

Applicazioni del PSA nella pratica clinica

Ciro Niro

Medico di medicina generale
San Severo (FG)
Responsabile Nazionale
Dipartimento Uro-Andrologia
AIMEF

Sull'utilizzo del PSA come test di screening oncologico non vi sono ad ora evidenze scientifiche certe, tanto che anche i trial più recenti arrivano a conclusioni discordanti. Sono in studio diverse varianti del marker, ma non esistendo certezze diagnostiche, la decisione di considerare un valore del PSA alterato e inviare il paziente a biopsia prostatica deve essere ritagliata sul singolo individuo, tenendo presente tutte le variabili considerate

L'antigene prostatico specifico (PSA) è un marker oncologico che ha rivoluzionato la gestione del carcinoma prostatico (CaP), per le sue importanti applicazioni cliniche nella diagnosi precoce, per il supporto nello staging prima del trattamento, per il monitoraggio e la gestione dopo il trattamento.

Il PSA è un enzima della famiglia delle callicreine con attività serinproteasica, prodotto dalle cellule ghiandolari prostatiche e secreto nel liquido seminale dove, attraverso la liquefazione della seminogelina, favorisce la mobilità degli spermatozoi. Esso è quindi presente fisiologicamente nel liquido seminale, dove è enzimaticamente attivo. La presenza nel sangue è da considerarsi accidentale e rappresenta la quota "sfuggita" inappropriatamente dalla ghiandola. In condizioni di integrità tissutale il PSA "sfugge" solo in minima quantità, mentre svariate alterazioni anatomiche inducono un suo maggior rilascio nel torrente circolatorio.

L'innalzamento del livello sierico di PSA è divenuto un importante marcatore di patologia prostatica, che include l'iperplasia benigna della prostata, la prostatite e soprattutto il cancro della prostata.

Esso è quindi un marker organo-specifico, ma non tumore specifico, con una sensibilità e specificità non proprio ottimali, soprattutto quando il suo valore cade nei range intermedi (2.5-4 ng/ml e 4-10 ng/ml).

Già oltre dieci anni fa, l'American Urological Association ha organizzato un gruppo di discussione allo

scopo di sviluppare un riferimento riguardo l'uso del PSA, sia per gli specialisti urologi sia per i medici di medicina generale. Il gruppo comprendeva un medico di medicina generale, due internisti, un radiologo oncologo e quattro urologi.

Quando dosare il PSA

Non esistono ancora evidenze scientifiche certe sul fatto che per una diagnosi precoce di cancro della prostata lo screening di massa, cioè il dosaggio del PSA in tutti i soggetti di un determinato range di età, anche se asintomatici, porti a un reale vantaggio in termini di sopravvivenza e non alla sola anticipazione della diagnosi. I primi risultati di due importanti trial pubblicati nel corso del 2009, uno europeo (ERSPC - European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, *NEJM* 2009; 360: 1320-8) e uno condotto negli USA (PLCO - Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial, *NEJM* 2009; 360: 1310-9) sulla riduzione della mortalità attraverso lo screening di massa del tumore prostatico, sono giunti a conclusioni abbastanza discordanti tra loro, per cui l'adozione di questo tipo di screening rimane tuttora controversa. D'altra parte, il sempre maggior ricorso al dosaggio del PSA dalla fine degli anni '80 in poi ha di fatto aumentato il numero di nuove diagnosi di carcinoma prostatico, con un drammatico picco dell'incidenza nel 1992, per poi diminuire e stabilizzarsi negli anni successivi. Di contro però la mortalità per CaP è risultata sostanzialmente stabile.

Proprio la stabilità della mortalità suggerisce che, differentemente da altre neoplasie, non tutti i tumori prostatici rappresentano un serio pericolo per la sopravvivenza dell'individuo tale da giustificare un trattamento. Sarà quindi fondamentale in futuro essere in grado di distinguere le lesioni identificate dal PSA, che possono realmente essere pericolose per il paziente, da quelle a lenta crescita, ben differenziate e non in grado di influenzare la storia naturale del paziente stesso.

Cause di variazioni del PSA

Le principali cause di aumento del livello di PSA sono:

- carcinoma prostatico;
- flogosi prostatiche;
- iperplasia prostatica benigna;
- ritenzione acuta di urine;
- eiaculazione;
- biopsia prostatica;
- cistoscopia.

Per contro, i livelli di PSA possono diminuire in circolo in seguito all'assunzione dei farmaci inibitori della 5- α -reduttasi (finasteride e dutasteride), utilizzati per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna e dell'alopecia androgenetica, con decrementi fino al 50% del valore.

