



AZIENDA OSPEDALIERA
CARLO POMA

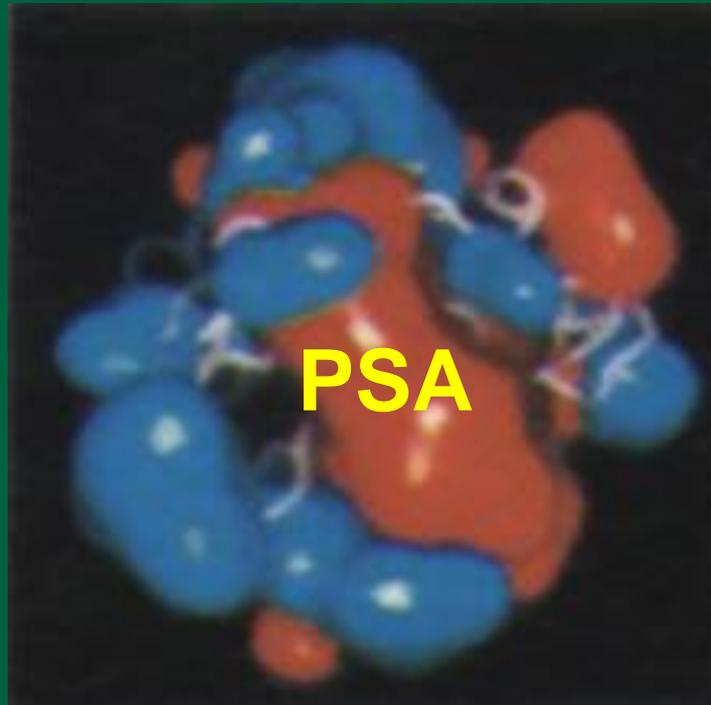
Sistema Sanitario



Regione
Lombardia

STATO DELL'ARTE SUL PSA

M. Luciano
Divisione di Urologia
Azienda Ospedaliera Carlo Poma
Mantova



ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO

DEFINIZIONE

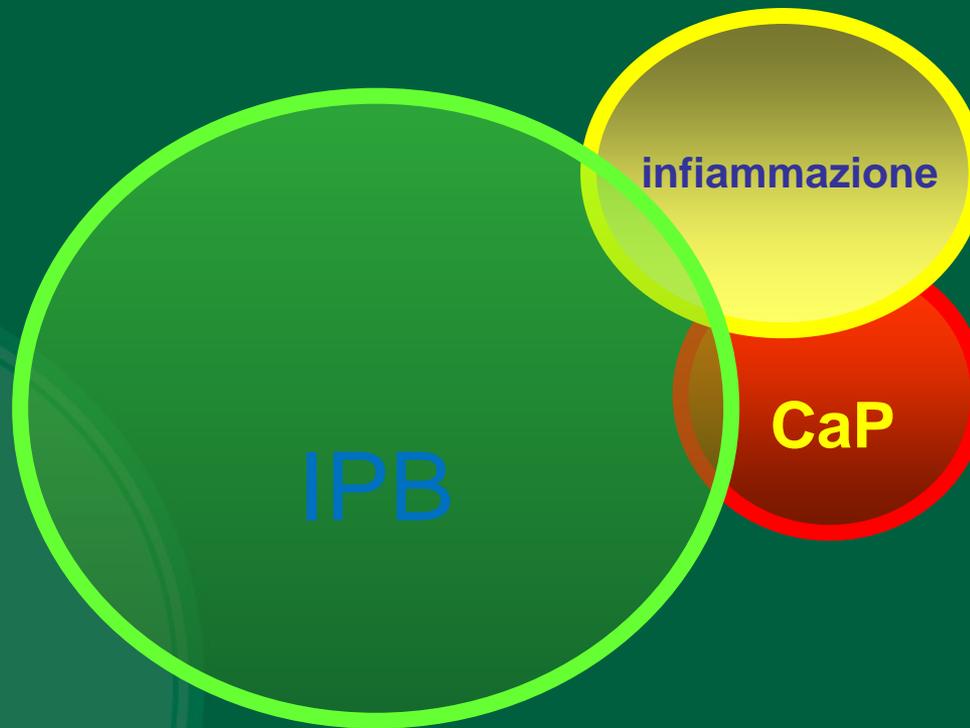


- **GLICOPROTEINA (CALLICREINA)**
- **IDENTIFICATA NEL 1979 E INTRODOLTA NELLA PRATICA CLINICA NEL 1986**
- **SERVE A LISARE IL COAGULO SEMINALE**
- **MARCATORE ORGANO SPECIFICO E NON MALATTIA SPECIFICO**



MARCATORE ORGANO SPECIFICO E NON MALATTIA SPECIFICO

(Grant, 1998)





- **FISIOLOGICAMENTE PRESENTE NEL LIQUIDO SEMINALE AD ALTE CONCENTRAZIONI (mg/ml)**
- **IL PSA NEL SANGUE RAPPRESENTA QUOTA “SFUGGITA” DALLA ghiandola (ng/ml)**
- **IL RILASCIO DEL PSA NEL CIRCOLO È PROPORZIONALE AD ALTERAZIONI ANATOMICHE**
- **VALORI EMATICI NORMALI NELL’ADULTO VARIANO DA 0 A 4 ng/ml**

