# Il miglior uso del PSA nella pratica medica

**Data** 30 luglio 2000
**Categoria** urologia

Traduzione di Bruno Dell'Aquila

Il cancro della prostata è la più comune forma di cancro non cutaneo nella popolazione maschile degli Stati Uniti. Nonostante la sua elevata prevalenza, la storia naturale di questa malattia è molto eterogenea. In molti pazienti il cancro progredisce lentamente, evolvendo in tumori scarsamente o moderatamente differenziati che rimangono localizzati nella ghiandola prostatica. Nonostante la loro potenziale pericolosità, tali cancri sono spesso curabili. In altri pazienti, al contrario, la crescita tumorale è rapida e può estendersi oltre i confini della prostata. In tali casi il cancro non è curabile, e la sopravvivenza a lungo termine è compromessa. Le strategie di gestione del cancro prostatico sono state indirizzate pertanto verso la diagnosi precoce e il trattamento locale. L’antigene specifico prostatico (PSA) è un marker tumorale correntemente usato per diagnosi precoce del cancro della prostata. Il dosaggio del PSA ha importanti applicazioni cliniche nella gestione di altre malattie prostatiche, ma lo scopo di questo articolo è di fornire informazioni aggiornate sull’uso del PSA come test per: (1) valutazione degli uomini a rischio per il cancro della prostata, (2) supporto nello staging prima del trattamento, e (3) monitoraggio e gestione dopo il trattamento. Il testo seguente è basato su una revisione della letteratura e sull’opinione di esperti di un consesso multidisciplinare convenuto presso l’American Urological Association (AUA). Si intende così fornire una risorsa per specialisti e medici di medicinagenerale.

Introduzione

L’antigene specifico prostatico (PSA) è una glicoproteina prodotta principalmente dalle cellule epiteliali che disegnano gli acini e i dotti della ghiandola prostatica. Il PSA è concentrato nel tessuto prostatico, e il livello sierico è normalmente molto basso. Lo sconvolgimento della normale architettura prostatica, quale si verifica in corso di una malattia della prostata, permette a grandi quantità di PSA di raggiungere la circolazione generale. 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 specialmente il cancro della prostata, che è l’argomento di questo documento. La neoplasia intraepiteliale prostatica (PIN) non sembra innalzare i livelli sierici di PSA.

L’uso del PSA per la diagnosi precoce del cancro prostatico.

Il cancro prostatico è la più comune forma di neoplasia non cutanea, e la seconda causa di morte negli uomini degli Stati Uniti, facendo registrare oltre 30000 morti nel 1999 (American Cancer Society). La storia naturale di questa patologia è notevolmente eterogenea e ancora non ben compresa. Studi autoptici hanno mostrato che circa un terzo degli uomini oltre i 50 anni ha evidenza istologica di cancro prostatico, con oltre l’80% di questi tumori a livello microscopico, o insignificanti dal punto di vista clinico. Fortunatamente solo il 3% circa degli uomini muore per questa malattia. Alcuni studi hanno mostrato che un gran numero di pazienti, con cancro prostatico clinicamente localizzato alla diagnosi, che non riceve un trattamento precoce aggressivo ottiene comunque buoni risultati e normale aspettativa divita. Molti di questi studi includono una popolazione più anziana e una più larga proporzione di tumori di basso grado che in quelli concernente soggetti sottoposti a trattamento. Questa disparità tra l’alto tasso di prevalenza del cancro prostatico e il rischio relativamente basso di mortalità evidenzia la difficoltà nel distinguere tra i cancri pericolosi e quelli che non lo sono. Il dosaggio del PSA è una delle numerose misure utilizzate per identificare i tumori ad alto rischio (figura 1) Altre strumenti comprendono: punteggio di Gleason, stadiazione clinica, e stima dell’aspettativa di vita delpaziente. Data la variabilità biologica del cancro prostatico, e la mancanza di un trial attendibile, l’uso del PSA nella diagnosi precoce rimane controverso.

L’obiettivo della diagnosi precoce del cancro prostatico.

L’obiettivo della diagnosi precoce è di identificare quei pazienti che possono trarre vantaggio da un trattamento tempestivo. Il rischio di morte per cancro prostatico può essere significativo, specie nei pazienti più giovani con tumori di grado elevato o medio. Alcuni studi hanno mostrato che la sopravvivenza a lungo termine è considerevolmente diminuita in quei pazienti in cui il cancro si è diffuso oltre i confini della prostata ai linfonodi regionali, o in sedi più distanti.

La proporzione di cancro prostatico clinicamente significativo diagnosticato con il PSA è sconosciuta.

