

Articolo originale

Screening del cancro alla prostata con PSA e risonanza magnetica seguito solo da biopsia mirata

Jonas Hugosson, MD, Ph.D., Marianne Månsson, Ph.D., Jonas Wallström, MD, Ph.D., Ulrika Axcróna, MD, Ph.D., Sigrid V. Carlsson, MD, Ph.D., MPH, Lars Egevad, MD, Ph.D., Kjell Geterud, MD, Ph.D., Ali Khatami, MD, Ph.D., Kimia Kohestani, MD, Ph.D., Carl-Gustaf Pihl, MD, Andreas Socratous, MD, Johan Stranne, MD, Ph.D., Rebecka Arnsrud Godtman, MD, Ph.D., e Mikael Hellström, MD, Ph.D.,
per gli investigatori dello studio GÖTEBORG-2*

A B S T R A C T

SFONDO

Dai dipartimenti di Urologia (JH, AK, KK, JS, RAG), Radiologia (JW, KG, AS, MH) e Patologia (C-GP), Ospedale Universitario Sahlgrenska-Accademia Sahlgrenska presso l'Università di Göteborg, e il Dipartimento di Urologia, Accademia Sahlgrenska presso l'Università di Göteborg (JH, MM, SVC), Göteborg, e il Dipartimento di Oncologia-Patologia, Istituto Karolinska, Stoccolma (LE) — tutti in Svezia; i Dipartimenti di Patologia e Oncologia Molecolare, Ospedale Universitario di Oslo-Radiumhospitalet, Oslo (UA); e i Dipartimenti di Chirurgia (Servizio di Urologia) ed Epidemiologia e Biostatistica, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York (SVC). Il Dott. Hugosson può essere contattato all'indirizzo jonas.hugosson@surgery.gu.se o presso il Dipartimento di Urologia, Ospedale Universitario Sahlgrenska, Bruna Stråken 11b, SE-41345 Göteborg, Svezia.

* Un elenco degli investigatori dello studio GÖTEBORG-2 è fornito nell'Appendice supplementare, disponibile su NEJM.org.

N Engl J Med 2022;387:2126-37.
DOI: 10.1056/NEJMoa2209454

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

Lo screening per il cancro alla prostata è gravato da un alto tasso di sovradiagnosi. L'algoritmo più appropriato per lo screening di popolazione non è noto.

METODI

Abbiamo invitato 37.887 uomini di età compresa tra 50 e 60 anni a sottoporsi a screening regolare dell'antigene prostatico specifico (PSA). I partecipanti con un livello di PSA pari o superiore a 3 ng per millilitro sono stati sottoposti a risonanza magnetica (RM) della prostata; un terzo dei partecipanti è stato assegnato in modo casuale a un gruppo di riferimento sottoposto a biopsia sistematica e biopsia mirata delle lesioni sospette evidenziate alla RM. I restanti partecipanti sono stati assegnati al gruppo sperimentale e sottoposti solo a biopsia mirata alla RM. L'esito primario era un tumore alla prostata clinicamente non significativo, definito da un punteggio di Gleason di 3+3. L'esito secondario era un tumore alla prostata clinicamente significativo, definito da un punteggio di Gleason di almeno 3+4. È stata valutata anche la sicurezza.

RISULTATI

Degli uomini invitati a sottoporsi allo screening, 17.980 (47%) hanno partecipato allo studio. Un totale di 66 degli 11.986 partecipanti al gruppo sperimentale (0,6%) hanno ricevuto una diagnosi di cancro alla prostata clinicamente non significativo, rispetto a 72 dei 5.994 partecipanti (1,2%) nel gruppo di riferimento, una differenza di -0,7 punti percentuali (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da -1,0 a -0,4; rischio relativo, 0,46; CI al 95%, da 0,33 a 0,64; $P < 0,001$). Il rischio relativo di cancro alla prostata clinicamente significativo nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di riferimento era 0,81 (CI al 95%, da 0,60 a 1,1). Un cancro clinicamente significativo rilevato solo tramite biopsia sistematica è stato diagnosticato in 10 partecipanti nel gruppo di riferimento; tutti i casi erano a rischio intermedio e riguardavano principalmente una malattia a basso volume, gestita con sorveglianza attiva. Gli eventi avversi gravi sono stati rari (<0,1%) nei due gruppi.

CONCLUSIONI

L'eliminazione della biopsia sistematica a favore della biopsia mirata guidata dalla risonanza magnetica per lo screening e la diagnosi precoce in soggetti con livelli elevati di PSA ha ridotto della metà il rischio di sovradiagnosi, a costo di ritardare la diagnosi di tumori a rischio intermedio in una piccola percentuale di pazienti. (Finanziato dalla Fondazione Karin e Christer Johansson e altri; numero di registro ISRCTN GÖTEBORG-2, ISRCTN94604465.)

UN screening appropriato per la prostata Il cancro alla prostata rimane una questione controversa. Lo studio randomizzato europeo sullo screening del cancro alla prostata (ERPSC) e lo studio randomizzato GÖTEBORG-1, avviati negli anni '90, si basavano sul test dell'antigene prostatico specifico (PSA) seguito da biopsia prostatica sistematica guidata da ecografia transrettale. Entrambi gli studi hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità per cancro alla prostata; tuttavia, è stato anche osservato un elevato rischio di sovradiagnosi.¹⁻⁴ Lo studio Prostate Lung Colorectal and Ovarian (PLCO) negli Stati Uniti e il Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) nel Regno Unito sono stati condotti sulla base del test del PSA e della biopsia sistematica. Nessuno dei due studi ha mostrato un effetto sulla mortalità per cancro alla prostata, tuttavia lo screening è stato associato a una sovradiagnosi in entrambi gli studi.^{5,6}

Inoltre, sebbene lo studio randomizzato Scandinavian Prostate Cancer Group Number 4 (SPCG-4) (che includeva 18 anni di follow-up) abbia documentato una maggiore efficacia del trattamento con prostatectomia radicale rispetto all'osservazione tra pazienti con cancro alla prostata localizzato in fase iniziale, tale efficacia migliorata non è stata dimostrata nel Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT), con 22 anni di follow-up, e lo studio Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProTECT), con 10 anni di follow-up.⁹

Tuttavia, l'elevato tasso di sovradiagnosi è considerato il principale ostacolo alla raccomandazione di uno screening di popolazione per il cancro alla prostata.¹⁰⁻¹² La causa della sovradiagnosi è l'elevata prevalenza di tumori alla prostata di piccole dimensioni e di basso grado nella popolazione adulta; circa il 50% degli uomini di età superiore ai 60 anni presenta tali tumori.^{13,14} Questi tumori sono spesso di natura indolente e mostrano una progressione lenta o nulla. Inoltre, il test del PSA ha una bassa specificità. Il valore predittivo positivo di un livello di PSA pari o superiore a 3 ng per millilitro come indicatore di un punteggio di Gleason pari o superiore a 3+4 è stimato al 16%.⁴ (Il punteggio di Gleason per ciascun paziente si basava sul punteggio di Gleason di ciascun campione di biopsia, definito come la somma del grado di Gleason più comune più il grado di Gleason più alto rimanente; i punteggi vanno da 6 [grado più basso di cancro] a 10 [grado più alto].) Pertanto, in un programma di screening che prevede una biopsia sistematica, la maggior parte dei pazienti senza cancro clinicamente significativo verrà sottoposta a biopsia sistematica che rileverà accidentalmente tumori clinicamente insignificanti.⁴

La biopsia mirata delle lesioni sospette evidenziate dalla risonanza magnetica (RM) è stata proposta come mezzo per ridurre la sovradiagnosi del cancro alla prostata; è stato dimostrato che questo approccio non è inferiore alla biopsia sistematica nei pazienti con PSA elevato.¹⁵⁻¹⁷ Tuttavia, non esiste un consenso mondiale sulla possibilità di omettere la biopsia sistematica.^{18,19}

Abbiamo progettato lo studio randomizzato GÖTEBORG-2 per valutare se un algoritmo di screening che includeva il test del PSA seguito da una biopsia mirata in pazienti con risultati positivi alla risonanza magnetica avrebbe comportato una diagnosi eccessiva inferiore rispetto allo screening secondo le attuali raccomandazioni, in cui tutte le persone con livelli elevati di PSA vengono indirizzate a una biopsia sistematica indipendentemente dall'esito della risonanza magnetica.