VARIABILITÀ DEL PSA

ETÀ / VOLUME ghiandola

aumento

EJACULAZIONE / MASSAGGIO PROSTATICO (DRE)

aumento

MANOVRE TRANSURETRALI

aumento

BIOPSIE / ESPLORAZIONE RETTALE

aumento

FARMACI (Dutasteride, Finasteride)

diminuizione

CICLISMO

aumento

PATOLOGIE (RAU, p. infiammatorie, IPB, K)

aumento

ALLETTAMENTO

diminuizione

LIMITI DEL PSA

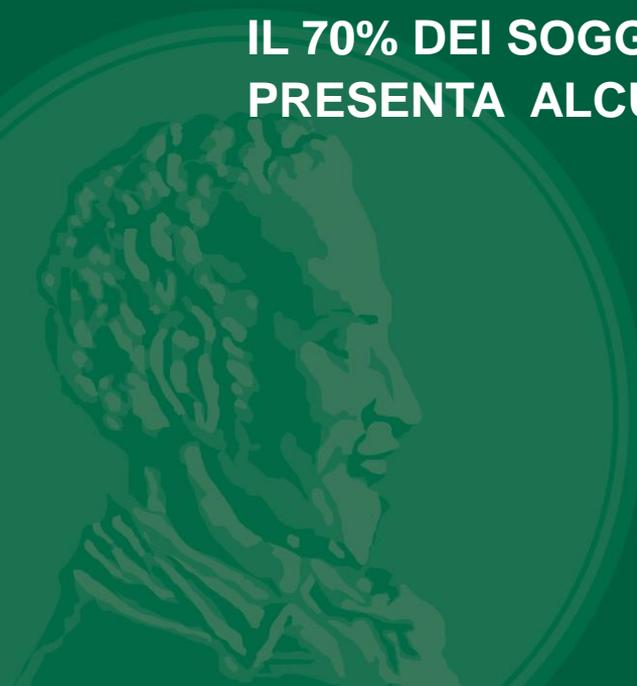
BUONA SENSIBILITÀ

TUTTAVIA CIRCA IL 25% DI SOGGETTI CON $\text{PSA} \leq 4 \text{ ng/ml}$ PUÓ ESSERE PORTATORE DI CARCINOMA PROSTATICO

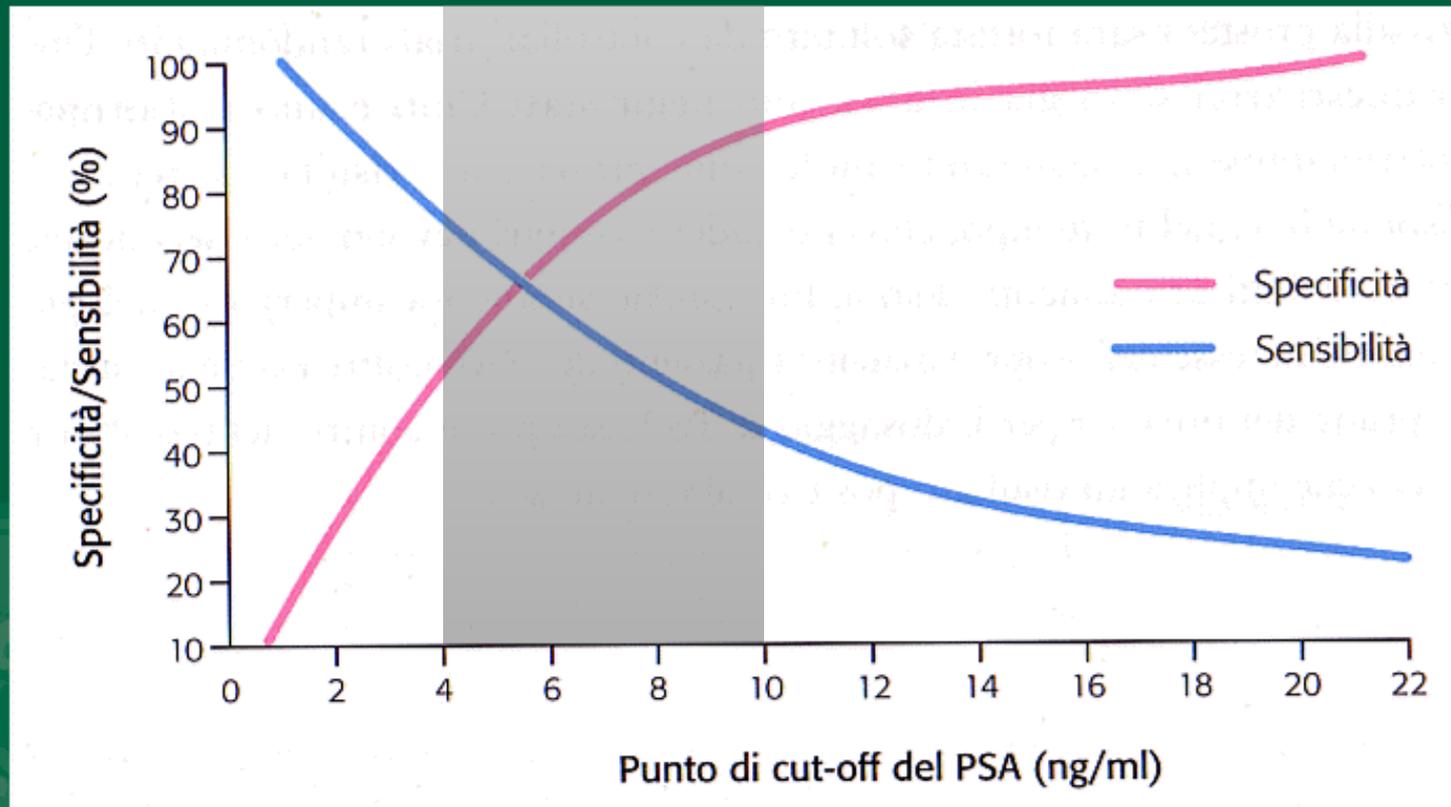
SCARSA SPECIFICITÀ

IL 70% DEI SOGGETTI CON PSA TRA 4 E 10 ng/ml NON PRESENTA ALCUNA PATOLOGIA MALIGNA DELLA PROSTATA

Gretzer MB, Urol Clin North Am. 2003



LIMITI DEL PSA



IL PROBLEMA PRINCIPALE RIGUARDA LA ZONA GRIGIA DI PSA TRA 4 E 10 ng/ml, LADDOVE SI CONCENTRANO I TUMORI PIÙ CURABILI

BISOGNA AUMENTARE LA SPECIFICITÀ !