Non c’è attualmente una definizione universalmente accettata sulla significatività o non significatività clinica del cancro prostatico. Tale determinazione dovrebbe essere ottenuta in modo non invasivo, permettendo una decisione accurata per evitare una terapia aggressiva in certi pazienti. Studi precedenti hanno posto l’accento sul volume tumorale, stato dei margini chirurgici, staging patologico, grading istologico. Il grado tumorale sembra essere il più importante fattore prognostico, benché questo elemento di valutazione, anche se determinato su più campioni bioptici è soggetto ad errori di campionatura.

Il sistema più comunemente usato attualmente è il sistema di gradazione di Gleason basato su criteri architetturali. Gli anatomopatologi assegnano un grado primario da 1 a 5, con 5 indicante il più aggressivo, alla struttura che occupa la porzione maggiore del campione. Un grado secondario è assegnato alla struttura occupante la seconda maggior porzione. Questi due gradi sono sommati per determinare il punteggio di Gleason che può andare da 2 a 10. C’è accordo generale che tumori con un punteggio da 2 a 4 hanno bassa aggressività biologica, da 5 a 6 intermedia, e quelli

da 7 a 10 sono tumori biologicamente aggressivi.
Un volume tumorale superiore a 0.5 mL (caratteristica di circa un quinto dei cancri prostatici scoperti incidentalmente in corso di autopsia) è considerato da molti esperti predittivo di significato clinico. I tumori tra 0.5 e 1.9 mL sembrano produrre sufficienti quantità di PSA da eccedere i valori normali e iniziano a mostrare un estensione oltre la prostata.
Nessun metodo diagnostico per immagini attualmente disponibile può fornire una misura attendibile del volume tumorale.
Numerosi studi hanno mostrato che una larga parte dei tumori indagati attraverso la misurazione del PSA sono verosimilmente importanti dal punto di vista clinico, ma anche che la misurazione del PSA è poco probabile che evidenzi i più frequenti cancri istologici di piccolo volume  Solamente una piccola proporzione di tumori prostatici diagnosticati con il PSA e trattati con prostatectomia radicale sono stati in seguito trovati insignificanti dal punto di vista clinico (p.es. molto piccoli o di basso grado).
Circa un terzo dei tumori trovati attraverso gli sforzi di diagnosi precoce mediante il PSA, e trattati chirurgicamente, hanno evidenza di estensione extracapsulare, istologia mal differenziata, grosso sviluppo tumorale, o metastasi a distanza. Ciò nonostante, queste caratteristiche non sempre indicano un esito nefasto di questa malattia, ma si correlano con una maggiore probabilità di progressione della malattia. Inoltre, studi autoptici hanno riscontrato penetrazione capsulare, invasione linfonodale, e tumori scarsamente differenziati in un limitato numero di pazienti senza sospetto di cancro prostatico.  Dati recenti suggeriscono che una combinazione di dati preoperatori, come i livelli di PSA, lo stadio clinico, e il punteggio di Gleason dalla biopsia, può significativamente aumentare la capacità di predire il reale stadiopatologico.  Il valore di tale combinazione, comunque, per le decisioni cliniche per ogni singolo paziente rimane incerto.

La misurazione del PSA diagnostica più tumori dell’esplorazione rettale (DRE), e li diagnostica più precocemente. Comunque il più sensibile metodo per la diagnosi precoce del cancro prostatico usa sia la DRE sia il PSA. Entrambi i test dovrebbero essere utilizzati in un programma di diagnosi precoce.
Prima dell’uso del PSA per la diagnosi precoce del cancro prostatico, l’esplorazione rettale digitale indagava un numero molto inferiore di tumori. E’ generalmente riconosciuto che l’enorme incremento (circa l’82% negli uomini sopra i 65 anni di età) nella diagnosi di cancro prostatico tra il 1986 e il 1991è dovuto all’incremento dell’uso del PSA.  Tra i cancri attualmente diagnosticati, circa il 75% ha un PSA anormale. Durante l’era precedente il PSA (prima del 1986-1987) almeno il 35% di quei pazienti che si pensava avessero un cancro confinato alla prostata, in realtà avevano positività linfonodale, e i due terzi soffrivano di una malattia avanzata Attualmente i coinvolgimento linfonodale è riscontrato in meno del 5% dei pazienti, e c’è evidenza che la misurazione seriale del PSA (ad esempio annuale) ha portato ad una diminuzione del numero di pazienti con malattia allo stadio avanzato. .

