

Donatori di sangue e carcinoma prostatico

Necessario un programma di sorveglianza per evitare contaminazioni del sangue con cellule tumorali prostatiche?

A. Fandella, L.Maccatrozzo, F. Merlo, L. Collodel*, E. Durante*, G. Anselmo. Divisione di Urologia, *Centro Trasfusionale, Ospedale Regionale di Treviso.

Riassunto

Controversa l'utilità di uno screening di popolazione per il carcinoma prostatico (CP), attualmente sono consigliabili solo gli studi conoscitivi su piccoli gruppi; Il nostro studio ha; previsto di sottoporre a valutazione per il rischio di CP la popolazione maschile dei donatori di sangue tra i 45 ed i 65 anni afferente al nostro Ospedale. Il progetto ha avuto questi scopi: a) diagnosi precoce di malattia; b) esclusione di patologia neoplastica dalle donazioni (rischio teorico di trasmissione di cellule tumorali a immunodepressi); c) studio di fattibilità, per valutare l'applicabilità del modello valutando le linee guida della Conferenza Stato Regioni in tema di accertamento della sicurezza del donatore di organi con alti livelli di Psa. BLOOD DONORS AND PROSTATIC CARCINOMA: IT IS NECESSARY A SURVEILLANCE PROGRAM TO AVOID BLOOD CONTAMINATION WITH NEOPLASTIC PROSTATIC CELLS? ABSTRACT: Population screening for prostatic carcinoma (CP) is a struggled subject, and we don't know the real utility of it. Nowadays the Authors suggest only survey on little groups. In this study the male population of blood donors of our hospital between 45 and 65 years underwent a complete valuation for CP. From this study we hope to obtain the following results: a) early diagnosis of CP (eradicable) b) eliminate keeper of neoplastic pathology from blood donations (theoretic risk of transmission of neoplastic cells in immunodepressed patients); c) studying the practicability, if we achieve a high percentage of adhesions at this program, our model could be exportable, following the Italian guide lines about security of organ donors with high level of Psa.

KEYWORDS: Screening, prostatic carcinoma, blood donors.

PAROLECHIAVE: Screening, carcinoma prostatico, donatori di sangue

Introduzione

Il carcinoma prostatico per incidenza la seconda neoplasia degli individui di sesso maschile nei paesi della Comunità europea e sta rapidamente aumentando per incidenza e mortalità anche in Italia. Nell'assenza di prospettive di prevenzione primaria e date le limitate possibilità terapeutiche in caso di diagnosi tardiva, lo screening della popolazione viene sempre più visto come un possibile meccanismo per ridurre l'impatto della crescente incidenza della malattia. Allo stato attuale, solo 2 esami appaiono essere utili per uno screening: Reperto Rettale (RR) e Antigene Prostatico Specifico (PSA). Riguardo il tumore della prostata, la Società Urologica Americana e la Società Americana per il Cancro raccomandano lo screening in tutti gli uomini partendo dall'età di 50 anni, con una esplorazione rettale e con il dosaggio del PSA (1-3). Altre Società Scientifiche Americane sono contrarie ad uno screening generalizzato (4), ma attraverso il dosaggio del PSA si è avuto un chiaro aumento della diagnostica precoce del carcinoma prostatico con possibilità di cura più efficaci e tendenza alla diminuzione della mortalità tumore specifica (5-8). È stato dimostrato che i tumori prostatici scoperti grazie allo screening sono a stadio più basso quindi più facilmente curabili (5, 9-10). Questi tumori ben differenziati, con Gleason score da 5 a 7, sono tumori che hanno potenzialità a diventare metastatici, ma scoperti in stadio confinato sono curabili con intento di guarire il paziente. La riduzione della mortalità del carcinoma prostatico è avvenuta contemporaneamente all'aumento dell'incidenza dovuta ad una diagnostica precoce, quindi l'aumento del numero dei casi individuati si è trasformato in aumento del numero dei casi trattati e con la riduzione della mortalità (11-13). I Lavori sullo screening della popolazione del Tirolo e della provincia canadese del Quebec avevano portato ulteriori elementi a favore dello screening, dimostrando la tendenza ad una diminuzione della mortalità cancro specifica nella popolazione sottoposta allo screening rispetto ai controlli (14-15). Recentemente la commissione incaricata della compilazione delle "Linee guida per l'accertamento della sicurezza del donatore di organi" ha applicato queste nozioni scrivendo delle dettagliate istruzioni su come comportarsi