Me metodi

Progettazione della sperimentazione

GÖTEBORG-2, che è stato descritto in precedenza,²⁰ è un ampio studio di screening randomizzato basato sulla popolazione per valutare diverse domande di ricerca relative allo screening e alla diagnosi del cancro alla prostata (vedere il protocollo e la Sezione S2 dell'Appendice Supplementare, entrambi disponibili con il testo completo di questo articolo su NEJM.org). L'obiettivo principale dello studio era valutare se l'omissione della biopsia sistematica per tutti gli uomini con un livello elevato di PSA (≥ 3 ng per millilitro) e l'esecuzione di una biopsia mirata solo delle lesioni positive alla risonanza magnetica riducesse il rischio di rilevare un cancro alla prostata clinicamente non significativo (definito come un punteggio di Gleason di 3+3) pur rilevando un cancro clinicamente significativo.

I dati sono stati registrati in modo prospettico in un database centrale ospitato presso l'Università di Göteborg. I dati sono stati analizzati e riportati solo in base ai livelli di gruppo e nessun dato può essere collegato a un singolo partecipante.

Partecipanti e randomizzazione

Abbiamo identificato uomini nel Registro della Popolazione Svedese di età compresa tra 50 e 60 anni residenti a Göteborg, in Svezia, o nei 10 comuni limitrofi nel periodo 2015-2020. Degli uomini che soddisfacevano i criteri di inclusione, 38.775 sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo di screening e 19.450 a un gruppo di controllo che non ha ricevuto lo screening (e non è incluso in questo rapporto). Gli inviti alla sperimentazione sono iniziati a settembre.



Una rapida occhiata
è disponibile presso
NEJM.org

1° gennaio 2015 e la randomizzazione si è conclusa a gennaio 2020 (Fig. S1). Sono stati esclusi i soggetti con tumore alla prostata prevalente o che erano emigrati o erano deceduti prima della data di randomizzazione.

Gli uomini nel gruppo di screening hanno ricevuto una lettera di invito con informazioni sulla sperimentazione. Coloro che hanno accettato di partecipare sono stati sottoposti a un test del PSA presso una delle diverse strutture di assistenza primaria. I partecipanti sono stati assegnati in sequenza tramite un sistema informatico esterno protetto da password, in un rapporto 1:1:1, a uno dei tre gruppi di sperimentazione. Solo gli uomini che hanno partecipato al test del PSA sono stati assegnati a un gruppo di sperimentazione.

Supervisione

Nel gennaio 2015, lo studio è stato approvato dal comitato etico regionale dell'Università di Göteborg, che ha consentito l'arruolamento prospettico di uomini senza la necessità di fornire un consenso informato scritto. Tutti gli arruolati hanno ricevuto l'informativa scritta che la partecipazione era volontaria e che potevano revocare il consenso in qualsiasi momento contattando gli amministratori dello studio.

Contributi degli autori

Il primo e il secondo autore hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e ne garantiscono la completezza e l'accuratezza, nonché la fedeltà dello studio al protocollo. Tutti gli autori sono stati coinvolti nell'interpretazione dei dati. Il primo, il secondo e l'ultimo autore hanno redatto la prima bozza del manoscritto e tutti gli autori hanno deciso di sottoporlo alla pubblicazione. Tutti gli autori hanno contribuito alla stesura della versione del manoscritto sottoposta a pubblicazione.

Interventi

Gruppo di riferimento

Il gruppo di riferimento (5994 partecipanti) era composto da uomini assegnati al gruppo di studio 1. Gli uomini di questo gruppo con un livello di PSA pari o superiore a 3 ng per millilitro sono stati sottoposti a ulteriore valutazione con risonanza magnetica della prostata seguita da biopsia sistematica, indipendentemente dai risultati della risonanza magnetica. La biopsia mirata è stata aggiunta se la risonanza magnetica ha rivelato lesioni sospette, definite come un punteggio da 3 a 5 misurato dal Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), versione 2 (i punteggi vanno da 1 a 5, con punteggi più alti che indicano lesioni clinicamente più sospette).²¹

Gruppo sperimentale

Il gruppo sperimentale (11.986 partecipanti) era composto da uomini assegnati ai gruppi di prova 2 e 3.

I partecipanti al gruppo di studio 2 con un livello di PSA pari o superiore a 3 ng per millilitro sono stati sottoposti a ulteriore valutazione con risonanza magnetica della prostata; nei partecipanti in cui sono state riscontrate lesioni sospette, la valutazione tramite risonanza magnetica è stata seguita da una sola biopsia mirata. La biopsia sistematica con o senza biopsia mirata è stata eseguita solo nei partecipanti con un livello di PSA pari o superiore a 10 ng per millilitro, indipendentemente dal risultato della risonanza magnetica.

La procedura di screening per il gruppo di studio 3 è stata identica a quella del gruppo di studio 2, ad eccezione del fatto che il valore soglia del PSA per la valutazione mediante risonanza magnetica era inferiore: 1,8 ng per millilitro o superiore. In questo rapporto, l'analisi include solo i risultati di risonanza magnetica e biopsia dei partecipanti con un livello di PSA pari o superiore a 3 ng per millilitro.

Screening MRI

Risonanza magnetica multiparametrica compatibile con PI-RADS²¹ è stata eseguita presso l'Ospedale Universitario Sahlgrenska, utilizzando uno scanner a 3 tesla (Philips Medical Systems) con bobina pelvica phasedarray (Sezione S3 e Tabella S1). Tutte le immagini sono state lette in cieco con il consenso di due dei tre autori, radiologi specializzati con oltre 5 anni di esperienza nella risonanza magnetica prostatica. Una lesione positiva alla risonanza magnetica è stata definita come una lesione con un punteggio PI-RADS da 3 a 5. A ciascuna lesione è stata assegnata una posizione secondo un modello a 24 settori.²²La convalida esterna delle letture MRI è stata eseguita su un campione di 100 esami (Sezione S4 e Tabelle S2A e S2B).

Valutazione clinica

La valutazione clinica è stata eseguita da uno dei cinque urologi esperti e ha incluso l'esplorazione rettale digitale per la stadiazione clinica del tumore e l'ecografia transrettale seguita da biopsia prostatica guidata da ecografia transrettale, salvo controindicazioni. Le valutazioni dello stadio clinico e dell'ecografia transrettale sono state eseguite da ricercatori ignari dell'assegnazione al gruppo o dei risultati del PSA e della risonanza magnetica. Dopo che l'assegnazione al gruppo e i risultati dello screening sono stati comunicati ai ricercatori, la biopsia è stata eseguita in conformità con il protocollo relativo al gruppo di studio del partecipante. Sono state ottenute biopsie ecoguidate transrettali sistematiche (da 10 a 12 prelievi) dalla zona periferica e 4 prelievi sono stati ottenuti da lesioni positive alla risonanza magnetica in biopsie dirette con una tecnica di fusione di risonanza magnetica cognitiva ed ecografia transrettale.