La misurazione del PSA diagnostica pertanto più tumori di quanto non faccia l’esplorazione rettale, e li diagnostica più precocemente. Anche se molti di questi tumori hanno caratteristiche aggressive, alcuni possono crescere così lentamente da non costituire un rischio per il paziente. Fino ad oggi non c’è modo di distinguere con certezza quei tumori che non sono pericolosi da quelli che lo sono.
Il PSA è attualmente il miglior test per la diagnosi precoce del cancro della prostata, ma la combinazione del PSA con la DRE è migliore, poiché la DRE può individuare alcuni tumori in pazienti che hanno un cancro prostatico con PSA nella norma. L’ultrasonografia transrettale non è un utile test per la diagnosi precoce del cancro prostatico e aggiunge poco alla combinazione del PSA e della DRE.
Tre diversi studi non controllati, che hanno permesso di avere un paragone diretto tra i risultati del PSA e della DRE, suggeriscono che la combinazione di entrambi i test migliora la diagnosi precoce del cancro prostatico rispetto a ognuno dei due test usati isolatamente.  In questi studi dei volontari sono stati studiati uniformemente sia con PSA che con DRE. Dal 18% al 26% dei pazienti erano positivi per un test. Il cancro fu riscontrato nel 3,5-4,0% dei pazienti. Sebbene il PSA abbia identificato un maggior numero di cancri della DRE, sia il PSA che la DRE hanno identificato cancri non rilevati dall’altro test. Per inciso: circa il 20% dei cancri con caratteristiche aggressive furono trovati in pazienti in cui i livelli di PSA erano inferiori a 4ng/mL.
C’è una chiara evidenza che sia il PSA che la DRE devono essere inclusi in ogni programma di diagnosi precoce del cancro prostatico. Comunque il valore di determinazioni in serie di tali test in pazienti normali al primo esame è sconosciuto.  C’è evidenza che la determinazione in serie del PSA ha ridotto il riscontro di cancri in stadioavanzato

Una varietà di fattori possono modificare il PSA e devono essere considerati nell’interpretazione dei risultati
Le tre più comuni malattie della prostata (prostatite, ipertrofia prostatica benigna- BPH-, e cancro prostatico) possono essere associate ad elevazione dei livelli di PSA. Altri fattori che causano un innalzamento secondario dei livelli di PSA, includono: attività fisica, infezioni e/o farmaci. Alcuni farmaci possono anche sopprimere i livelli di PSA. E’ perciò importante raccogliere un’accurata anamnesi prima di determinare il valore del PSA nei pazienti.  La castrazione chirurgica o farmacologica (con LHRH agonisti o farmaci anti-androgeni) possono diminuire considerevolmente il PSA. La finasteride, usata per il trattamento della BPH o dell’alopecia androgenetica può abbassare il PSA in media del50%.
Vari fitofarmaci possono modificare il PSA. Si ipotizza che l’estratto di Serenoa Repens, frequentemente usato per le affezioni prostatiche, possa inibire la 5-alfa-reduttasi, ma in un esteso trial randomizzato non è stato evidenziato alcun effetto sul PSA.  Il composto erboristico PC SPES ha dimostrato di poter diminuire il PSA in una piccola serie di pazienti. Dal momento che molti pazienti usano supplementi erboristici, è bene che l’uso di tali prodotti sia rilevato anamnesticamente prima di determinare il PSA. E’ stato riportato che sia la DRE che la eiaculazione possono incrementare i livelli di PSA, ma alcuni studi hanno mostrato che tale effetto è variabile e non significativo.  Per questa ragione la misurazione del PSA può essere eseguita con ragionevole accuratezza anche dopo l’esplorazionerettale.  La biopsia prostatica e la cistoscopia, al contrario, possono causare elevazione del PSA,

la cui misurazione deve essere rinviata di 3 o 4 settimane.

Studi di specificità e sensibilità del PSA: sebbene esistano sia metodi per migliorare la diagnosi precoce del cancro prostatico e/o diminuire il numero di biopsie prostatiche non necessarie, questi metodi comportano una scelta di indirizzo e devono essere discussi con il paziente.
Dal punto di vista del paziente che deve sottoporsi alla misurazione del PSA per la diagnosi precoce del cancro prostatico, possono essere poste due importanti domande:

