

**75° CONGRESSO
NAZIONALE**



Potenziare la medicina generale per migliorare l'Active Ageing

1-6 ottobre 2018

Complesso Chia Laguna - Domus de Maria (CA)

Il PSA: marcatore d'organo e marcatore tumorale

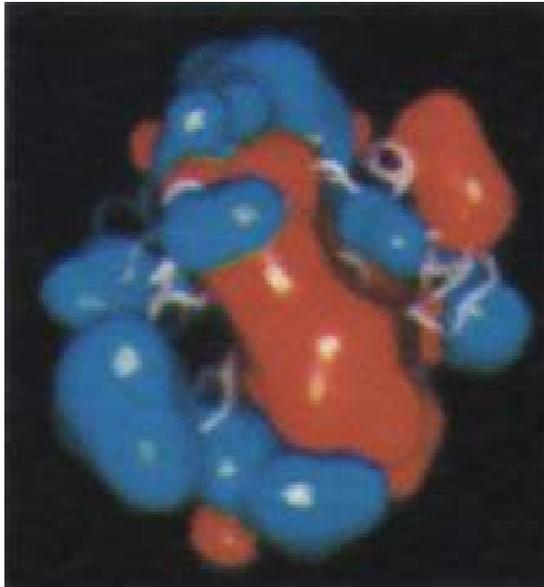
Dr. Angelo Di Santo
ROMA



ISTITUTO DELLE
FIGLIE DI SAN CAMILLO

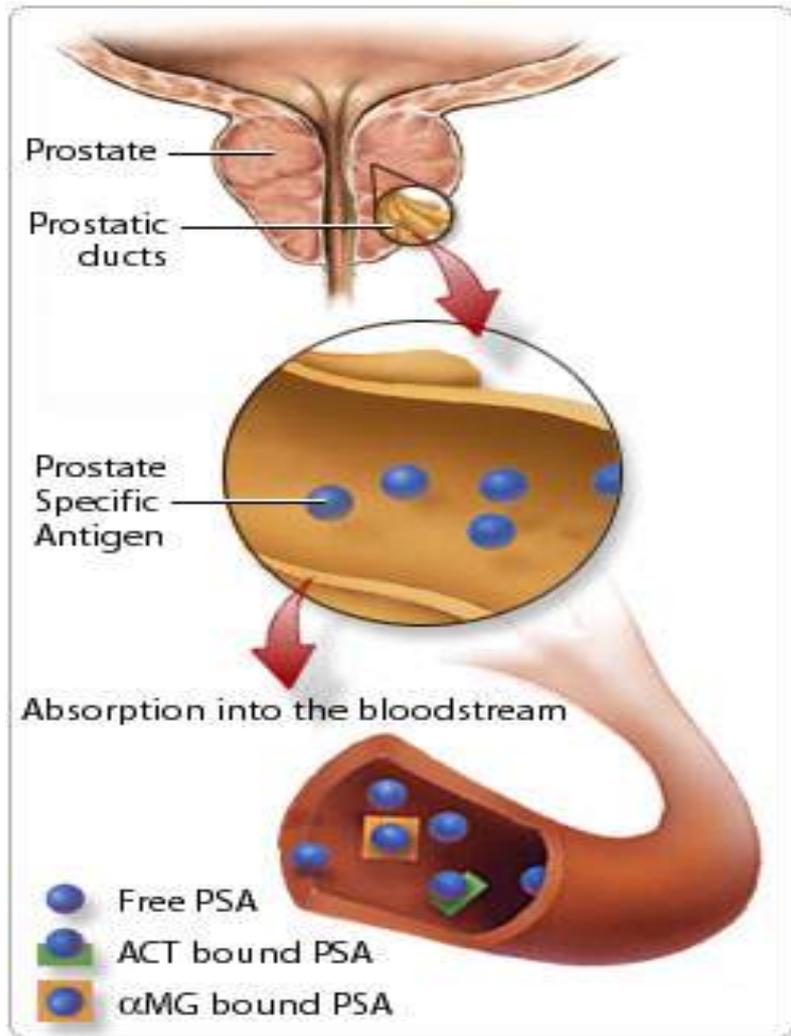
PSA (Prostate-specific antigen)