I partecipanti con carcinoma prostatico di basso grado (principalmente con Gleason 3+3, ma anche alcuni con Gleason 3+4) rilevato mediante biopsia mirata nel gruppo sperimentale sono stati invitati a sottoporsi a biopsia sistematica di follow-up. Il punteggio di Gleason si è quindi basato sia su biopsie mirate che sistematiche dopo una diagnosi di cancro in entrambi i gruppi, al fine di evitare bias di campionamento dovuti a diverse tecniche di biopsia primaria.^{15,23} Le decisioni terapeutiche sono state prese secondo la pratica clinica di routine e dopo aver condiviso la decisione con il paziente.

Analisi di laboratorio e patologiche

Tutti i campioni sono stati analizzati per il PSA totale (Advia XPT, Siemens Health Care Diagnostics) presso un laboratorio centrale. Tutti i campioni di prostata (biopsie e campioni di prostatectomia radicale) sono stati valutati principalmente da un patologo esperto. Il referto anatomopatologico delle biopsie per ogni prelievo includeva il punteggio di Gleason, l'estensione della crescita tumorale in millimetri e la percentuale semiquantitativa dei gradi di Gleason 4 e 5. I campioni di biopsia prostatica che hanno rivelato la presenza di cancro sono stati inoltre esaminati in modo indipendente da due uropatologi esterni esperti, ignari dell'assegnazione al gruppo e dei dati clinici.

Il punteggio Gleason finale per ciascuna biopsia è stato calcolato in base ai verdetti dei tre patologi. Se almeno due patologi concordavano, veniva stabilito il punteggio Gleason. Se i verdetti di tutti e tre i patologi erano discordanti, veniva scelto il punteggio intermedio. Il processo di revisione patologica si è rivelato non valido o inconcludente in 16 casi per i quali il verdetto del patologo locale è stato utilizzato per modificare l'analisi per protocollo, includendo i dati che assegnano il punteggio Gleason (sezione S5).

Eventi avversi

Sono stati registrati gli eventi avversi nei partecipanti sottoposti a biopsia prostatica. I partecipanti si sono presentati a un appuntamento di controllo con l'urologo 3-4 settimane dopo la biopsia per ricevere i risultati patologici. Poco prima di questa visita, i partecipanti hanno compilato un questionario elettronico sulla loro esperienza con le procedure di screening e sugli eventi avversi riscontrati.

Risultati della sperimentazione

L'esito primario era un cancro alla prostata clinicamente insignificante, definito come un punteggio di Gleason di 3+3. L'esito secondario era un cancro alla prostata clinicamente significativo, definito come un punteggio di Gleason di

3+4 o superiore. Sono state valutate anche altre definizioni consolidate e alternative di tumori clinicamente insignificanti e significativi (Tabella S4).

Analisi statistica

Abbiamo determinato che un campione di 36.000 uomini avrebbe fornito allo studio una potenza dell'80% per dimostrare la superiorità della sola biopsia mirata alla RM rispetto alla biopsia sistematica in termini di riduzione del cancro alla prostata clinicamente non significativo, con l'uso di un test bilaterale con un livello di significatività di 0,05 per l'esito primario. Questi calcoli si basavano sul presupposto che la strategia di utilizzare solo la biopsia mirata alla RM avrebbe ridotto del 50% la sovradiagnosi di cancro clinicamente non significativo (Sezione S7).

Abbiamo eseguito analisi sui risultati del primo round di screening dello studio GÖTEBORG-2 (Fig. 1). L'analisi principale, condotta secondo il principio intention-to-treat, ha esaminato i dati di tutti i partecipanti dei due gruppi, indipendentemente dall'adesione al protocollo. Due varianti di analisi per protocollo sono state eseguite come analisi di sensibilità. Ai fini dell'analisi intention-to-treat, i partecipanti che avevano un'indicazione per la biopsia ma non si sono sottoposti a biopsia sono stati considerati non affetti da cancro. Per indagare l'importanza di questi valori mancanti, abbiamo eseguito un'altra analisi di sensibilità basata sull'imputazione multipla dell'esito primario (Sezione S8).

L'analisi per protocollo è stata limitata ai partecipanti che avevano aderito rigorosamente al percorso diagnostico specificato nel protocollo. I partecipanti che avevano aderito rigorosamente al percorso diagnostico, ma avevano escluso i risultati di possibili biopsie sistematiche nel gruppo sperimentale se tali biopsie erano state eseguite durante la fase di biopsia diagnostica della sperimentazione e le biopsie mirate erano benigne.

Abbiamo valutato gli esiti primari e secondari confrontando il rischio relativo e la differenza nella rilevazione del cancro tra il gruppo sperimentale e il gruppo di riferimento e calcolando intervalli di confidenza bilaterali al 95%. I risultati della biopsia nel gruppo di riferimento sono stati valutati in due modi: uno che includeva tutti i tumori rilevati (risultati della biopsia mirata alla risonanza magnetica e sistematica) e uno che includeva i tumori rilevati quando la biopsia mirata veniva ignorata (risultati della sola biopsia sistematica). Il metodo del punteggio è stato utilizzato per testare e calcolare.

intervalli di confidenza variabili. Le ampiezze degli intervalli di confidenza non sono state aggiustate per la molteplicità e non devono essere utilizzate al posto dei test di ipotesi. Il test di significatività è stato eseguito solo per la definizione principale di cancro clinicamente non significativo (punteggio di Gleason, 3+3). Un valore di AP inferiore a 0,05 è stato considerato indicativo di significatività statistica. Le analisi statistiche sono state con-

condotto con l'uso del software statistico R, versione 4.0.3 (R Foundation).

Risultati

Partecipanti alla sperimentazione

Dei 38.775 uomini assegnati in modo casuale al gruppo di screening, 37.887 sono stati invitati