Che probabilità c’è che, se io ho il cancro, il test lo riconosca?
Che probabilità c’è che, se io non ho il cancro, il test ne suggerisca la presenza?
La misurazione del PSA (V.N.<4,0 ng/mL) ha una sensibilità compresa tra il 67,5% e l’80%. In altre parole, circa il 20-30% dei tumori non sarà diagnosticato se il PSA è usato da solo. Un modo per migliorare la sensibilità è di modificare il range dei valori normali a un valore più basso per gli uomini più giovani (PSA correlato all’età). I quarantenni, ad esempio, dovrebbero avere un valore di 2,5ng/mL o meno. Un altro modo per migliorare la sensibilità è di seguire l’andamento dei valori di PSA di un paziente nel tempo (PSA velocity). Se si rileva un andamento crescente deve essere presa in considerazione una biopsia prostatica. Alcuni studiosi hanno suggerito che un aumento di 0,75 ng/mL, o più, in un anno è ragione di preoccupazione. Sia il PSA correlato all’età che la PSA velocity aumentano il numero di cancri diagnosticati, ma aumentano anche il numero di persone sottoposte a biopsia.
La specificità del PSA è tra il 60% e il 70% quando i valori sono > 4,0 ng/mL. Molti metodi sono stati suggeriti per migliorare la specificità del PSA per il cancro prostatico e ridurre il numero di biopsie non necessarie.(Solo una biopsia su quattro attualmente è positiva per il cancro. ) Un metodo per migliorare la specificità è l’aggiustamento per l’età dei valori di riferimento. Usando valori più alti per uomini più anziani si eseguono un minor numero di biopsie. La tavola 1 mostra numerosi valori di riferimento basati sull’età e sull’origine etnica. Un altro metodo per migliorare la specificità del PSA, l’uso del rapporto PSAfree/PSAtotale, prende origine dal fatto che il PSA circola nel sangue in due frazioni distinte – una legata alle proteine plasmatiche, e una libera. Per ragioni non chiare, i pazienti con cancro prostatico tendono ad avere un rapporto più basso di quelli con affezioni benigne. Usando il rapporto free/total si riduce il numero di biopsie negli uomini con valori di PSA compresi tra 4,0 e 10,0 ng/mL.
Il valore ottimale del rapporto free/total, al di fuori del quale è indicata la biopsia, è sconosciuto. Molti autori hanno raccomandato un range compreso fra il 14% e il 28%.
C’è un terzo metodo per migliorare la specificità: poiché prostate più grandi producono più grandi quantità di PSA, la correlazione dei valori con la misura del volume della prostata (PSA density= PSA/volume prostatico) riduce il numero di biopsie eseguite. Tutti questi metodi riducono il numero di biopsie eseguite in uomini senza cancro prostatico, di contro aumentano il rischio che alcuni cancri sfuggano alla diagnosi. A causa del potenziale contrasto tra sensibilità e specificità, non c’è attualmente consenso sulle strategie ottimali nell’uso del PSA, anche se risolvere questo dilemma è certamente auspicabile.

Quando è indicata una biopsia prostatica?
Sebbene la DRE o un PSA elevato possano suggerire la presenza di un cancro prostatico, tale diagnosi può essere confermata solo dall’esame istopatologico del tessuto prostatico. Uno specialista urologo dovrebbe essere consultato per eseguire una biopsia prostatica quando una delle seguenti condizioni è presente:

PSA è 4,0 ng/mL o più;
Vi è un significativo aumento del PSA da un test all’altro
La DRE è anormale
Il tessuto prostatico può essere prelevato in diversi modi. Il metodo più comune è mediante una biopsia transrettale ecoguidata, che abitualmente è effettuata ambulatorialmente senza anestesia. Tali biopsie sono raramente complicate da sanguinamento rettale, ematuria o infezione. Dopo la biopsia il sangue nelle feci o nelle urine abitualmente scompare dopo pochi giorni. Ematospermia può essere rilevata per numerose settimane dopo la biopsia. E’ importante mettere in evidenza che l’ecografia da sola non può escludere la presenza del cancro prostatico. Se la DRE o il PSA suggeriscono un sospetto diagnostico, la biopsia deve essere eseguita anche a dispetto di un’ecografia "normale".
Occasionalmente, il cancro può essere diagnosticato su tessuto proveniente dalla porzione centrale della prostata asportata abitualmente durante il trattamento chirurgico per l’ipertrofia prostatica benigna sia per via transuretrale (TURP) che "a cielo aperto". In questi casi si tratta di ritrovamenti accidentali insospettati prima dell’intervento. Per inciso, non ci sono dati che supportino l’idea che una TURP possa diminuire il rischio che si sviluppi un cancro prostatico.