se il donatore, vivente o cadavere presenti una elevazione del Psa. (Repertorio atti n. 1876 del 26.11.2003, Conferenza Stato Regioni - Intendenza del Consiglio dei Ministri). Il progetto "Sorveglianza del carcinoma prostatico nei donatori di sangue (progetto AVIS)" ha previsto di sottoporre a valutazione la popolazione maschile dei donatori di sangue tra i 45 ed i 65 anni afferente al nostro Ospedale, stimata in 600 soggetti. Gli aderenti sono stati controllati subito e il controllo è previsto essere ripetuto annualmente per 4 anni.

Materiali e Metodi

Il Centro Trasfusionale ha inviato a tutti i donatori che corrispondono ai criteri di selezione, una lettera di richiesta di adesione allo screening, ove erano adeguatamente spiegate le motivazioni del controllo prostatico e invitati a restituire al Centro Trasfusionale il consenso per entrare nello studio. A questo punto è stato somministrato un questionario sulle abitudini dietetiche e del fumo, sulla scolarità e sulla familiarità per il carcinoma prostatico. Si è proceduto al dosaggio sierico del PSA e alla visita, a piccoli gruppi, presso l'ambulatorio messo a disposizione dal Centro Trasfusionale. I soggetti con valori di PSA o RR sospetti, sono stati sottoposti ad ulteriori accertamenti (dosaggio PSA libero/totale (l/t), ecografia transrettale, biopsia); gli altri rivalutati con le medesime modalità una volta l'anno. Il PSA è previsto essere ripetuto ad intervalli regolari ed i soggetti con incremento del PSA superiore alla PSA velocity saranno rivisitati. I positivi per carcinoma prostatico sono stati adeguatamente trattati e controllati nel tempo. Gli altri saranno seguiti temporalmente, aggiornando le loro schede con tutti gli eventi intercorrenti. I risultati che ci siamo proposti di ottenere da questo progetto sono molteplici: a) diagnosi precoce di malattia (in stadio curabile) b) esclusione dei portatori di patologia neoplastica dalle donazioni (rischio teorico di trasmissione di cellule tumorali a pazienti immuno depressi) c) studio di fattibilità; se il reclutamento fornirà un'alta percentuale di adesione allo screening, il modello sarà esportabile ad altre sezioni AVIS. Dal gennaio 2001 al marzo 2003 sono stati sottoposti a dosaggio del PSA e a visita urologica 605 donatori di sangue di età compresa tra i 45 e i 65 anni, che avevano dato consenso scritto all'accettazione di questo protocollo; la percentuale di adesione al progetto è stata elevata in circa il 70% dei donatori afferenti all'Ospedale di Treviso in questa fascia di età. Si è proceduto applicando i criteri dello studio già esposti. I pazienti con valori di PSA al di sopra dei 4 sono stati sottoposti ad ulteriore dosaggio del PSA con analisi della forma libero / totale.