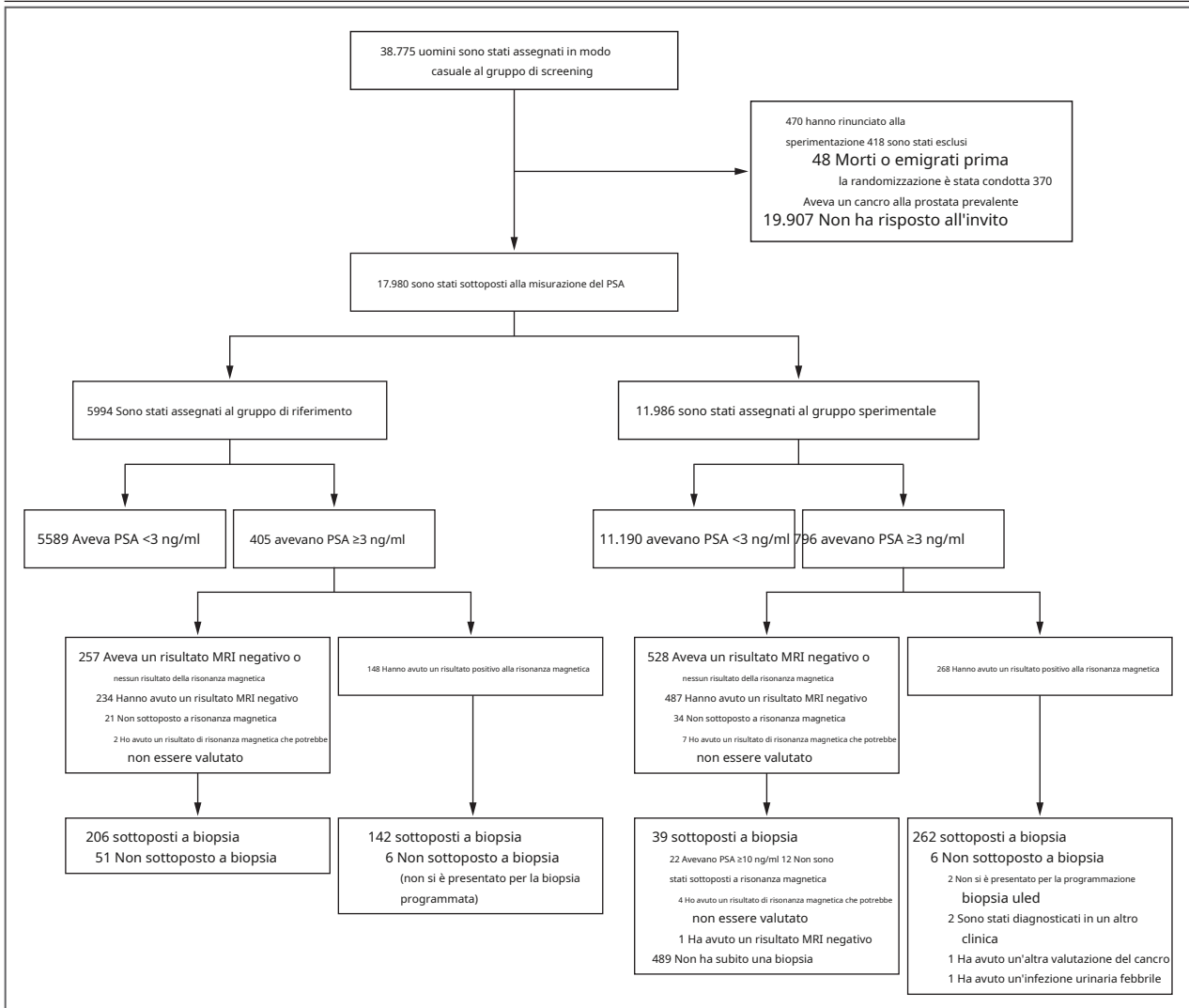


Figura 1. Randomizzazione e arruolamento.

Uomini di età compresa tra 50 e 60 anni identificati da un registro di popolazione sono stati invitati allo screening. Coloro che hanno accettato di sottoporsi a screening e al test dell'antigene prostatico specifico (PSA) sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di riferimento o al gruppo sperimentale. Agli uomini di entrambi i gruppi con un livello di PSA di almeno 3 ng per millilitro è stato offerto uno screening multiparametrico con risonanza magnetica (RM). I partecipanti al gruppo di riferimento sono stati sottoposti a biopsie prostatiche sistematiche (da 10 a 12 prelievi) indipendentemente dai risultati della RM e, eventualmente, a biopsie mirate (4 prelievi) in caso di risultati positivi alla RM (punteggio PI-RADS [Prostate Imaging Reporting and Data System] da 3 a 5; i punteggi variano da 1 a 5, con punteggi più alti che indicano lesioni clinicamente più sospette). Gli uomini del gruppo sperimentale sono stati sottoposti a biopsia prostatica mirata solo se la RM mostrava lesioni sospette (punteggio PI-RADS da 3 a 5), a meno che il livello di PSA non fosse pari o superiore a 10 ng per millilitro.

per partecipare al primo round dello studio; 17.980 (47%) sono stati sottoposti al test del PSA (Fig. 1). Il test del PSA pre-studio era comune (riportato nel 32% dei partecipanti), ma la percentuale di coloro che si erano sottoposti a una biopsia prostatica pre-studio era molto bassa (1%) nei due gruppi (Tabella 1).

Circa il 7% dei partecipanti ai due gruppi presentava un livello di PSA elevato (≥ 3 ng per millilitro); meno dell'1% presentava un livello di PSA pari o superiore a 10 ng per millilitro. Dei partecipanti con PSA elevato, il 95% è stato sottoposto a risonanza magnetica. Tra coloro che avevano un'indicazione per la biopsia, 348 su 405 partecipanti (86%) nel gruppo di riferimento e 300 su 335 (90%) nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti a biopsia.

Risultati

Un totale di 66 degli 11.986 partecipanti del gruppo sperimentale (0,6%) ha ricevuto una diagnosi di cancro alla prostata clinicamente non significativo, rispetto a 72 dei 5.994 partecipanti (1,2%) nel gruppo di riferimento, una differenza di -0,7 punti percentuali (intervallo di confidenza [CI] al 95%, da -1,0 a -0,4; rischio relativo, 0,46; CI al 95%, da 0,33 a 0,64; $P < 0,001$). Quando abbiamo analizzato i risultati della sola biopsia sistematica nel gruppo di riferimento, il rischio relativo corrispondente era 0,45 (CI al 95%, da 0,32 a 0,63). Un cancro clinicamente significativo è stato rilevato in 110 partecipanti (0,9%) nel gruppo sperimentale, rispetto a 68 (1,1%) nel gruppo di riferimento (rischio relativo, 0,81; CI al 95%, da 0,60 a 1,10). I risultati delle analisi e degli esiti sono riportati nella Tabella 2. I risultati delle analisi dei tumori clinicamente significativi e non significativi secondo definizioni alternative di esiti sono inclusi nella Tabella S4.

L'esito della biopsia prostatica in base al gruppo di studio e al punteggio PI-RADS è mostrato nella Tabella 3. Gli approcci terapeutici primari sono mostrati nella Tabella 4.

Un tumore clinicamente significativo, rilevato solo tramite biopsia sistematica, è stato diagnosticato in 10 partecipanti del gruppo di riferimento; 9 dei partecipanti avevano una risonanza magnetica negativa e 1 aveva risultati falsi positivi alla risonanza magnetica. La malattia di Gleason 3+4 è stata diagnosticata in tutti i 10 partecipanti; tumori con un pattern di Gleason 4 inferiore al 5% sono stati diagnosticati in 6 partecipanti, la malattia in stadio clinico T1c è stata diagnosticata in 7 partecipanti e la malattia in stadio T2a o T2b è stata diagnosticata in 3. La malattia è stata gestita principalmente con sorveglianza attiva in 6 par-

Tabella 1. Caratteristiche dei partecipanti alla randomizzazione.*

Caratteristica	Riferimento Gruppo (N= 5994)	Sperimentale Gruppo (N= 11.986)
Età media (IQR) — anni	56 (52–59)	56 (52–59)
Storia familiare di cancro alla prostata — NO. (%)		
SÌ	630 (11)	1264 (11)
NO	2754 (46)	5554 (46)
Dati mancanti	2610 (44)	5168 (43)
Test PSA pre-processuale — n. (%)		
SÌ	1948 (32)	3878 (32)
NO	2513 (42)	5012 (42)
Dati mancanti	1533 (26)	3096 (26)
Biopsia prostatica preliminare — n. (%)		
SÌ	75 (1)	170 (1)
NO	4427 (74)	8806 (73)
Dati mancanti	1492 (25)	3010 (25)
Livello mediano di PSA (IQR) — ng/ml	0,8 (0,5–1,4)	0,8 (0,5–1,4)
Livello PSA — n. (%)		
<3 ng/ml	5589 (93)	11.190 (93)
da 3 a 9,9 ng/ml	389 (6)	737 (6)
≥ 10 ng/ml	16 (<1)	59 (<1)

* I livelli pre-studio dell'antigene prostatico specifico (PSA) e le informazioni biptiche sono stati ottenuti tramite questionari elettronici inviati agli uomini invitati a partecipare allo studio. IQR indica l'intervallo interquartile.

partecipanti ed è stato trattato con prostatectomia radicale in 3 e radioterapia in 1.

Nel gruppo sperimentale, il cancro è stato diagnosticato in 128 partecipanti con un livello di PSA inferiore a 10 ng per millilitro esclusivamente mediante biopsie diagnostiche mirate. Di questi 128 uomini, 72 avevano un punteggio di Gleason di 3+3, 62 dei quali (86%) sono stati sottoposti a successiva biopsia sistematica di conferma. Di questi 62 partecipanti, il punteggio di Gleason è stato migliorato in 16 (26%): 15 a Gleason 3+4 e 1 a Gleason 3+5 (Tabella S5A). Le lesioni Gleason 3+3 rilevate mediante biopsia sistematica differivano solo per l'estensione tumorale da quelle rilevate mediante biopsia mirata di lesioni sospette evidenziate alla risonanza magnetica, con un volume maggiore misurato nei tumori visibili alla risonanza magnetica (Tabella S5B).