Considerata la prevalenza del cancro prostatico nella popolazione affetta da ipertrofia prostatica, un abbassamento dei livelli di PSA indotto farmacologicamente può compromettere l'utilità diagnostica del marcatore in caso di presenza di neoplasia maligna, rendendo pertanto consigliabile l'esecuzione di un dosaggio del PSA:

- prima dell'inizio del trattamento;
- con un successivo monitoraggio semestrale;
- con esecuzione di un approfondimento diagnostico ulteriore nel caso non si osservino decrementi del PSA >50%, per escludere la compresenza di neoplasia.

I principali limiti del PSA sono costituiti dal fatto che non esiste un cut off certo per il carcinoma prostatico e dalla sua bassa specificità.

■ Cut off ideale

Il PSA resta un marker organo-specifico, per cui una sua elevazione non indica necessariamente la presenza di una neoplasia, così come, per converso, valori "normali" non possono escludere in senso assoluto la presenza di tumore.

La discussione, oggi non ancora conclusa, verte su quale sia il cut off ideale del PSA totale, al di sopra del quale deve essere presa in considerazione la possibilità che il soggetto sia affetto da CaP e quindi iniziare un iter di approfondimento diagnostico (biopsia) e cioè: "il cut off attuale di 4 ng/ml può essere ancora considerato idoneo?".

Il Prostate Cancer Prevention Trial (www.cancer.gov/pcpt), studio di ampia casistica, ha rilevato che il 15% di pazienti con PSA <4 ng/ml è portatore di una neoplasia prostatica clinicamente significativa e quindi non esiste un valore di PSA al di sotto del quale è possibile escludere con certezza assoluta la presenza di tumore prostatico.

Per tale motivo altri autori suggeriscono di abbassare il valore soglia del PSA a 2.5 ng/ml, soprattutto nei soggetti con familiarità per carcinoma prostatico (almeno un fami-

liare di primo grado con CaP, età inferiore ai 60 anni), reperto rettale patologico, PSA ratio particolarmente basso (<10%).

Le linee guida del National Cancer Comprehensive Network consigliano di procedere alla biopsia con un PSA >2.5 ng/ml e di ricorrere a PSA velocity o al PSA density per meglio discriminare i candidati alla biopsia.

L'European Association of Urology nelle sue linee guida raccomanda di impiegare un cut off di 4.0 ng/ml, mentre il livello della raccomandazione per un cut off di 2.5-3 ng/ml è basso.

■ Specificità

La specificità del solo PSA totale (PSAt) non è soddisfacente (tabella 1), in particolare per valori di PSAt compresi fra 2.5 ng/ml e 4 ng/ml dove maggiori sono le sovrapposizioni tra carcinoma prostatico e iperplasia prostatica benigna e l'interesse a distinguerle.

Poiché la diagnosi di CaP è possibile solo con il reperto istologico, la bassa specificità del test, finalizzato all'orientamento diagnostico, ha come conseguenza l'esecuzione di un alto numero di biopsie inutili.

Un metodo per migliorare la specificità del PSA, quindi ridurre il numero di biopsie inutili, è l'uso del dosaggio del rapporto PSA free/totale-PSA ratio (il PSA circola nel sangue in due frazioni distinte: una legata alle proteine plasmatiche e una libera).

Per ragioni ancora non chiare, i pazienti con neoplasia prostatica tendono a presentare un rapporto PSA free/totale inferiore a quello riscontrato nei pazienti con affezioni benigne.

La probabilità di avere un CaP risulta inversamente proporzionale ai

valori del rapporto PSA free/totale: quanto più è basso il rapporto, tanto maggiore è la probabilità di tumore. Purtroppo non esiste a tutt'oggi un limite soglia univocamente riconosciuto del PSA ratio, al di sopra del quale sia indicata la biopsia, anche se il cut off più utilizzato è 14-15%, che rappresenta un buon compromesso tra sensibilità e specificità.

Diversi laboratori possono riportare valori di normalità variabili dal 14% al 25% e spetta al singolo medico applicare quello che ritiene più opportuno, in relazione al quesito clinico che si trova ad affrontare.

In generale, se il PSA totale è compreso tra 4 ng/ml e 10 ng/ml:

- un rapporto free/totale maggiore del 25% indica una probabilità di tumore relativamente bassa (<10%);
- un rapporto free/totale minore del 10% indica che la probabilità del tumore è invece alta.

Nei casi con rapporto PSA free/totale compreso tra 10% e 25%, il rischio è ovviamente intermedio (figura 1).

Vi sono inoltre delle variabili che possono confondere l'interpretazione del rapporto PSA free/totale.

■ Volume prostatico

Sia i valori del PSA totale sia del PSA free sono correlati al peso totale della prostata: con l'aumentare del volume prostatico la performance diagnostica del rapporto PSA free/totale diminuisce e per volumi prostatici >60 g non è in grado di distinguere il tumore dall'ipertrofia prostatica.