I DERIVATI DEL PSA

PSA libero/totale (ratio)

PSADensity / PSATZ

PSAVelocity

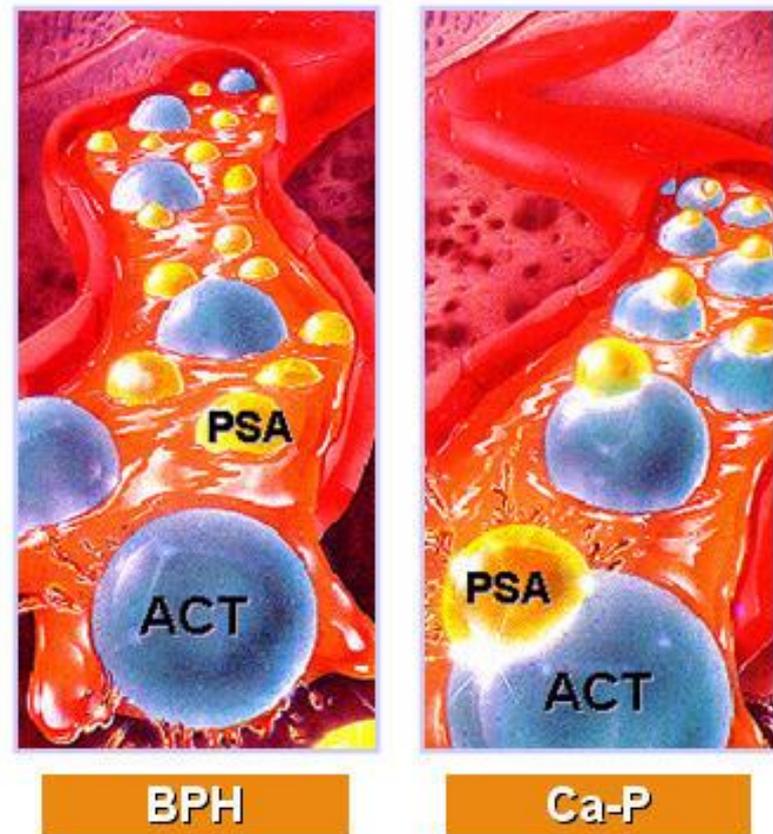
PSA Age Reference

PSAu (libero/coniugato) / mRNA del PSA (RT-PCR) / PSMA (antigene prostatico specifico di membrana).

PSA LIBERO/TOTALE (RATIO)

NEI PAZIENTI CON CaP IL PSA È RILASCIATO IN CIRCOLO PREVALENTEMENTE IN FORMA ATTIVA CHE È QUELLA COMPLESSATA

MOLTI STUDI NE HANNO CONFERMATO L'ELEVATA SENSIBILITÀ (89-97%) E SPECIFICITÀ (12-65%) NEL RANGE DI PSA TRA 4 E 10 ng/ml



PSA LIBERO/TOTALE (RATIO)

**APPLICATO PER VALORI DI PSA TRA 4 E 10 ng/ml
(ZONA GRIGIA)**

**VALORE DEL PSA LIBERO VA SEMPRE
CORRELATO A QUELLO DEL PSA TOTALE (RATIO)**

**VALORE DI RIFERIMENTO DELLA RATIO 15%
(range 14 – 22%)**

PSA VELOCITY (PSAV)

PREMESSA



TESSUTO NEOPLASTICO CRESCE PIÙ VELOCEMENTE
DEL TESSUTO ghiandolare SEDE DI IPB

- PSAV INDICA LA VARIAZIONE DEI VALORI DI PSA FRA MISURAZIONI SUCCESSIVE (almeno 3) IN UN INTERVALLO DI TEMPO (ANNI O FRAZIONI DI ANNI)
- VIENE ESPRESSO IN ng/ml/anno
- IL CUT OFF PER IL SOSPETTO DI NEOPLASIA È $PSAV \geq 0,75$ ng/ml/anno

PSA VELOCITY (PSAV)

- VALORE DI PSAV PUÓ ESSERE INFLUENZATO DALLA VARIABILITÀ ANALITICA E BIOLOGICA DEL PSA NEI PAZIENTI CON E SENZA CaP
- PER MANTENERE UNA BUONA SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ BISOGNA MANTENERE UN TEMPO DI OSSERVAZIONE DI 18-24 MESI
- CONSIDERANDO L'OSSERVAZIONE DEL PSA NEI 18-24 MESI < 5% DEGLI UOMINI SENZA CaP PRESENTERÀ PSAV > 0,75 ng/ml/anno

Carter HB, Urol Clin North Am. 1997

MARKER DI VOLUME PROSTATICO

- PSA E VOLUME TOTALE PROSTATICO SONO CORRELATI ED ENTRAMBE AUMENTANO CON L'AVANZARE DELL'ETÀ
- ENTRAMBE PREDICONO IL RISCHIO DI PROGRESSIONE DI IPB VERSO LE COMPLICANZE (PSA > 1.5 ng/ml)
- PSA PREDICE LO SVILUPPO FUTURO DELLA PROSTATA
- PSA RAPPRESENTA UN MEZZO CINICO POTENZIALMENTE UTILE PER L'IDENTIFICAZIONE DI SOGGETTI CON AUMENTO DI VOLUME PROSTATICO PER IPB E QUELLI CON MAGGIOR RISCHIO DI PROGRESSIONE DI IPB