Il livello di PSA sierico è proporzionale al rischio di cancro prostatico e alla sua estensione.
Oltre alle domande precedentemente poste (sezione 5) il nostro paziente potrebbe porci una terza basilare domanda: "Qual’è la possibilità che io abbia un carcinoma prostatico se ho un PSA elevato?" La risposta dipende in larga misura dai livelli di elevazione del PSA. In media gli uomini ultracinquantenni hanno dal 20 al 30% di probabilità di avere un cancro prostatico se il PSA è superiore a 4,0 ng/mL. Comunque, se un paziente con PSA compreso tra 2,5 e 4,0 si sottopone a biopsia prostatica, la probabilità di diagnosticare la neoplasia è di circa il 27%. Per livelli superiori a 10 ng/mL la probabilità sale a valori compresi tra il 42% e il 64%.
L’elevazione del PSA tra 4,0 e 10,0 ng/mL, se paragonata con i livelli inferiori a 4,0 ng/mL, aumenta la probabilità di significatività clinica di cancro prostatico intracapsulare da 1,5 a 3 volte, e la probabilità di malattia extracapsulare da3 a 5 volte. . Il dott. Partin ei suoi collaboratori analizzarono i dati clinici e istopatologici di 4.133 uomini trattati con prostatectomia radicale per carcinoma clinicamente localizzato. Metà dei cancri con PSA preoperatorio compreso tra 4,0 e 10,0 ng/mL furono trovati essere extraprostatici. I livelli di PSA maggiori di 10,0 ng/mL aumentano sostanzialmente il rischio che il cancro sia extraprostatico. Nello studio di Partin oltre l’80% degli uomini il cui

PSA preoperatorio era superiore a 20,0 che non erano confinati all’organo. Approssimativamente il 5% degli uomini con PSA tra 4 e 10 avevano un coinvolgimento sia delle vescicole seminali che dei linfonodi, tale valore aumentava a circa il 15% per gli uomini il cui PSA era compreso tra 20 e 30 ng/mL. Gli autori di questo studio trovarono che integrando lo "staging" clinico e il "grading" istologico affinava la capacità di predire quando un dato PSA riflette una malattia anatomopatologicamente confinata. Per inciso, fra i 943 soggetti con un PSA inferiore a 4, sebbene solo l’1% aveva coinvolgimento linfonodale e il 3% seminale, il 32% aveva evidenza di penetrazione capsulare e perciò con un rischio più grande di ricaduta dopo il trattamento. Tali dati possono essere d’aiuto nel "counseling" di uomini con carcinoma prostatico appena diagnosticato. Inoltre bisogna essere coscienti che anche una normale DRE e un PSA<4,0 non garantiscono l’assenza del cancro prostatico.

La decisione di usare il PSA per la diagnosi precoce del cancro prostatico dovrebbe essere individualizzata. I pazienti dovrebbero essere informati dei rischi conosciuti e di potenziali benefici.
L’incidenza della mortalità per il cancro prostatico è recentemente andata diminuendo negli Stati Uniti. L’analisi di questo e di altri dati suggerisce che un certo numero di fattori possono aver determinato questa tendenza, uno di questi potrebbe essere la proliferazione degli screening per la diagnosi precoce del cancro prostatico mediante il PSA. Comunque, finché non saranno stati completati studi controllati e randomizzati, non sarà possibile stabilire con certezza se la diagnosi precoce del cancro prostatico e il suo trattamento riducono il tasso di mortalità. Due trials stanno attualmente esaminando la questione, uno in Europa, e uno negli Stati Uniti. Schroder e collaboratori, nello studio randomizzato europeo con base in Olanda, stanno arruolando 190.000 uomini tra i 55 e i 70 anni in 5 regioni europee, con i primi risultati previsti nel 2008. Negli Stati Uniti, il National Cancer Institute in uno studio per lo screening di numerosi tumori, sta arruolando 74.000 uomini di età compresa tra i 55 e i 74 anni, con risultati previsti nel 2006.
Finché questi studi controllati e randomizzati non saranno completati, non sarà possibile affermare che la diagnosi precoce è accettabile in termini di costi e incidenza di effetti secondari dovuti al trattamento (ad esempio: disfunzione erettile, incontinenza ed ansietà).
Il cancro prostatico avanzato è associato con una morbidità significativa. Dolore e fratture ossee, cachessia, anemia, disfunzione sessuale, ostruzione ureterale, sono state riscontrate in questa condizione. Inoltre alcuni trattamenti, usati per rallentare la malattia o trattare le complicanze, possono essere tossici. Anche i trattamenti chirurgici (prostatectomia radicale) e radioterapici per il cancro prostatico localizzato possono condurre a complicazioni.
Le complicazioni potenziali della prostatectomia radicale comprendono i rischi chirurgici e quelli di incontinenza e disfunzione erettile. Molti studi hanno valutato la funzione sessuale dopo prostatectomia, ma a causa di una carente selezione dei pazienti e del loro livello di funzione sessuale preoperatoria, l’interpretazione dei dati è difficile e variabile. I tassi di disfunzione erettile postoperatoria vanno dal 29% all’80% dei pazienti. Il grado di incontinenza postoperatoria varia negli studi pubblicati da lieve a severo. I tassi vanno da 0 al 30% dei pazienti.
La radioterapia, anche senza rischio chirurgico, è associata con disfunzione erettile e disturbi intestinali o vescicali. Sintomi cronici irritativi di svuotamento si sviluppano in più del 5% dei pazienti. Irritazione rettale compare in più del 10% dei pazienti, e la diminuzione della funzione erettile in più del 50%.
Le decisioni riguardo la diagnosi precoce del cancro prostatico dovrebbero essere individualizzate, e i benefici e le conseguenze dovrebbero essere discussi con il paziente prima di determinare il PSA. Non tutti gli uomini sopra i 50 anni sono candidati ideali per gli sforzi legati a questo screening. Idealmente i medici dovrebbero considerare un certo numero di fattori, inclusa l’età del paziente, la sua comorbidità come pure i suoi orientamenti per i potenziali risultati. Alcune organizzazioni hanno perfino raccomandato di raccogliere il consenso informato prima di misurare il PSA.