Al contrario, nei pazienti con prostate più piccole, di volume <40 g, il rapporto PSA free/totale può aumentare la specificità del PSA totale.

Si può pertanto ipotizzare che, nell'intervallo di PSA totale tra 4 ng/ml e 10 ng/ml, il rapporto free/totale abbia un'efficienza diagnostica migliore nei soggetti con prostate piccole.

■ Flogosi prostatica

Nella flogosi acuta si rilevano valori di PSA free/totale bassi e paragonabili a quelli dei pazienti con neoplasia prostatica.

■ Metodi di laboratorio

L'esistenza in commercio di vari kit per la determinazione del PSA totale e del PSA free può rappresentare una possibile fonte di errore nell'inter-

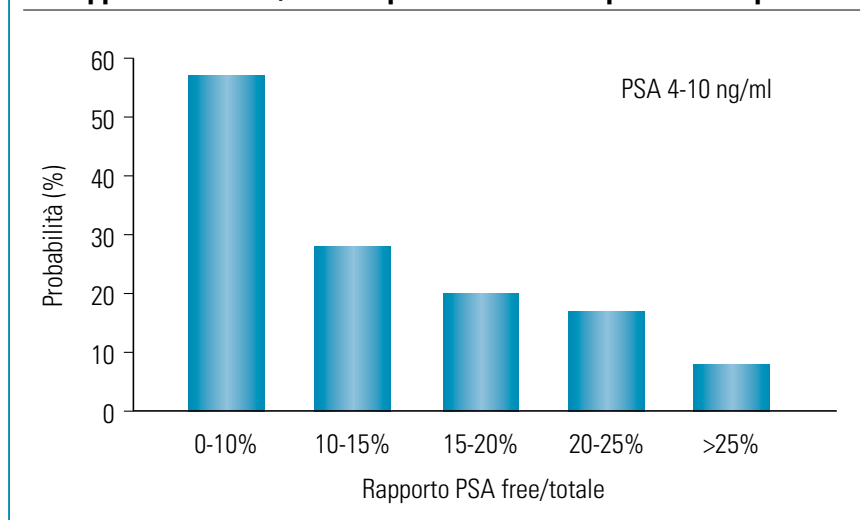
Tabella 1

Sensibilità, specificità e valori predittivi positivi (PPV) per singoli parametri nello screening del carcinoma prostatico

Parametri	Sensibilità %	Specificità %	PPV %
➤ PSA cut off 2.0 ng/ml	92.8	20.0	42.5
➤ PSA cut off 4.0 ng/ml	86.7	27.7	43.4
➤ PSA cut off 10.0 ng/ml	63.9	73.1	60.2

Figura 1

Rapporto PSA free/totale e probabilità di comparsa di neoplasia



pretazione di tali dati, pertanto misurazioni con metodi differenti non sono confrontabili.

■ **Varianti del PSA**

Una forma molecolare del PSA, introdotta per migliorare la specificità del PSA_t, è il PSA complessato, di cui al momento è possibile dosare solo quello legato alla alfa-1-antichimotripsina (PSA_c), ma, ad oggi, dai lavori presenti in letteratura, nell'intervallo 4-10 ng/ml, non si evidenzia una efficienza diagnostica significativamente migliore sia del PSA totale sia del rapporto PSA free/totale. Altre varianti del PSA, introdotte sempre con lo scopo di migliorarne la specificità, sono i cosiddetti "derivati" del PSA, strumenti che combinano la misurazione standard del marker con altre variabili quali l'età del

paziente (PSA-age), il volume prostatico (PSAD, PSATZ) e la sua evoluzione nel tempo (PSADT, PSAV).

➤ **PSA correlato all'età (PSA age)**

Il PSA prodotto è direttamente proporzionale al volume prostatico e all'età del soggetto.

Questa correlazione non è però costante nel tempo, nel senso che il PSA cresce costantemente nelle fasce di età più giovani e decresce nei soggetti più anziani.

Lo sganciamento della correlazione "PSA-volume-età" si verifica dopo i 60 anni, verosimilmente per un rallentamento della crescita della componente iperplastica della ghiandola rispetto a quella stromale.

Su queste basi numerosi autori hanno proposto negli anni l'uso di range di riferimento del PSA età-specifici e età-razza specifici (tabella 2),

con la potenzialità di rendere il PSA un marker tumorale maggiormente discriminante nel distinguere tumori clinicamente significativi nei soggetti anziani (aumentando la specificità) e nello scoprire più tumori potenzialmente curabili in soggetti giovani (aumentando la sensibilità).