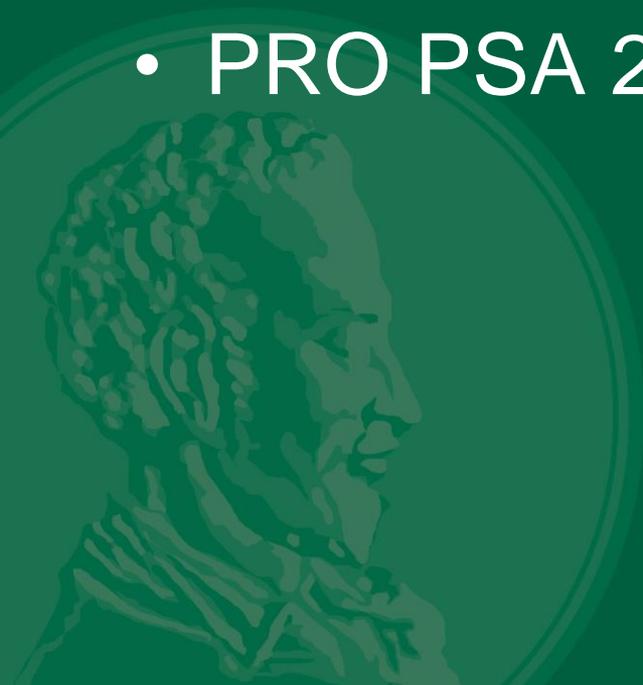
Roehrborn CG et al. Urology 1999
Madersbacher S et al. Eur Urol. 2007
AUA Practice Guidelines Committee. J Urol 2003

PERCHE' NUOVI MARCATORI?

- PSA è utilizzato per la diagnosi precoce del ca prostatico
- Livelli sierici di PSA superiori a 2.5 ng/ml possono indicare la presenza di un ca prostatico , ma predice solo 24-37% dei tumori
- Diffusione del PSA = aumento del numero di biopsie, molte delle quali negative
- 20-30% dei pazienti con ca prostatico presenta livelli normali di PSA