Risultati

Sono stati eseguiti 1387 dosaggi del PSA su 605 pazienti. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi a seconda delle fasce di età: 45-49, 50-59 e 60-69 anni. Nel gruppo tra i 45 e i 50 anni (24 soggetti, età media 48) il PSA minimo è risultato essere 0.26 ng/mL, quello massimo 2.86 con media 0.85 e mediana 0.68. Nel gruppo 50 - 59, 403 soggetti, età media 54.1, il PSA minimo è stato 0.6, il massimo 7.96, con media 1.21 e mediana 0.87. Nel gruppo di età tra i 60 e i 69 anni, 178 soggetti, età media 62.6, il PSA minimo è risultato 0.7, il massimo 293.67 con una media di 3.6 ed una mediana di 1.29. Sono state effettuate 32 biopsie per valori elevati del PSA e/o reperto rettale alterato ed è stata effettuata diagnosi di adenocarcinoma prostatico in 15 soggetti (2,4%) di età media 58.6 anni (51-65). Di questi, 14 sono stati sottoposti a prostatectomie radicale (9 pT2 - 5 pT3), ed 1 è in terapia ormonale. I valori di PSA per questo gruppo di pazienti alla diagnosi sono stati sotto i 4 in 2 pazienti (RR sospetto), tra i 4 ed i 10 in 9 e al di sopra di tali valori negli altri. In un donatore, peraltro asintomatico, è stata fatta diagnosi per PSA di 239 ng/mL e reperto rettale francamente patologico. Tre donatori risultati positivi avevano familiarità per carcinoma prostatico nel genitile. Per i pazienti con PSA tra 4 e 10 ng/ml con diagnosi di carcinoma prostatico il rapporto l/t è risultato al di sotto del 15% in 4 pazienti, sotto il 20% in 7 soggetti e sotto il cut-off del 25% in 8, imprecisabile a questo proposito un livello di Psa l/t che avrebbe permesso di non trascurare alcun paziente positivo. Infine, la diagnosi è stata ottenuta ai controlli successivi al primo per aumento del PSA in 7 pazienti; 3 pazienti di questo sotto gruppo avevano già subito una biopsia a sestante negativa per tumore 6-12 mesi prima della diagnosi.