Sicurezza

Lievi eventi avversi (più comunemente ematuria ed ematospermia) erano comuni nei due

Tabella 2. Analisi e risultati per la diagnosi del cancro alla prostata.

Analisi e risultato	Riferimento Gruppo (N= 5994)*		Gruppo sperimentale (N= 11.986)		Gruppo sperimentale vs. gruppo di riferimento, biopsia mirata alla risonanza magnetica e sistematica		Gruppo sperimentale vs. gruppo di riferimento, Biopsia sistematica	
	Risonanza magnetica mirata e Biopsia sistematica	Sistematico Biopsia	Mirata alla risonanza magnetica Biopsia	Tra gruppi Differenza (95% CI)	Rischio relativo (95% CI)	Tra gruppi Differenza (95% CI)	Rischio relativo (95% CI)	Tra gruppi Differenza (95% CI)
Analisi primaria [†]								
PSA ≥3 ng/ml — n. (%)	405 (6.8)	405 (6.8)	796 (6.6)					
Indicazione biopsia — n. (%)	405 (6.8)	405 (6.8)	335 (2.8)					
Biopsia eseguita e PSA ≥3 ng/ml — NO. (%)	348 (5.8)	347 (5.8)	301 (2.5) [‡]					
Qualsiasi cancro alla prostata — no. (%)	140 (2.3)	131 (2.2)	176 (1.5)		0.63 (da 0.50 a 0.78)	-0.9 (-1.3 a -0.4)	0.67 (da 0.54 a 0.84)	-0.7 (-1.2 a -0.3)
Cancro clinicamente insignificante — n. (%)	72 (1.2)	73 (1.2)	66 (0.6)		0.46 (da 0.33 a 0.64) [§]	-0.7 (da -1.0 a -0.4)	0.45 (da 0.32 a 0.63)	-0.7 (da -1.0 a -0.4)
Cancro clinicamente significativo — n. (%)	68 (1.1)	58 (1.0)	110 (0.9)		0.81 (da 0.60 a 1.10)	-0.2 (-0.6 a 0.1)	0.95 (da 0.69 a 1.31)	-0.1 (-0.4 a 0.2)
Cancro clinicamente insignificante, con correzione zione per i dati mancanti della biopsia — n. (%) [¶]	80 (1.3)	81 (1.4)	75 (0.6)		0.47 (da 0.33 a 0.65)	-0.7 (-1.0 a -0.4)	0.46 (da 0.33 a 0.64)	-0.7 (-1.0 a -0.4)
Analisi per protocollo —n./n. totale (%) [†]								
PSA ≥3 ng/ml	336/5925 (5.7)	347/5936 (5.8)	734/11.924 (6.2)					
Biopsia eseguita e PSA ≥3 ng/ml	336/5925 (5.7)	347/5936 (5.8)	274/11.924 (2.3)					
Qualsiasi cancro alla prostata	135/5925 (2.3)	131/5936 (2.2)	159/11.924 (1.3)		0.59 (da 0.47 a 0.74)	-0.9 (da -1.4 a -0.5)	0.60 (da 0.48 a 0.76)	-0.9 (da -1.3 a -0.5)
Cancro clinicamente insignificante	68/5925 (1.1)	73/5936 (1.2)	59/11.924 (0.5)		0.43 (da 0.30 a 0.61)	-0.7 (-1.0 a -0.4)	0.40 (da 0.29 a 0.57)	-0.7 (-1.1 a -0.4)
Cancro clinicamente significativo	67/5925 (1.1)	58/5936 (1.0)	100/11.924 (0.8)		0.74 (da 0.55 a 1.01)	-0.3 (da -0.6 a 0.0)	0.86 (da 0.62 a 1.19)	-0.1 (da -0.5 a 0.2)

Analisi per protocollo modificata — n./n. totale (%)†	Risonanza magnetica mirata e Biopsia sistematica		Sistematico		Metodo alla risonanza magnetica		Tra gruppi		Tra gruppi	
	Biopsia sistematica	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Biopsia	Rischio relativo (95% CI)	Differenza (95% CI)	Rischio relativo (95% CI)	Differenza (95% CI)	punti percentuali
PSA ≥3 ng/ml	336/5925 (5.7)	347/5936 (5.8)	738/11.928 (6.2)							
Biopsia eseguita e PSA ≥3 ng/ml	336/5925 (5.7)	347/5936 (5.8)	278/11.928 (2.3)							
Qualsiasi cancro alla prostata	135/5925 (2.3)	131/5936 (2.2)	156/11.928 (1.3)			0,57 (da 0,46 a 0,72)	-1,0 (da -1,4 a -0,6)	0,59 (da 0,47 a 0,75)	-0,9 (da -1,3 a -0,5)	
Cancro clinicamente insignificante	68/5925 (1.1)	73/5936 (1.2)	57/11.928 (0.5)			0,42 (da 0,29 a 0,59)	-0,7 (-1,0 a -0,4)	0,39 (da 0,27 a 0,55)	-0,8 (-1,1 a -0,5)	
Cancro clinicamente significativo	67/5925 (1.1)	58/5936 (1.0)	99/11.928 (0.8)			0,73 (da 0,54 a 1,00)	-0,3 (da -0,6 a 0,0)	0,85 (da 0,62 a 1,18)	-0,1 (da -0,5 a 0,1)	

* I risultati nel gruppo di riferimento sono stati analizzati in base a tutti i tumori rilevati (risultati di biopsie mirate alla risonanza magnetica e sistematiche) e ai tumori rilevati ignorando le biopsie mirate (valutazione dei soli risultati delle biopsie sistematiche). Le analisi dell'individuazione del tumore in un terzo sottogruppo del gruppo di riferimento (risultati delle sole biopsie mirate alla risonanza magnetica) sono riportate nella Tabella S7.

† L'analisi primaria, eseguita secondo il principio dell'intenzione di trattamento, ha incluso i dati dei partecipanti che erano stati sottoposti a randomizzazione ed erano stati assegnati a uno dei due gruppi. Indipendentemente dall'aderenza al protocollo. L'analisi per protocollo è stata limitata ai partecipanti che avevano aderito rigorosamente al percorso diagnostico specificato nel protocollo. L'analisi per protocollo modificata includeva i dati dei partecipanti che avevano aderito rigorosamente al percorso diagnostico, ma escludeva i risultati di possibili biopsie sistematiche nel gruppo sperimentale se eseguite durante la fase di biopsia diagnostica dello studio e se i risultati delle biopsie mirate erano benigni.

‡ Un partecipante è stato sottoposto a biopsia ma non aveva un'indicazione per la biopsia come descritto nel protocollo. § P<0,001.

¶ Il numero mediano di tumori insignificanti è stato calcolato per 100 set di dati imputati.

gruppi. Sette partecipanti (0,1%) nel gruppo di riferimento hanno ricevuto prescrizioni di antibiotici per il trattamento ambulatoriale delle infezioni del tratto urinario entro 30 giorni dalla biopsia, rispetto a tre partecipanti (0,03%) nel gruppo sperimentale. Un totale di cinque partecipanti sono stati ricoverati in ospedale entro 30 giorni dalla biopsia. — quattro (0,07%) nel gruppo di riferimento (due per urosepsi, uno per polmonite e uno per ipertensione acuta) e uno (0,008%) nel gruppo sperimentale (per urosepsi). Non sono stati segnalati decessi entro 30 giorni dalla biopsia (Tabella S6). Le deviazioni dal protocollo sono mostrate nella Tabella S8.