Nuovi marcatori Biochimici

- PCA3
- PRO PSA 2

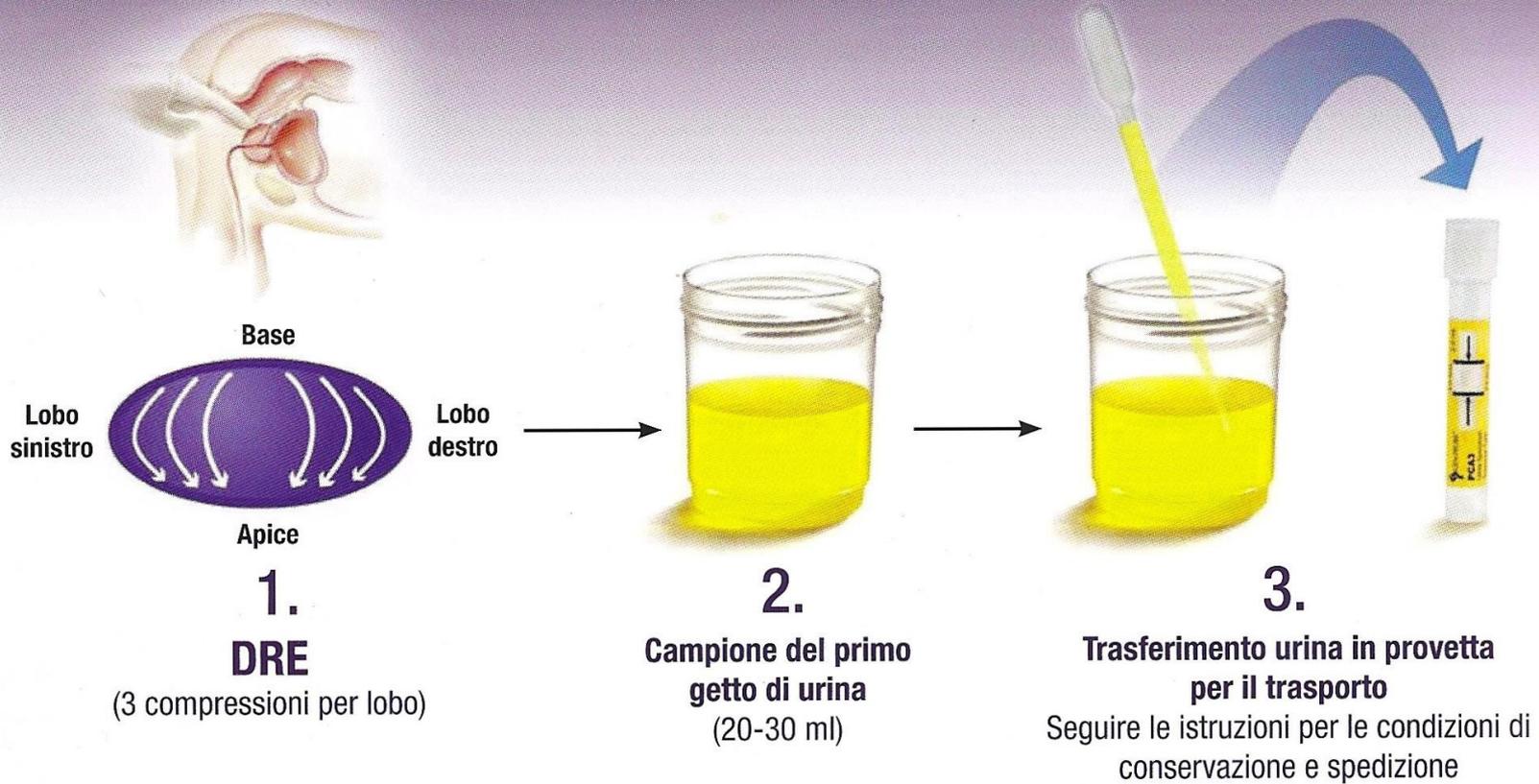


PCA3

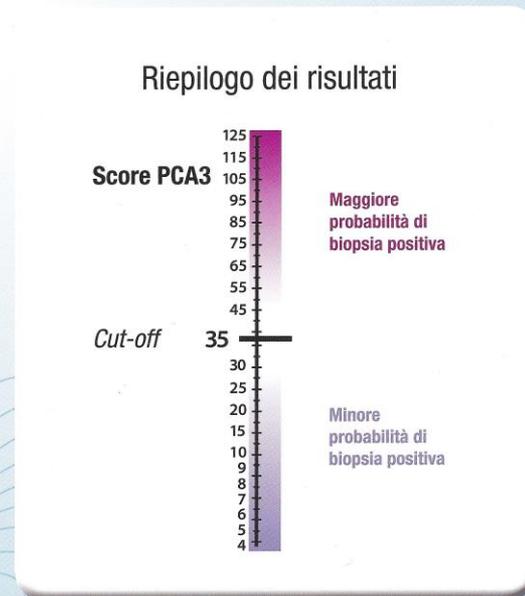
prostate cancer gene 3

- Nuovo marker molecolare in grado di migliorare la diagnosi di carcinoma prostatico
- Risulta iper-espresso nel 95% delle cellule di ca prostatico
- Presente 60-100 volte di più nelle cellule tumorali vs tessuto prostatico normale

COME SI ESEGUE IL TEST



- Il risultato del test PROGENSA® PCA3 è uno score
- Lo score misura la presenza del gene del carcinoma prostatico PROGENSA® PCA3 nell'urina
- Uno score elevato indica una probabilità maggiore di una biopsia positiva
- Uno score più basso indica una probabilità ridotta di una biopsia positiva



"PROGENSA® is a trademark of Gen-Probe Incorporated"

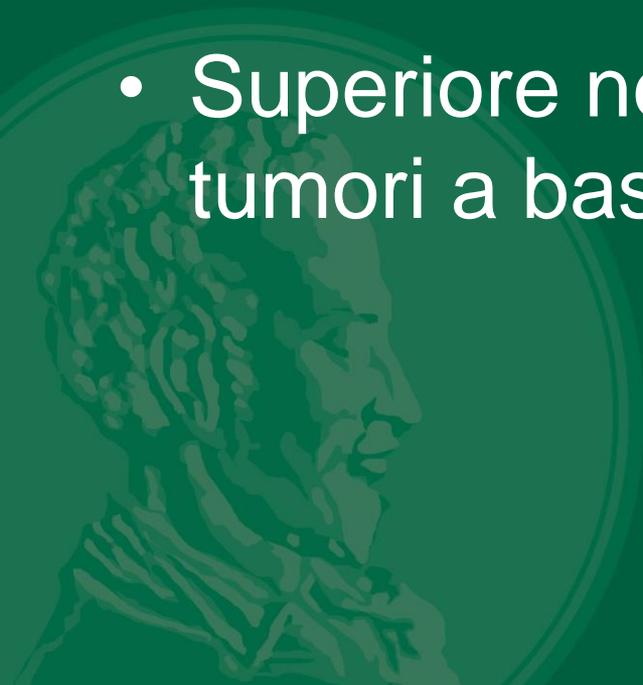
PROGENSA PCA3 score

- Aumenta all' aumentare della probabilità di biopsia positiva
- Score <5 : 14% probabilità di bio pos
- Score > 100 : 69% probabilità di bio pos



PROGENSA PCA3 score

- NON aumenta in altre condizioni patologiche
- Superiore nei tumori ad alto grado vs tumori a basso grado



QUANDO UTILIZZARE test PCA3?

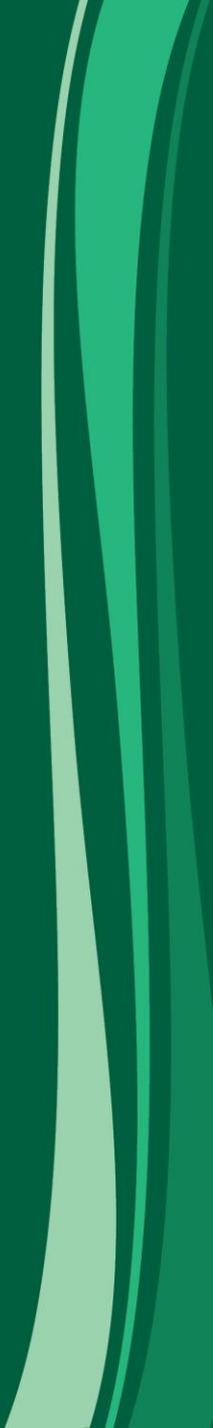
- PSA elevato con +/- DRE sospetta e va deciso se eseguire una biopsia prostatica
- BIOPSIA prostata negativa e PSA elevato
- BIOPSIA positiva , per sapere l' aggressività tumorale ??????
- Tumore prostatico in sorveglianza attiva ?????

CONCLUSIONI

PCA3 score

- Nuovo esame genetico per il carcinoma prostatico
- Non sostituisce il PSA
- Ulteriore strumento che aiuta a decidere sull'opportunità di eseguire una biopsia prostatica
- Non è influenzato dalle dimensioni della prostata
- Differenzia il carcinoma prostatico da patologie prostatiche benigne

