM, Dana T, *et al.* Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011(11);155:762-71.
2. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, *et al.* Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013;(1):CD004720.
3. Dunfield L, Usman A, Fitzpatrick-Lewis D, *et al.* Screening for prostate cancer with prostate specific antigen and treatment of early-stage or screen-detected prostate cancer: a systematic review of the clinical benefits and harms. Prevention Guidelines Division, Public Health Agency of Canada; McMaster University Evidence Review and Synthesis Centre; 2014 (<http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2014/11/2014-prostate-cancer-systematic-review-en.pdf>).
4. Institute of Medicine. *Initial national priorities for comparative effectiveness research*. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
5. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, *et al.* Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
6. Wilt JT, Brawer MK, Jones KM, *et al.* Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
7. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, *et al.* 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.
8. Bul M, Zhu X, Valdagni R, *et al.* Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013; 63:597-603.