Discussione

I percorsi per la valutazione diagnostica di un livello elevato di PSA variano a seconda delle linee guida. Ad esempio, l'American Association of Urology consiglia di eseguire una biopsia sistematica in combinazione con un campionamento mirato tramite risonanza magnetica.^{25e} L'Associazione Europea di Urologia raccomanda biopsie sistematiche in tutti gli uomini con risultati positivi alla risonanza magnetica se non sono stati sottoposti a biopsia e negli uomini con risultati negativi alla risonanza magnetica se il sospetto clinico di cancro è elevato.¹⁹

Il nostro studio ha dimostrato che la modifica dell'algoritmo diagnostico per includere la risonanza magnetica pre-biopsia in tutti i partecipanti con livelli elevati di PSA e solo la biopsia mirata delle lesioni con un punteggio PI-RADS da 3 a 5, e nessuna biopsia delle lesioni con punteggi PI-RADS da 1 a 2, ha ridotto della metà il rischio di rilevare tumori Gleason 3+3. Poiché la frequente rilevazione di piccoli tumori Gleason 3+3 dopo lo screening con PSA è considerata un fattore determinante nell'elevata incidenza di sovradiagnosi potenzialmente dannose del cancro alla prostata, questo risultato è importante. Questa strategia ha anche ridotto considerevolmente la percentuale di biopsie nei partecipanti del gruppo sperimentale con livelli elevati di PSA. Sebbene l'incidenza di eventi avversi gravi dopo la biopsia prostatica nel nostro studio sia stata bassa. — probabilmente a causa dell'età relativamente giovane dei partecipanti — la biopsia prostatica è una procedura spiacevole e potenzialmente rischiosa.²⁶

Quasi tutte le valutazioni dei programmi di screening del cancro alla prostata hanno concluso che non vi sono prove che suggeriscano un beneficio netto dello screening a causa dell'elevato tasso di sovradiagnosi.¹⁰⁻¹² Un importante dilemma etico è che lo screening del cancro alla prostata porta a diagnosi di cancro in molti pazienti, una grande percentuale dei quali si sottopone a un trattamento radicale e

Tabella 3. Risultato della risonanza magnetica e rilevamento del cancro.*

Gruppo e risultato	Nessuna biopsia	Biopsia benigna	Punteggio Gleason	Punteggio Gleason	Punteggio Gleason	Punteggio Gleason
			3+3	3+4	4+3	> 4+3
numero/numero totale (percentuale)						
Gruppo di riferimento						
Risonanza magnetica non eseguita	14/21 (67)	5/21 (24)	1/21 (5)	0	0	1/21 (5)
Risonanza magnetica incompleta o non valutabile	0	2/2 (100)	0	0	0	0
PI-RADS 1-2	37/240 (15)	154/240 (64)	40/240 (17)	9/240 (4)	0	0
PI-RADS 3	4/41 (10)	24/41 (59)	7/41 (17)	5/41 (12)	1/41 (2)	0
PI-RADS 4	2/85 (2)	23/85 (27)	23/85 (27)	25/85 (29)	4/85 (5)	8/85 (9)
PI-RADS 5	0	0	1/16 (6)	16/10 (62)	2/16 (12)	3/16 (19)
Totale partecipanti	57/405 (14)	208/405 (51)	72/405 (18)	49/405 (12)	7/405 (2)	12/405 (3)
Gruppo sperimentale						
Risonanza magnetica non eseguita	20/34 (59)	7/34 (21)	4/34 (12)	2/34 (6)	0	1/34 (3)
Risonanza magnetica incompleta o non valutabile	2/7 (29)	1/7 (14)	3/7 (43)	1/7 (14)	0	0
PI-RADS 1-2	467/488 (96)	19/488 (4)	0	1/488 (<1)	1/488 (<1)	0
PI-RADS 3	3/65 (5)	38/65 (58)	15/65 (23)	8/65 (12)	1/65 (2)	0
PI-RADS 4	2/150 (1)	56/150 (37)	38/150 (25)	43/150 (29)	6/150 (4)	5/150 (3)
PI-RADS 5	1/52 (2)	4/52 (8)	6/52 (12)	22/52 (42)	6/52 (12)	13/52 (25)
Totale partecipanti	495/796 (62)	125/796 (16)	66/796 (8)	77/796 (10)	14/796 (2)	19/796 (2)

* Il punteggio di Gleason per ciascun paziente si basava sul punteggio di Gleason di ciascun campione biptico, definito come la somma del grado di Gleason più comune più il grado di Gleason più alto rimanente; i punteggi vanno da 6 (grado di cancro più basso) a 10 (grado di tumore più alto). I punteggi del Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) vanno da 1 a 5, con punteggi più alti che indicano lesioni clinicamente più sospette.

rischiano effetti collaterali permanenti nel trattamento di una malattia che potrebbe non essere mai progredita nel corso della loro vita.²⁷Tuttavia, il cancro alla prostata costituisce un grave problema di salute in tutto il mondo e uno screening regolare del PSA può ridurre il rischio di morte per cancro alla prostata.^{1,13}Inoltre, il test del PSA è ampiamente disponibile in tutto il mondo e lo screening opportunistico è onnipresente.

Nel nostro studio, il tumore clinicamente non significativo è stato il riscontro tumorale più comune nei partecipanti sottoposti a biopsia sistematica (72 su 140 partecipanti [51%] nel gruppo di riferimento). Questa percentuale è superiore a quella riscontrata in studi precedenti, anche tra i pazienti indirizzati alla biopsia in popolazioni cliniche come quelle dello studio PRECISION (Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image Guidance or Not?) e del National Institutes of Health Trio Study.^{15,28}Tuttavia, la percentuale di tumori clinicamente non significativi nel nostro studio è stata simile o inferiore a quella di altri studi di screening in cui i partecipanti sono stati sottoposti a biopsia senza una precedente valutazione clinica. Ad esempio, la percentuale di punteggio di Gleason 3+3

i tumori erano del 72% nello studio ERSPC¹e il 66% nello studio PLCO.⁹Studi successivi hanno anche mostrato un'elevata incidenza di rilevamento del cancro Gleason 3+3 quando tutti i partecipanti con livelli elevati di PSA sono stati sottoposti a biopsia sistematica (77% di tutti i tumori rilevati nello studio CAP²⁹e il 41% a Stoccolma-330).

Nel nostro studio, la probabilità di diagnosticare tumori Gleason 3+3 è stata ridotta del 54%, ma non trascurabile (38%), tra i partecipanti del gruppo sperimentale sottoposti alla sola biopsia mirata tramite risonanza magnetica. Tuttavia, i tumori Gleason 3+3 rilevati nel gruppo sperimentale erano in generale più grandi di quelli rilevati nel gruppo di riferimento e potrebbero aver avuto un'importanza clinica, soprattutto in questa fascia di età relativamente giovane in cui la progressione di grado potrebbe verificarsi con l'avanzare dell'età.^{31,32}Uno studio recente ha inoltre dimostrato che i tumori Gleason 3+3 visibili alla risonanza magnetica presentano un rischio maggiore di progressione rispetto ai tumori negativi alla risonanza magnetica.³³Poiché la definizione di sovradignosi è controversa,^{32,34}abbiamo eseguito tre analisi di sensibilità utilizzando tre definizioni alternative che hanno preso in considerazione anche