2 proPSA

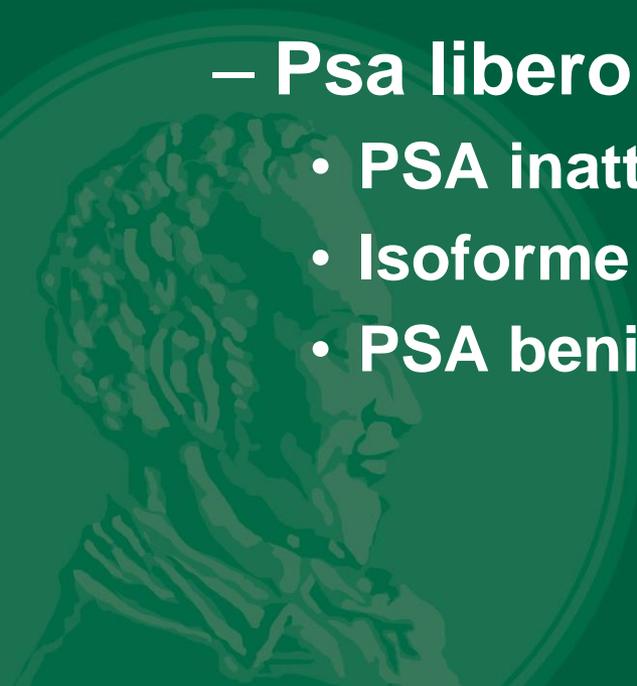


2 proPSA

– PSA sierico può essere complessato o libero

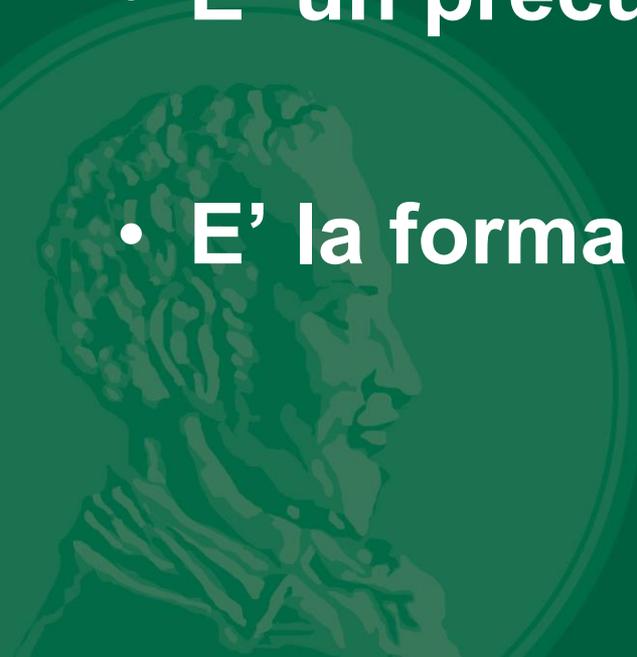
– Psa libero

- PSA inattivo
- Isoforme proenzimatiche del PSA
- PSA benigno



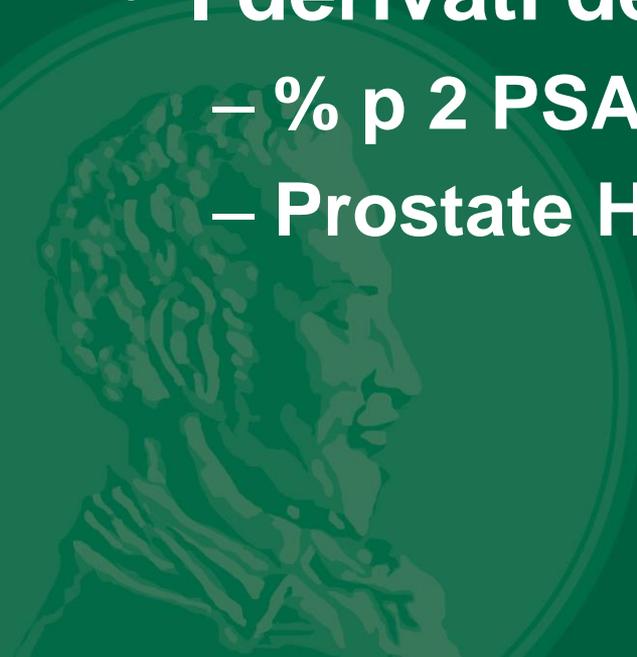
2 proPSA

- **ISOFORMA sierica del PSA**
- **E' un precursore del PSA**
- **E' la forma prevalente nel ca Prostatico**



2 proPSA

- **ISOFORMA sierica del PSA**
- **I derivati del 2proPSA sono**
 - % p 2 PSA
 - Prostate Health Index (PHI)



2 proPSA

- Dalla combinazione matematica dei risultati del PSA e del PSA libero e del nuovo marcatore 2proPSA, si ottiene un indice il phi (Prostate Health Index) che identifica in modo non invasivo i pazienti con maggiore probabilità di presentare una biopsia prostatica negativa.
- Rispetto al PSA, **il phi rappresenta un migliore indicatore del rischio di cancro prostatico**. Ciò consente di migliorare la cura del paziente e ridurre il potenziale numero di biopsie non necessarie durante la pratica clinica

2 proPSA

- **monitora l' aggressività del tumore e dunque permette di selezionare quei pazienti con un tumore clinicamente significativo**

2 proPSA

- **Il nuovo esame si effettua su un prelievo di sangue**
- **test che ha un costo contenuto rispetto alle biopsie, più specifico e con chiari vantaggi per la qualità di vita del paziente e per la spesa pubblica**

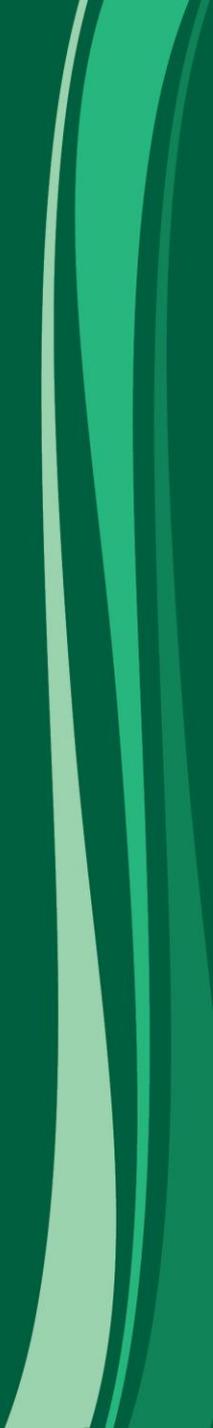
2 proPSA

- Studio multicentrico: 646 pz
- PCa 264/646 (40%)
- tPSA 5.7 ng/ml
- p2PSA 15.0 pg/ml
- Cut off PHI pari a 27.6, 15.5% biopsie potevano essere evitate (100 pz)
- Conclusioni: nei pz con t PSA 2-10 ng/ml, %p2 PSA e PHI sono markers più accurati per la diagnosi di PCa rispetto a t PSA e % f PSA

2 proPSA

- Lo studio ha coinvolto circa 700 pazienti con sospetto tumore alla prostata o diagnosi accertata e ha confermato che la molecola -2proPSA, insieme ai suoi due valori derivati, rappresenta un marcatore più accurato rispetto a PSA totale e PSA libero nell'identificazione del cancro alla prostata.