L'uso di range età-correlati consente di aumentare la sensibilità diagnostica del PSA nelle fasce di soggetti più giovani e la specificità negli anziani, ma a oggi non vi è accordo assoluto sull'uso routinario del PSA-age, in quanto non è possibile definire, a priori, quali tumori sia auspicabile scoprire e quali no e in quali soggetti (cioè, nei giovani, tumori che potrebbero non divenire mai clinicamente significativi e, negli anziani con lunga aspettativa di vita, non diagnosticare cancri clinicamente significativi).

➤ **PSA density (PSAD)**

PSA density definisce il rapporto tra il valore del PSA sierico totale e il volume dell'intera prostata calcolato ecograficamente.

Il valore di cut off considerato di riferimento è 0.15 ng/ml per cc. Dalla revisione della letteratura vi è concordanza nell'affermare che il cut off di 0.15 non è accettabile per la bassa sensibilità.

Solo con limiti di 0.06-0.09 si raggiunge una sensibilità del 95%; tuttavia a questi valori ottimali di sensibilità (95%) si ottiene una specificità di solo 14%, con valore predittivo positivo (PPV) del 38% e quindi l'efficacia diagnostica del PSAD è scarsa.

➤ **PSA density della zona di transizione (PSATZD)**

Viene definito "PSA density della zona di transizione" il rapporto tra i valori di PSA sierico e il volume della zona di transizione determinato ecograficamente. Il valore limite considerato di riferimento a tutt'oggi è 0.35 ng/ml per cc.

I dati sulla specificità, sensibilità ed efficacia diagnostica del PSATZD sono contrastanti e molto eterogenei, tali da limitarne l'utilizzo clinico.

Tabella 2

Valori di riferimento del PSA in funzione di età e razza

Range di età (anni)	Valori di riferimento del PSA (ng/ml) età specifici		
	Asiatici	Neri	Caucasici
➤ 40-49	0.0-2.0	0.0-2.0	0.0-2.5
➤ 50-59	0.0-3.0	0.0-4.0	0.0-3.5
➤ 60-69	0.0-4.0	0.0-4.5	0.0-4.5
➤ 70-79	0.0-5.0	0.0-5.5	0.0-6.5

► **PSA velocity (PSAv)**

Variazione dei valori di PSA fra misurazioni successive in un dato intervallo di tempo (generalmente un anno): si tratta di una modalità dinamica di collegamento del PSA con il tempo, che valuta le modifiche del PSA in un determinato intervallo di tempo nello stesso soggetto.

Anche il concetto di "velocity" si basa sul fatto che il PSA viene prodotto dall'epitelio ghiandolare della prostata e che le sue concentrazioni si correlano direttamente con il volume del tessuto neoplastico. È anche noto che, in generale, il tessuto neoplastico cresce più rapidamente del tessuto ghiandolare, sede di ipertrofia prostatica benigna, e ci si aspetta quindi che anche il PSA cresca più rapidamente nei soggetti in cui sia presente un carcinoma della prostata.

Tuttavia, i tumori meno differenziati, proprio perché tali, pur avendo un tasso di crescita ancora maggiore, producono relativamente meno PSA e tanto più sono anaplastici tanto minore diventa la relazione con la

produzione del marcatore. Quindi non soltanto la presenza di tumore determina un'accelerazione nell'immissione di PSA in circolo, ma anche la sua differenziazione e questo rappresenta un fattore di disturbo che rende poco attendibile la valutazione di un singolo valore nell'identificazione di un carcinoma prostatico.

Dai dati più significativi della più recente letteratura si evidenzia che:

- l'uso del PSAv non offre alcun vantaggio significativo rispetto all'uso del solo PSA. Il valore del PSA totale resta la migliore indicazione alla biopsia prostatica e quindi alla diagnosi definitiva;
- nello screening del carcinoma della prostata non si vince una utilità del PSAv e per avere una risposta univoca in proposito sono necessari appropriati studi prospettici al momento non disponibili;
- il PSAv preoperatorio è un indice prognostico per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione e quella cancro-specifica (ma sono necessarie analisi multivariate

che tengano conto di tutti i fattori prognostici attualmente noti).

► **PSA doubling time**

Il PSA doubling time misura la cinetica utilizzando una forma logaritmica per calcolare il tempo di raddoppio dei valori del PSA ed è espresso in mesi.

■ **Conclusioni**

Molte sono ancora le incertezze che gravano su questo importante marker oncologico prostatico e che studi futuri dovranno chiarire. Resta da risolvere il dilemma se sovratrattare tumori non clinicamente significativi diagnosticati considerando un cut off del PSA per la biopsia più basso o non trattare tumori potenzialmente clinicamente significativi per una biopsia non eseguita con livelli di PSA <4.0 ng/ml.

Bibliografia completa disponibile a richiesta



Portale televisivo online con programmazione quotidiana per l'aggiornamento del medico italiano



il nuovo modo per seguire i cambiamenti della medicina nel mondo

collegati e registrati

www.mdwebtv.it