Tabella 4. Trattamento in base al gruppo di rischio.*

Gruppo e trattamento	Rischio molto basso	Basso rischio	Rischio intermedio	Alto rischio	Avanzato	Totale
	<i>numero/numero totale (percentuale)</i>					
Gruppo di riferimento						
Qualsiasi cancro alla prostata	30/5994 (0,5)	40/5994 (0,7)	60/5994 (1,0)	10/5994 (0,2)	0	140/5994 (2,3)
Sorveglianza attiva	30/30 (100,0)	30/40 (75,0)	13/60 (21,7)	0	—	73/5994 (1,2)
Prostatectomia radicale	0	10/40 (25,0)	35/60 (58,3)	6/10 (60,0)	—	51/5994 (0,9)
Radioterapia	0	0	11/60 (18,3)	4/10 (40,0)	—	15/5994 (0,3)
Altro trattamento	0	0	1/60 (1,7)	0	—	1/5994 (<0,1)
Sconosciuto	0	0	0	0	—	0
Gruppo sperimentale						
Qualsiasi cancro alla prostata	19/11.986 (0,2)	43/11.986 (0,4)	100/11.986 (0,8)	12/11.986 (0,1)	2/11.986 (<0,1)	176/11.986 (1,5)
Sorveglianza attiva	16/19 (84,2)	28/43 (65,1)	14/100 (14,0)	0	0	58/11.986 (0,5)
Prostatectomia radicale	3/19 (15,8)	14/43 (32,6)	68/100 (68,0)	9/12 (75,0)	0	94/11.986 (0,8)
Radioterapia	0	0	14/100 (14,0)	3/12 (25,0)	0	17/11.986 (0,1)
Trattamento ormonale	0	0	1/100 (1,0)	0	2/2 (100,0)	3/11.986 (<0,1)
Altro trattamento	0	1/43 (2,3)	2/100 (2,0)	0	0	3/11.986 (<0,1)
Sconosciuto	0	0	1/100 (1,0)	0	0	1/11.986 (<0,1)

* I gruppi di rischio sono stati definiti utilizzando una classificazione modificata del National Comprehensive Cancer Network. Il rischio molto basso è stato definito come stadio T1c, punteggio di Gleason pari a 3+3, tumore con massimo due settori, livello di PSA inferiore a 10 ng per millilitro, densità del PSA inferiore a 0,15 ng per millilitro per grammo e lesioni diverse da N1 e M1. Il rischio basso è stato definito come tumore stadiale da T1c a T2a o b, punteggio di Gleason pari a 3+3, livello di PSA inferiore a 10 ng per millilitro e lesioni diverse da N1 e M1 ma non appartenenti al gruppo a rischio molto basso. Il rischio intermedio è stato definito come tumore stadiale da T2c o punteggio di Gleason pari o inferiore a 7 o livello di PSA compreso tra 10 e 20 ng per millilitro e lesioni diverse da N1 e M1 ma non appartenenti al gruppo ad alto rischio. Il rischio elevato è stato definito come presenza di tumore in stadio T3-T4 o con punteggio di Gleason superiore a 7 o con un livello di PSA superiore a 20 ng per millilitro o con più di 4 settori con lesioni con punteggio di Gleason superiore a 7 e lesioni diverse da N1 o M1. Il rischio avanzato è stato definito come presenza di lesioni N1 o M1 o con un livello di PSA superiore a 100 ng per millilitro.

dimensioni del tumore. Quando abbiamo utilizzato le definizioni alternative degli esiti nelle analisi, abbiamo riscontrato percentuali inferiori di tumori clinicamente non significativi rispetto all'analisi primaria, soprattutto nel gruppo sperimentale (Tabella S4).

Il nostro studio ha dimostrato che nel gruppo sperimentale sono stati rilevati il 19% in meno di tumori clinicamente significativi rispetto al gruppo di riferimento (rischio relativo, 0,81; IC al 95%, da 0,60 a 1,10). I tumori clinicamente significativi nel gruppo di riferimento rilevati mediante sola biopsia sistematica (in 10 partecipanti) erano per lo più di piccole dimensioni e presentavano tutti un punteggio di Gleason di 3+4, con una piccola percentuale di pattern di Gleason 4 rilevato. Sei dei 10 partecipanti presentavano una malattia gestita con sorveglianza attiva e 4 sono stati sottoposti a trattamento radicale. È improbabile che una diagnosi tardiva in questi partecipanti sia dannosa, ma il follow-up futuro è importante.³⁵

In questo studio, a tutti i partecipanti del gruppo di riferimento è stata offerta una valutazione con risonanza magnetica; come-

Tuttavia, poiché abbiamo separato i dati sulle biopsie sistematiche e su quelle mirate alla risonanza magnetica, abbiamo potuto confrontare separatamente i risultati delle biopsie sistematiche nel gruppo di riferimento, ignorando i risultati della risonanza magnetica. Le diagnosi in 10 dei 68 partecipanti (15%) con cancro clinicamente significativo sarebbero state perse o ritardate se fosse stata eseguita solo la biopsia sistematica, ma il numero di tumori clinicamente insignificanti rilevati è rimasto invariato.

Il nostro studio presenta diversi punti di forza, tra cui le sue ampie dimensioni e il disegno basato sulla popolazione. Il bias di campionamento è stato ridotto dall'uso di modelli di biopsia standardizzati nei due gruppi. Il bias diagnostico è stato minimizzato dalla revisione esterna in cieco di tutti i campioni biopici. I limiti dello studio includono l'età relativamente giovane dei partecipanti e il disegno monocentrico, che potrebbe limitarne la generalizzabilità. È stato valutato se le tecniche di biopsia più recenti, come la biopsia transperineale e la tecnologia di fusione guidata dalle immagini, possano migliorare le prestazioni diagnostiche.

L'efficacia dell'algoritmo di screening è sconosciuta. Come minimo, si prevede che tali metodi produrranno alla fine un effetto ancora maggiore di quello osservato nel nostro studio.

Sono attualmente in corso studi randomizzati e controllati che confrontano l'efficacia della biopsia transperineale rispetto alla biopsia guidata da ecografia transrettale per quanto riguarda la rilevazione del cancro alla prostata e le complicanze infettive. La fattibilità e la scalabilità della biopsia transperineale per lo screening di popolazione devono ancora essere studiate. Un vantaggio della biopsia transrettale è che può essere eseguita in anestesia locale presso l'ambulatorio di un urologo. Inoltre, nel primo ciclo di screening, riportato qui, è stata utilizzata la risonanza magnetica multiparametrica; tuttavia, poiché la risonanza magnetica biparametrica senza mezzo di contrasto ha dimostrato di non essere inferiore alla risonanza magnetica multiparametrica per la rilevazione del cancro alla prostata e per la riduzione dell'incidenza di falsi positivi,³⁶ il protocollo dello studio è stato modificato per utilizzare la risonanza magnetica biparametrica a partire dal secondo ciclo di screening. Nella nostra analisi del primo ciclo di screening nell'attuale studio, abbiamo scoperto che un algoritmo di screening che in-

La misurazione del PSA inclusa seguita da valutazione MRI e biopsia mirata, rispetto alla biopsia sistematica di tutti i partecipanti con PSA elevato, ha portato a una riduzione sostanziale della sovradiagnosi a costo di perdere un numero limitato di tumori clinicamente significativi.

Con il supporto della Karin and Christer Johansson's Foundation, della Swedish Cancer Society, di sovvenzioni statali svedesi nell'ambito dell'accordo tra il governo svedese e i consigli di contea, dell'accordo ALF (numero 966044), del Consiglio Svedese per la Ricerca, di Biocare, del Centro Regionale per il Cancro della Regione Occidentale della Svezia, dell'Associazione Svedese per il Cancro alla Prostata, di AFA Insurance e della Nordic Cancer Union. La Dott.ssa Carlsson ha ricevuto il sostegno del National Institutes of Health (National Cancer Institute) per il Memorial Sloan Kettering Cancer Center attraverso il Cancer Center Support Grant (numeri di assegnazione: P30 CA008748 e K22-CA234400).

I moduli di divulgazione forniti dagli autori sono disponibili insieme al testo completo di questo articolo su NEJM.org.