SCREENING PER CA PROSTATICO



SCREENING

- **MESSA IN ATTO DI DETERMINATE PROCEDURE DIAGNOSTICHE PER EVIDENZIARE UNA PATOLOGIA QUANDO QUESTA È ANCORA ASINTOMATICA**
- **PUÒ ESSERE: DI POPOLAZIONE OPPURE OPPORTUNISTICO**



SCREENING IDEALE

- **POCO INVASIVO**
- **FACILMENTE DISPONIBILE**
- **SEMPLICE DA ESEGUIRE**
- **ACCETTATO DALLA POPOLAZIONE**
- **ACCURATO**
- **EFFETTI SIGNIFICATIVI SULL' OUTCOME DELLA PATOLOGIA (riduzione tasso di mortalità)**

RECENTI EVIDENZE CLINICHE

DUE RILEVANTI TRIALS (Europa, USA)

- ERSCP (European randomized study of screening for prostate cancer)
- PLCO (US-based prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial)

RECENTI EVIDENZE CLINICHE: ERSPC

- **ARRUOLAMENTO IN 7 PAESI EUROPEI**
- **162.837 UOMINI**
- **ETÁ 55-69 ANNI**
- **BIOPSIA SE PSA > 3-4 ng/ml (test ancillari se PSA tra 2,5 e 3,9 ng/ml)**
- **DOSAGGIO PSA OGNI 4 ANNI**
- **DURATA DELLO STUDIO 9 ANNI**

ERSPC: RISULTATI

- **126.462 PSA ESEGUITI**
- **16,2% (20.437) PSA POSITIVI**
- **17.543 BIOPSIE ESEGUITE**
- **NEOPLASIE DIAGNOSTICATE NEL GRUPPO SCREENING 8,2%**
- **NEOPLASIE DIAGNOSTICATE NEL GRUPPO CONTROLLO 4,7%**

ERSPC: RISULTATI

- **NEL GRUPPO SCREENING MAGGIOR INCIDENZA DI:**
 - **MALATTIA ORGANO CONFINATA**
 - **GLEASON \leq 6**
- **RIDUZIONE DELLA MORTALITÁ PER Ca. PROSTATICO DEL 20%**

ERSPC: RISULTATI

- **76% DELLE BIOPSIE PER PSA FALSI POSITIVI**
- **TASSO DI OVERDIAGNOSIS > 50%**
 - 1/3 delle neoplasie identificate sono potenzialmente indolenti sulla base di caratteristiche cliniche e patologiche
 - uomini che non avranno sintomi clinici durante la loro vita
- **OVERTREATMENT**
 - Bisogna sottoporre 1410 uomini a screening per diagnosticare 48 casi di Ca. Prostatico per prevenire 1 morto per tumore della prostata

RECENTI EVIDENZE CLINICHE: PLCO

- 340.230 UOMINI SOTTOPOSTI A SCREENING
- RANGE ETÁ 55-74 ANNI
- BIOPSIA SE PSA > 4 ng/ml e/o DRE POSITIVA (DRE + se nodularità, indurimento, asimmetria)
- DOSAGGIO PSA, ESECUZIONE DRE OGNI ANNO
- DURATA DELLO STUDIO 10 ANNI

PLCO: RISULTATI

- **NEL GRUPPO SCREENING:**
 - 95% NEOPLASIE STADIO CLINICO I-II
 - 70 % GLEASON < 7
- **VALORE PROGNOSTICO POSITIVO (PPV) DELLO SCREENING IN RIDUZIONE DURANTE L' OSSERVAZIONE**
- **RIDUZIONE DEL NUMERO DI TUMORI DIAGNOSTICATI OGNI 1000 SOGGETTI SCREENATI NEL TEMPO**
- **NESSUNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA TRA I DUE GRUPPI PER LA MORTALITÀ**

COSA EVIDENZIANO I TRIALS!

- **Ca. PROSTATICO POSSIEDE LUNGA STORIA NATURALE**
 - dalla diagnosi ci vogliono anni (decenni) per morire di ca. prostatico
- **DIAGNOSTICATO IN ETÁ AVANZATA**
 - spesso si muore per le comorbiditá
- **DIAGNOSI DI TUMORI CLINICAMENTE INDOLENTI**
- **TUMORI PIÚ CURABILI SE DIAGNOSTICATI IN GIOVANE ETÁ**

CONSIDERAZIONI SULLO SCREENING

- **DIAGNOSI DI NEOPLASIE CLINICAMENTE INDOLENTI CAUSA IMPORTANTE DI RICORSO AL TRATTAMENTO DI DISTURBI D'ANSIA**
- **FALSI POSITIVI HANNO UN IMPATTO PSICOLOGICO IMPORTANTE SULLA SALUTE DEI PAZIENTI**
- **NECESSITÀ DI VALUTARE NEI PROGRAMMI DI SCREENING L'IMPATTO CON QoL (overtreatment, overdiagnosis, with a little impact on mortality)**

SCREENING: PERCHÉ SI

- SI TRATTA DI UNA GRAVE PATOLOGIA SE DIAGNOSTICATA IN RITARDO
- INCURABILE NELLA FASE AVANZATA
- LO SCREENING CI PERMETTE LA DIAGNOSI PRECOCE
- NEI GRUPPI SOTTOPOSTI A SCREENING SI È VISTA UNA RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ
- NELLO SCREENING ERSPC RIDUZIONE DEL 20% DELLA MORTALITÀ
- IL TRATTAMENTO PUÒ RIDURRE LA MORTALITÀ