Discussione

Da circa 36 mesi è iniziato un programma di sorveglianza (screening?) per il carcinoma prostatico nei donatori di sangue. Questo studio rivolto ai soggetti di sesso maschile di età tra i 45 e i 65 anni, ha previsto una adesione mediante consenso informato scritto. Questa iniziativa è stata affiancata alle altre, volte a tutelare la salute dei donatori di sangue; non è quindi una sperimentazione, ma si può considerare un'indagine conoscitiva dell'incidenza del tumore prostatico in una popolazione sana e motivata. I dati ottenibili dal programma di sorveglianza esposto non aggiungono naturalmente nulla sull'argomento dell'utilità di uno screening di massa. È stata effettuata diagnosi di tumore della prostata in 14 soggetti, circa il 2% del campione esaminato, 8 con malattia confinata e trattati secondo la vigente pratica clinica. Questi riscontri portano alla ribalta una questione ipotetica ma allarmante, cosa succederebbe se il sangue di un portatore di tumore della prostata fosse trasfuso ad un immunodepresso? Se la donazione di sangue si potesse comparare alla donazione d'organo bisognerebbe applicare la direttiva della Conferenza Stato Regioni ricordata nell'introduzione che stabilisce un comportamento preciso: "B.5.4 Donatore positivo per PSA (antigene prostatico specifico). È raccomandata la determinazione del PSA totale e del rapporto PSA libero/PSA totale in maschi di oltre 50 anni di età. L'esame dovrebbe essere eseguito sul campione di siero prelevato all'ingresso in Ospedale. Per soggetti di età superiore ai 50 anni, senza anamnesi positiva per patologia neoplastica prostatica e senza segnalazione di precedenti valori patologici, è opportuno, durante l'osservazione, eseguire la valutazione del PSA (totale e libero): valori di PSA totale al di sotto di 4ng/ml consentono il prelievo di organi a scopo di trapianto. -valori di PSA totale inferiori a 10 ng/ml associati ad un valore del rapporto PSA libero/PSA totale > 25% consentono il prelievo di organi a scopo di trapianto. Valori superiori vanno valutati all'interno di un contesto più ampio, considerando che il valore del PSA può essere alterato per cause anche non correlate alla presenza di una neoplasia, così come la determinazione di PSA superiore a 10ng/ml, rappresenta un valore indicativo. Nel caso di riscontro di valori patologici sono necessari una visita urologica, ove possibile un'ecografia transrettale, ed un eventuale accertamento biptico se sono stati rilevati noduli sospetti in senso neoplastico. In caso di difficoltà di interpretazione del quadro clinico è opportuno attivare gli esperti del Centro Nazionale Trapianti (second opinion)." Queste direttive sono, seppur perfettibili, molto chiare, non si può ignorare il problema di prendere tutte le precauzioni possibili prima di trapiantare un organo in un portatore di tumore, ancorché sintomatico. La nostra esperienza porta una voce a favore della fattibilità ed il programma di sorveglianza è stato effettuato a costi molto limitati, praticamente il costo del dosaggio del PSA che è stato aggiunto agli esami che effettuano regolarmente i Donatori di sangue, (costo 1.2 Euro ad esame), delle telefonate e delle fotocopie dei questionari. Le spese di segreteria sono state evitate utilizzando il personale – opportunamente sensibilizzato – del Centro Trasfusionale, con il compito di avvisare i soggetti di dove e quando presentarsi per la visita. Le spese della campagna di sorveglianza sono state evitate facendo capillarmente opera di sensibilizzazione nei centri AVIS. L'elaborazione dei dati è stata effettuata grazie ad una borsa di studio, messa a disposizione dalla sede di Treviso della Lega contro i Tumori e assegnata ad una ricercatrice laureata in Biologia. I Medici coinvolti nel programma hanno prestato la loro opera gratuitamente al di fuori dell'orario di servizio. Un argomento che merita un'ulteriore riflessione è rappresentato dai valori di PSA, sorprendentemente bassi nella popolazione asintomatica e le mediane dei nostri soggetti che rimangono su valori intorno all'1, porterebbero a concludere che valori sopra i 4 siano veramente alti e forse andrebbero presi in considerazione valori più bassi di PSA per fare diagnosi di sospetto (2.5 ng/mL?). Se analizziamo il nostro campione di soggetti da questo punto di vista, nel gruppo tra 45 e 49 anni un solo paziente presentava PSA tra 2.5 e 4 ng/mL (5.8%), nei soggetti tra 50 e 59 anni 18 hanno avuto il PSA nell'intervallo in considerazione pari al 4.6% del gruppo, in quelli di età superiore ai 60 anni invece l'8.1% (13 soggetti) avevano il PSA tra 2.5 e 4 ng/mL. Sottolineiamo la necessità di visitare i soggetti sottoposti a screening, poiché nel nostro campione, pur limitato, non avremmo fatto diagnosi nel 15.3% dei casi senza la visita. Un'altra considerazione

riguarda il cut-off del rapporto libero/totale: ve rosimilmente il 15% è troppo poco sensibile, salendo si perde di specificità e si devono eseguire più biopsie negative (16) e mancano i valori di riferimento riguardante l' utilizzo del rapporto di PSA libero/totale nelle nostre popolazioni. Una sorveglianza trasversale, cioè continuata nel tempo dei soggetti controllati, è importante: al primo controllo meno della metà dei soggetti studiati sono stati riconosciuti come malati; contro l' ando il campione nel tempo, un più completo numero di diagnosi è stato raggiunto e questo dato trova conferma in Letteratura (17-19).

Conclusioni

È dimostrata la fattibilità, a costi accettabili, di un programma di screening per il tumore della prostata in un gruppo di soggetti già motivati riguardo la salute, come i Donatori di sangue. Resta da dimostrare l' utilità effettiva in termini di sopravvivenza a livello di popolazione di una diagnosi precoce di tumore della prostata, anche se i trend degli andamenti di mortalità malattia specifica siano promettenti per una conclusione favorevole a questo proposito (20-23). Il programma di sorveglianza da noi proposto, a costi accettabili, prevede la salvaguardia della salute del donatore, ed anche dal punto di vista del ricevente questa iniziativa andrebbe ulteriormente valutata e perseguita per garantire la sicurezza del sangue da trasfondere.