Una dichiarazione sulla condivisione dei dati fornita dagli autori è disponibile insieme al testo completo di questo articolo su NEJM.org.

Ringraziamo Helén Ahlgren, l'infermiera Maria Nyberg ed Emelie Tubbin dell'amministrazione dello studio GÖTEBORG-2; le infermiere Linda Svensson e Jenny Fernström per l'assistenza durante gli esami clinici dei partecipanti, tra cui la biopsia prostatica; gli infermieri radiografi Stig Eriksson ed Erica De Coursey per l'assistenza tecnica con le risonanze magnetiche; il Prof. Freddie Hamdy, la Prof.ssa Sophia Zackrisson e il Prof. Olof Akre per il loro prezioso contributo al comitato consultivo; e il Dott. Fredrik Jäderling per aver partecipato alla convalida esterna dei risultati delle risonanze magnetiche.

Riferimenti

- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening e mortalità per cancro alla prostata in uno studio europeo randomizzato. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. Follow-up a 16 anni dello studio randomizzato europeo sullo screening per il cancro alla prostata. *Eur Urol* 2019;76:43-51.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Risultati di mortalità dello studio randomizzato di Göteborg sullo screening del cancro alla prostata basato sulla popolazione. *Lancet Oncol* 2010;11: 725-32.
- Frånlund M, Månsson M, Godtman RA, et al. Risultati di 22 anni di follow-up nello studio randomizzato di Göteborg sullo screening del cancro alla prostata basato sulla popolazione. *J Urol* 2022;208:292-300.
- Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effetto di un intervento di screening a bassa intensità basato sul PSA sulla mortalità per cancro alla prostata: studio clinico randomizzato CAP. *JAMA* 2018;319:883-95.
- Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Follow-up esteso per l'incidenza e la mortalità del cancro alla prostata tra i partecipanti allo studio randomizzato di screening per il cancro alla prostata, ai polmoni, al colon-retto e alle ovaie. *BJU Int* 2019;123:854-60.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Prostatectomia radicale o attesa vigile nel carcinoma prostatico in fase iniziale. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
- Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, et al. Prostatectomia radicale o osservazione per carcinoma prostatico clinicamente localizzato: follow-up esteso dello studio PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial). *Eur Urol* 2020;77:713-24.
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Risultati a 10 anni dopo monitoraggio, intervento chirurgico o radioterapia per carcinoma prostatico localizzato. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
- Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening per il cancro alla prostata: una revisione delle prove per la US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:762-71.
- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening per il cancro alla prostata. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: CD004720.
- Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening per il cancro alla prostata: dichiarazione di raccomandazione della US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319: 1901-13.
- Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. Neoplasia intraepiteliale prostatica di alto grado (HGPIN) e adenocarcinoma prostatico tra i 20 e i 69 anni: studio autoptico di 249 casi. *In Vivo* 1994; 8:439-43.
- Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalenza del cancro alla prostata all'autopsia: studio trasversale su soggetti Cau- non sottoposti a screening uomini caucasici e asiatici. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1050-8.
- Kasivivanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. Biopsia standard o mirata alla risonanza magnetica per la diagnosi del cancro alla prostata. *N Engl J Med* 2018;378:1767-77.
- Klotz L, Chin J, Black PC, et al. Confronto tra biopsia mirata mediante risonanza magnetica multiparametrica e biopsia ecografica transrettale sistematica per uomini naive alla biopsia a rischio di cancro alla prostata: uno studio clinico randomizzato di fase 3. *JAMA Oncol* 2021;7:534-42.
- Eklund M, Discacciati A, Nordström T. Biopsia mirata alla risonanza magnetica nello screening del cancro alla prostata. *N Engl J Med* 2021;385:2110-1.
- Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, et al. Carcinoma prostatico clinicamente localizzato: linee guida AUA/ASTRO. I. Introduzione, valutazione del rischio, stadiazione e gestione basata sul rischio. *J Urol* 2022;208: 10-8.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. Linee guida EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG sul cancro alla prostata — Aggiornamento 2020. 1. Screening, diagnosi e trattamento locale con intento curativo. *Eur Urol* 2021;79:243-62.
- Kohestani K, Månsson M, Arnsrud Godtman RA, et al. Lo studio GÖTEBORG prostate cancer screening 2: uno studio prospettico, randomizzato, basato sulla popolazione per lo screening del cancro alla prostata con test dell'antigene prostatico specifico seguito da

- risonanza magnetica della prostata. *Scand J Urol* 2021;55:116-24.
- 21.**Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System versione 2.1: aggiornamento 2019 di Prostate Imaging Reporting and Data System versione 2. *Eur Urol* 2019;76:340-51.
- 22.**Programma nazionale svedese di assistenza per il cancro alla prostata (<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancro-alla-prostata/vardprogram/>). (In svedese.)
- 23.**Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Accuratezza diagnostica della risonanza magnetica multiparametrica e della biopsia TRUS nel cancro alla prostata (PROMIS): uno studio di convalida e conferma in coppia. *Lancet* 2017;389:815-22.
- 24.**Miettinen O, Nurminen M. Analisi comparativa di due tassi. *Stat Med* 1985; 4:213-26.
- 25.**Fulgham PF, Rukstalis DB, Turkbey IB et al. Dichiarazione di intenti dell'AUA sull'uso della risonanza magnetica multiparametrica nella diagnosi, stadiazione e gestione del cancro alla prostata. *J Urol* 2017;198:832-8.
- 26.**Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complicanze dopo biopsia prostatica sistematica, casuale e guidata dalle immagini. *Eur Urol* 2017;71:353-65.
- 27.**Adami HO, Baron JA, Rothman KJ. Etica di uno studio di screening per il cancro alla prostata. *Lancet* 1994;343:958-60.
- 28.**Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. Biopsia mirata alla risonanza magnetica, sistematica e combinata per la diagnosi del cancro alla prostata. *N Engl J Med* 2020;382:917-28.
- 29.**Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Risultati di mortalità da uno studio randomizzato di screening per il cancro alla prostata. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 30.**Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. Biopsia standard o mirata alla risonanza magnetica nello screening del cancro alla prostata. *N Engl J Med* 2021;385:908-20.
- 31.**Assel M, Dahlin A, Ulmert D, et al. Associazione tra lead time e grado del cancro alla prostata: evidenza di progressione di grado dal follow-up a lungo termine di ampie coorti di popolazione non sottoposte a screening dell'antigene prostatico specifico. *Eur Urol* 2018;73:961-7.
- 32.**Epstein JI, Kibel AS. Ridenominazione del punteggio Gleason 6 della prostata in non canceroso: un errore
- idea scientificamente e per la cura del paziente. *J Clin Oncol* 2022;40:3106-9.
- 33.**Olivier J, Li W, Nieboer D, et al. I pazienti affetti da cancro alla prostata sottoposti a sorveglianza attiva con un riscontro sospetto alla risonanza magnetica presentano un rischio maggiore di necessitare di trattamento: risultati del consorzio Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance (GAP3) della Movember Foundation. *Eur Urol Open Sci* 2022;35:59-67.
- 34.**Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Sovradiagnosi e sovratrattamento del cancro alla prostata. *Eur Urol* 2014;65:1046-55.
- 35.**Wallström J, Geterud K, Kohestani K et al. Screening del cancro alla prostata con risonanza magnetica: risultati del secondo ciclo dello studio Göteborg Prostate Cancer Screening 2. *Eur Urol Oncol* 2022;5:54-60.
- 36.**Wallström J, Geterud K, Kohestani K et al. Risonanza magnetica bi- o multiparametrica in un programma di screening sequenziale per il cancro alla prostata con PSA seguito da risonanza magnetica? Risultati dello studio Göteborg Prostate Cancer Screening 2. *Eur Radiol* 2021;31:8692-702.

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.