La diagnosi precoce del cancro prostatico dovrebbe essere offerta agli uomini asintomatici di 50 anni o più con un aspettativa di vita superiore a 10 anni. E’ ragionevole offrire il test a un età più precoce agli uomini con definiti fattori di rischio, inclusi gli uomini con parente di primo grado con cancro prostatico e agli Afro-Americani.
Se viene offerta la diagnosi precoce, per molti uomini dovrebbe cominciare all’età di 50 anni, poiché la prevalenza della malattia prima di questa età è bassa, e vi sono pochi studi in uomini con meno di 50 anni. A causa della relativa lunghezza della storia naturale di molti cancri prostatici, la diagnosi precoce potrebbe non dare beneficio a uomini con una limitata aspettativa di vita. Il medico dovrebbe valutare lo stato di salute del paziente per determinare l’appropiatezza della misurazione del PSA a ogni data età.(Tavola 2). Per una review sulla stima dei benefici del trattamento nei più anziani vedi Welch et al, 1996.
Non sono state definitivamente stabilite le cause del carcinoma prostatico, ma studi epidemiologici e di screening hanno suggerito un numero di eziologie e fattori che possono essere presi in considerazione nel determinare l’appropiatezza della misurazione del PSA. Una più alta incidenza di carcinoma prostatico è stata trovata, ad esempio, fra i parenti di primo grado di pazienti affetti da questa malattia. Inoltre ampie variazioni sono state riscontrate tra diversi gruppi etnici, con gli Afro-Americani a un livello maggiore di rischio di sviluppare il tumore ad un’età più precoce rispetto ad altri gruppi etnici. Si dovrebbe considerare di sottoporre a test uomini a più alto rischio di malattia ad un’età più precoce, come quelli con una storia familiare di malattia e gli Afro-Americani.

L’uso del PSA nello staging del cancro prostatico prima del trattamento
Lo staging radiologico di routine, come la scintigrafia ossea, la tomografia computerizzata (CT), o la risonanza magnetica (MRI), e lo staging chirurgico come la dissezione di linfonodo pelvico (Figura 2), non sono necessari in tutti i casi di cancro prostatico di nuova diagnosi. L’esame clinico può identificare i pazienti in cui tali esami sono appropriati.

1.Il PSA sierico pretrattamento predice la risposta del cancro prostatico alla terapia locale
Il PSA sierico pretrattamento è un predittore indipendente di risposta a tutti i tipi di terapia. I livelli di PSA si correlano con il rischio di estensione extracapsulare, invasione delle vescicole seminali, e sia malattia regionale che a distanza. I pazienti con livelli minori di 10 con maggiore probabilità risponderanno alla terapia locale.

2.l’uso routinario della scintigrafia ossea non è necessario per lo staging di uomini asintomatici con cancro prostatico clinicamente localizzato quando il loro PSA è inferiore o uguale a 20 ng/mL.
In una review della Clinica Mayo, su 852 pazienti con cancro prostatico di nuova diagnosi, il 66% aveva una concentrazione di PSA inferiore o uguale a 10 e solamente 3 (0,8%) aveva una scansione ossea positiva. Una scansione ossea positiva per metastasi è stata trovata solo nello 0,6% dei pazienti con PSA compreso fra 10,1 e 15,0 e nel 2,6% degli uomini con PSA compreso fra 15,1 e 20,0 ng/mL. Questi risultati sono stati replicati in altri studi.
La scintigrafia ossea generalmente non è necessaria in pazienti con cancro prostatico di nuova diagnosi con PSA inferiore a 20,0 ng/mL, salvo che l’anamnesi o l’esame clinico non suggeriscano un coinvolgimento osseo. Poiché una malattia metastatica è significativamente più comune se la malattia locale è avanzata o di alto grado, e alcuni di questi cancri prostatici di alto grado sono PSA-negativi, è ragionevole considerare l’uso della scintigrafia ossea alla diagnosi quando il paziente ha un cancro poco differenziato o di alto grado (stage=>T3), anche se il PSA è <10,0 ng/mL.