SCREENING: PERCHE' NO

- **DISPARITÀ TRA ALTA PREVALENZA DI NEOPLASIA PROSTATICA E RISCHIO DI MORTE PER NEOPLASIA PROSTATICA RELATIVAMENTE BASSO**
- **LO STUDIO ERSPC CI DIMOSTRA CHE BISOGNA SOTTOPORRE A SCREENING 1410 UOMINI, TRATTARE 48 NEOPLASIE PER PREVENIRE 1 MORTE PER NEOPLASIA PROSTATICA IN 10 ANNI**
- **MOLTE NEOPLASIE DIAGNOSTICATE DURANTE LO SCREENING NON NECESSITANO DI TRATTAMENTO IMMEDIATO**
- **LO SCREENING È ASSOCIATO A UN RISCHIO SOSTANZIALE DI OVERDETECTION , OVERTREATMENT, ANSIA (QoL)**

SCREENING PSA

LINEE GUIDA AUA 2013

- Sono state notevolmente modificate rispetto al 2009
- Si basano su evidenze scientifiche (Trial clinici randomizzati) e non su consensus conference

SCREENING PSA

LINEE GUIDA AUA 2013

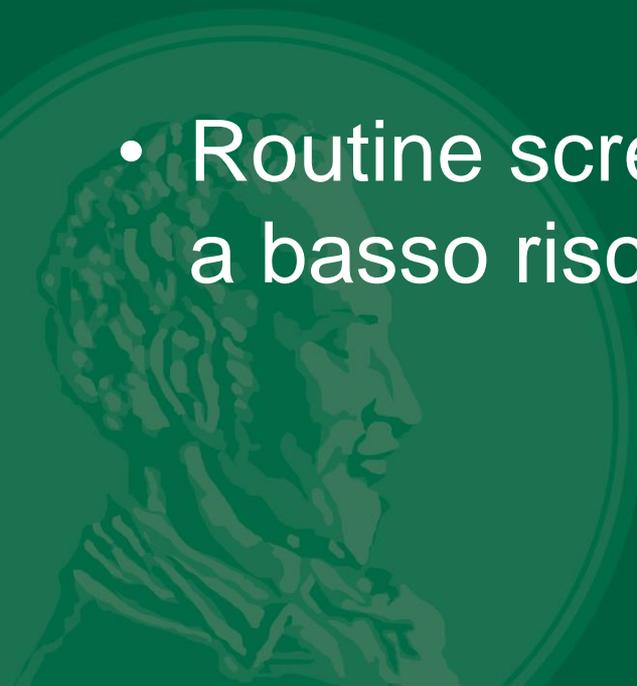
- I migliori benefici dello screening sono stati evidenziati sulla popolazione tra 55 e 69 anni
 - 1 /1000 maschi eviterà il decesso dovuto a CaP entro 10 anni



SCREENING PSA

LINEE GUIDA AUA 2013

- PSA screening va evitato per età inferiore a 40 anni
- Routine screening per maschi 40-54 anni a basso rischio non è raccomandato



SCREENING PSA

LINEE GUIDA AUA 2013

- 55-69 anni età con i migliori benefici dello screening MA i pz vanno informati prima del rischio beneficio dello screening
- Intervallo di 2 anni del dosaggio del PSA per ridurre gli effetti negativi dello screening (overdiagnosis e falsi positivi)

SCREENING PSA

LINEE GUIDA AUA 2013

- Routine PSA screening nei pz over 70 anni non è raccomandato o pz con aspettanza di vita < 10 anni
- Abbassare l'età dello screening nei pz alta alto rischio (razza, storia di CaP)

SCREENING: QUALE CUT-OFF



Guidelines on Prostate Cancer

A. Heidenreich (chairman), M. Bolla, S. Joniau,
T.H. van der Kwast, V. Matveev, M.D. Mason, N. Mottet,
H-P. Schmid, T. Wiegel, F. Zattoni

1.	An abnormal DRE result or elevated serum PSA measurement could indicate PCa. The exact cut-off level of what is considered to be a normal PSA value has not been determined, but values of approximately $< 2-3$ ng/mL are often used for younger men.	C
----	--	---

EAU GUIDELINES 2014

	LE	GR
An individualized risk-adapted strategy for early detection might be offered to a well-informed man with a good performance status and at least 10-15 years of life expectancy.	3	B
Early PSA testing in men at elevated risk of having PCa: <ul style="list-style-type: none">• men over 50 years of age• men over 45 years of age and a family history of PCa• African-Americans• men with a PSA level of > 1 ng/mL at 40 years of age• men with a PSA level of > 2 ng/mL at 60 years of age	2b	A
A risk-adapted strategy might be considered (based on initial PSA level), which may be every 2 years for those initially at risk, or postponed up to 8 years in those not at risk.	3	C
The age at which early diagnosis of PCa should be stopped is influenced by life expectancy and performance status; men who have < 15-year life expectancy are unlikely to benefit based on the PIVOT and the ERSPC trials.	3	A

Conclusioni

- PSA PREDICE LO SVILUPPO FUTURO DELLA PROSTATA
- PSA RAPPRESENTA UN MEZZO CINICO POTENZIALMENTE UTILE PER L' IDENTIFICAZIONE DI SOGGETTI CON AUMENTO DI VOLUME PROSTATICO PER IPB E QUELLI CON MAGGIOR RISCHIO DI PROGRESSIONE DI IPB
- NON ESISTONO EVIDENZE PER GIUSTIFICARE LO SCREENING DEL PCa CON PSA IN SOGGETTI ASINTOMATICI
- LO SCREENING DEL PCa PUÒ ESSERE PROPOSTO, A GIUDIZIO DEL SANITARIO, DOPO AVER INFORMATO IL PAZIENTE SUI RISCHI E BENEFICI (SCREENING OPPORTUNISTICO)