Bibliografia

- 1 .Anonymous. Re v i ew of current data impacting early detection guidelines for pro s tate cancer. Proceedings of an American Cancer Society work s h o p. Phoenix, Arizona, Ma rc h 10-11, 1997. Cancer 80: 1808-1881, 1997.
- 2 .Mettlin C, Jones G, Ave rette H, et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the canc e r - related checkup: prostate and endometrial cancers (see comments). CA Cancer J Clin 1993; 43: 42-46.
- 3 .von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of pro-state cancer: update, June 10, 1997. Cancer 1997; 80: 1805-1 8 0 7 .
- 4 .Anonymous. Screening for prostate cancer. American College of Physicians (see comments). Ann Intern Med 1997; 126: 480-4.
- 5 .Brawley OW. Prostate carcinoma incidence and patient mortality: the effects of screening and early detection. Cancer 1997; 80: 1857-63.
- 6 .Collins MM, Ba r ry MJ. Controversies in prostate cancer s c reening: analogies to the early lung cancer screening debate. J Am Med Assoc 1996; 276: 1976-9.
- 7 .Gann PH. In t e r p reting recent trends in prostate cancer incidence and mortality (editorial comment). Ep i d e m i ology 1997; 8: 117-20.
- 8 .Lancet. The prostate question, unanswered still. Lancet 1997; 349: 443.
- 9 .Demers RY. Prostate cancer trends in southeast Mi c h i g a n 1973-1992. In Vi vo 1994; 8: 429-31.
- 1 0 . Stephenson RA, Sm a rt CR, Mineau GP, et al. The fall in incidence of prostate carcinoma: on the down side of a p rostate specific antigen induced peak in incidence-data f rom the Utah Cancer Re g i s t ry (see comments). Cancer 1996; 77: 1342-8.
- 1 1 .Wingo PA, Ries LA, Rosenberg HM, Miller DS, Ed w a rd s BK. Cancer incidence and mort a l i t y, 1973-1995: a re p o r t c a rd for the U.S. Cancer. 1998; 82: 1197-207.
- 1 2 . National Cancer Institute of Canada: Canadian Cancer Statistics 1998. To ronto, Canada, 1998.
- 1 3 .Mettlin CJ, Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? Cancer 1998, 82: 249.
- 1 4 .Horniger W, Reissigl A, Rogatsch H, et al. Prostate cancer screening in Ty rol, Austria: experience and results. Eu r Urol 1999; 35: 523.
- 1 5 . Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec pro s p e c t i ve randomised controlled trial. Prostate 1999; 38: 83-91.
- 1 6 .Hoffman RM, Clanon DL, Littenberg B, et al. Using the f ree-to-total prostate-specific antigen ratio to detect pro s t ate cancer in men with nonspecific elevations of pro s t a t e - s p e c i f i c antigen levels. J Gen Intern Med 2000; 15: 739-48.
- 1 7 .C a rter HB, Pearson JD, Metter EJ. Longitudinal eva l u ation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267: 2215-20.
- 1 8 . C a rter HB, Pearson JD, Waclawiw Z. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen ve l o c i t y. Urology 1995; 45: 591-6.
- 1 9 .Br a wer MK, Beatie J, Wener MH. Screening for pro s t a t i c c a rcinoma with prostate specific antigen: results of the second ye a r. J Urol 1993; 150: 106-9.
- 2 0 .Chan EC, Sulmasy DP. What

should men know about prostate-specific antigen screening before giving informed consent? *Am J Med* 1998; 105: 266-74. 2 1 .Denis LJ. Prostate cancer screening and prevention: "realities and hope". *Urology* 1995; 46 (3 suppl. A): S56-S61. 2 2 .Gohagan JK, Levin DL, Pro rok JC et al. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Cont rol Clin Trials* 2000; 21 (6 suppl.): 249S-406S. 2 3 .Pe r ron L, Mo o re L, Bairati I, et al. PSA screening and prostate cancer mortality. *CMAJ* 2002; 166: 586-91.