3.CT o MRI non sono generalmente indicate nello staging di pazienti con cancro clinicamente localizzato se il PSA è inferiore a 25ng/mL.
Una CT non è un utile procedura di staging per la grande maggioranza di pazienti con cancro prostatico di nuova diagnosi nei quali l’attuale incidenza di positività linfonodale è <5%. . Raramente risulta positiva quando il PSA è inferiore a 25ng/mL. In uno studio su 173 uomini, nessun paziente con PSA inferiore a 25 ebbe una CT positiva. L’identificazione dell’adenopatia pelvica mediante CT dipende dall’ingrandimento linfonodale, e la correlazione tra la misura dei linfonodi e l’interessamento metastatico è scarsa. Sebbene l’incidenza di positività istologica è sostanziosa quando i valori di PSA superano 25, la sensibilità della CT nell’individuare i linfonodi coinvolti anche a questi livelli è solo del 30-35%. . Un’altra metodica (Prostascint scan) che usa anticorpi marcati con radioisotopi per diagnosticare e localizzare il carcinoma prostatico è di scarso valore nello staging pretrattamento. Essa è stata usata principalmente per identificare una malattia metastatica nei pazienti che mostrano un aumento del PSA dopo prostatectomia radicale.
4.La dissezione di linfonodi pelvici potrebbe non essere necessaria se il PSA è inferiore a 10 o se il PSA è inferiore a 20 e il punteggio di Gleason è inferiore o uguale a 6.
Sebbene la dissezione di un linfonodo pelvico è spesso effettuata routinariamente in corso di prostatectomia radicale, si dovrebbe valutarne la morbidità, specialmente nei casi in cui offre poche informazioni addizionali.Il PSA pretrattamento, supportato da stadiazione clinica e punteggio di Gleason, può identificare un sottogruppo di pazienti in cui l’incidenza di metastasi linfonodali è molto bassa (dal 3% al 5%). I pazienti con un PSA <10 raramente hanno metastasi linfonodali, come nel caso si abbia un punteggio di Gleason <=6 e un PSA <20. Queste osservazioni sono state fatte in numerosi studi.
L’uso del PSA nella gestione post-terapeutica del cancro prostatico.

Determinazioni periodiche del PSA dovrebbero essere effettuate per individuare eventuali ricadute.

La diagnosi biochimica precoce delle ricadute può condurre in tempo a ulteriori terapie (Figura 3). La strategia ottimale compreso l’epoca di inizio, di tali terapie aggiuntive rimane controversa e costituisce argomento di nuovi trials clinici in via di sviluppo. Le opzioni terapeutiche per le ricadute dopo una prostatectomia radicale includono la radioterapia e la terapia antiandrogena. Le opzioni terapeutiche per le ricadute dopo la radioterapia comprendono la terapia antiandrogena, la crioterapia e, in pazienti selezionati, una prostatectomia radicale. Tali trattamenti possono essere più efficaci se iniziati precocemente, ma l’efficacia complessiva di ognuna di queste forme di terapie di recupero è attualmente sconosciuta.

2. Il PSA sierico dovrebbe decrescere e rimanere a livelli non misurabili dopo prostatectomia radicale.
Un PSA misurabile dopo prostatectomia radicale è associato con una possibile ricaduta in molti pazienti. La mediana d’intervallo tra la ricorrenza del PSA e la morte per cancro è compresa tra 5 e 12 anni, a seconda soprattutto del punteggio di Gleason.

3. Il PSA sierico dovrebbe scendere a bassi livelli dopo radioterapia e crioterapia e non dovrebbe risalire in successive misurazioni.
Quale sia un accettabile valore di PSA sierico dopo radioterapia e/o dopo crioterapia è materia di dibattito. Dopo radioterapia il PSA declina lentamente e il valore più basso (nadir) è raggiunto in una media di 17 mesi. Gli studiosi hanno generalmente scelto uno di due metodi per definire l’assenza biochimica di malattia. Il primo metodo è di stabilire il nadir del PSA dopo il trattamento. Sebbene non vi sia consenso sul valore nadir ideale, sembra che i pazienti che raggiungono valori molto bassi (<0,5ng/mL) o non misurabili, meno probabilmente mostreranno una ricaduta clinica o biochimica, almeno non entro 5 anni dal trattamento. Risultati simili sono stati riportati dopo crioterapia.
Il secondo metodo, raccomandato dalla American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), definisce una ricaduta biochimica sulla base di 3 aumenti consecutivi del PSA sopra il nadir. Questo gruppo raccomanda che il PSA non debba essere misurato più spesso di un intervallo compreso tra 3 e 6 mesi per individuare aumenti significativi oltre la variabilità intrinseca del test.

Le modalità di crescita del valore del PSA dopo il trattamento può aiutare a distinguere le recidive locali da quelle a distanza.
Le modalità di elevazione del PSA (tempo di elevazione e tempo di raddoppio) se valutate insieme al grading e allo staging del cancro primitivo, predicono la probabilità di recidiva locale o a distanza, e può avere implicazioni terapeutiche.
Quei pazienti in cui il PSA:
non scende a livelli non misurabili dopo la chirurgia, o aumenta nonostante le radiazioni o la crioterapia;

aumenta entro 12 mesi da tutti i tipi di trattamento locale;
raddoppia in meno di 6 mesi;
più probabilmente hanno metastasi a distanza.
I pazienti che che sviluppano una recidiva biochimica tardivamente (ad es.>24 mesi dopo il trattamento locale) e che hanno un tempo di raddoppio del PSA che supera i 12 mesi, è più probabile che abbiano una recidiva locale.

Il nadir del PSA sierico e la percentuale di declino del PSA a 3 e a 6 mesi predice la sopravvivenza libera da progressione in uomini con cancro prostatico metastatico trattato con terapia antiandrogena. Il grado di declino del PSA, dopo un trattamento di seconda linea di una malattia metastatica, si correla con la sopravvivenza alla malattia.
I livelli di PSA sierico nei pazienti con cancro prostatico che ricevono un trattamento antiandrogeno dovrebbero diminuire. Sia il nadir del PSA che la percentuale di diminuzione a 3 e a 6 mesi predicono la sopravvivenza libera da progressione. I pazienti in cui il PSA sierico diviene non misurabile e quelli in cui il PSA diminuisce del 90% o più a 3 e 6 mesi avranno probabilmente una sopravvivenza migliore. Molti studiosi considerano una caduta del PSA sierico come un end-point accettabile per la valutazione della risposta alla terapia in quei pazienti con cancro prostatico refrattario agli ormoni che vengono sottoposti a un ritrattamento. Una diminuzione del PSA sotto al 50% a 8 settimane dopo l’inizio del ritrattamento sembra essere associata con migliore sopravvivenza, rispetto a coloro con nessun cambiamento o con minor diminuzione.

La scintigrafia ossea è indicata per la diagnosi di metastasi dopo il trattamento iniziale per un cancro localizzato. Il valore di PSA che dovrebbe indurre a una scintigrafia ossea è incerto.
Sebbene alcune osservazioni abbiano suggerito che i livelli di PSA che indicano una malattia metastatica siano minori nei pazienti già trattati, una ricaduta biochimica dopo il trattamento locale è raramente associato a una scintigrafia ossea positiva. In mancanza di sintomi ossei o sistemici la probabilità di scintigrafia ossea positiva è inferiore al 5% del totale.
L’aumento del PSA, il punteggio di Gleason, lo stadio patologico, il PSA preoperatorio, non aggiungono nessuna utilità nel predire i risultati della scintigrafia.
Metodi usati nello sviluppo del miglior uso del PSA nella pratica medica.
L’American Urological Association (AUA) ha organizzato un gruppo di discussione allo scopo di sviluppare un riferimento riguardo l’uso del PSA per gli urologi e i medici generali. Il gruppo comprendeva un medico di medicina generale, 2 internisti, un radiologo oncologo, e 4 urologi. I finanziamenti di supporto per le attività del gruppo sono state fornite dall’AUA. I membri del gruppo non hanno ricevuto nessuna remunerazione per i loro sforzi, e ciascun membro ha fornito una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d’interesse. Il gruppo ha formulato le sue raccomandazioni mediante "consensus", basato sulla revisione della letteratura e sull’esperienza personale dei membri del gruppo. Il gruppo non ha usato alcuna metodologia particolare per sviluppare il proprio documento, e non ha dato valutazioni di costo o di relazione costo-efficacia.
Dopo il "consensus" iniziale raggiunto dal gruppo, 47 esponenti di varie specialità (medici di famiglia, internisti, radiologi, oncologi ed urologi) hanno riesaminato il documento determinando numerosi cambiamenti da parte del gruppo.

ONCOLOGY 14 (2): 267-286,2000
Bibliografia: 130 voci bibliografiche + varie tabelle e fugure.

Figura 1: Diagnosi precoce

Candidati per il test per la diagnosi precoce
Uomini di 50 anni con aspettativa di vita di 10 anni o più
Uomini di 40-50 anni con storia familiare di cancro prostatico o etnia afro-americana