GLICOPROTEINA (CALLICREINA)



IDENTIFICATA NEL 1979 E
INTRODOTTA NELLA PRATICA CLINICA
NEL 1986

SERVE A LISARE IL COAGULO
SEMINALE



FISIOLOGICAMENTE PRESENTE NEL LIQUIDO SEMINALE AD ALTE CONCENTRAZIONI (mg/ml)

IL PSA NEL SANGUE RAPPRESENTA QUOTA “SFUGGITA” DALLA GHIANDOLA (ng/ml)

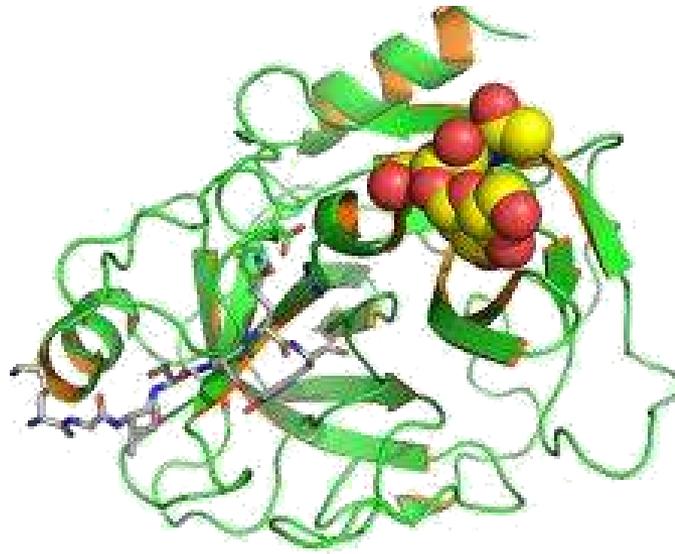
IL RILASCIO DEL PSA NEL CIRCOLO È PROPORZIONALE AD ALTERAZIONI ANATOMICHE

VALORI EMATICI NORMALI NELL' ADULTO VARIANO DA 0 A 4 ng/ml

TRE FORME:

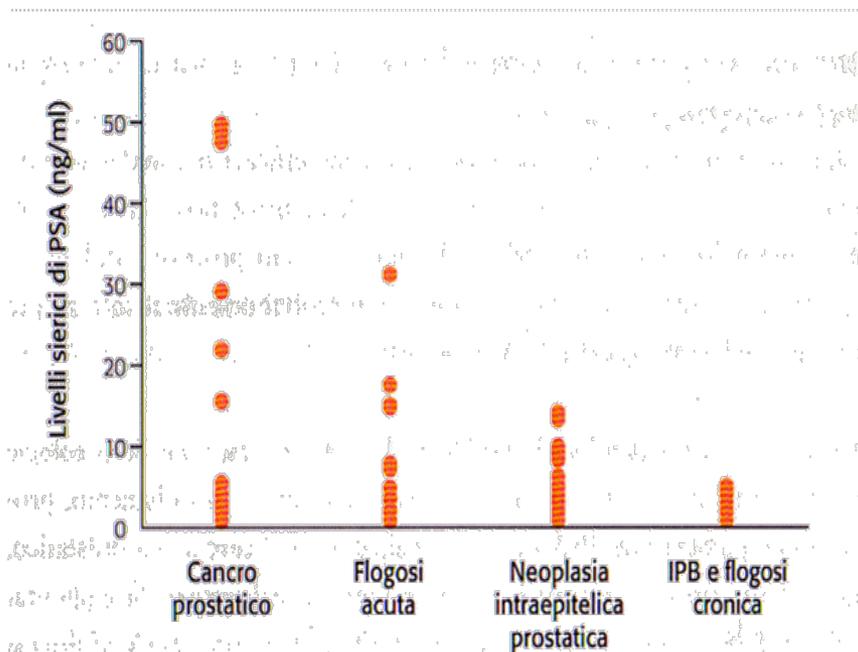
1. Libero
2. Legato alla alfa1-antichimotripsina
3. Legato alla alfa2-macroglobulina

È noto che sotto lo stimolo del DHT (diidrotestosterone) sia il volume prostatico che il PSA
aumentano con l'età



LeporH New EnglJMed 1996

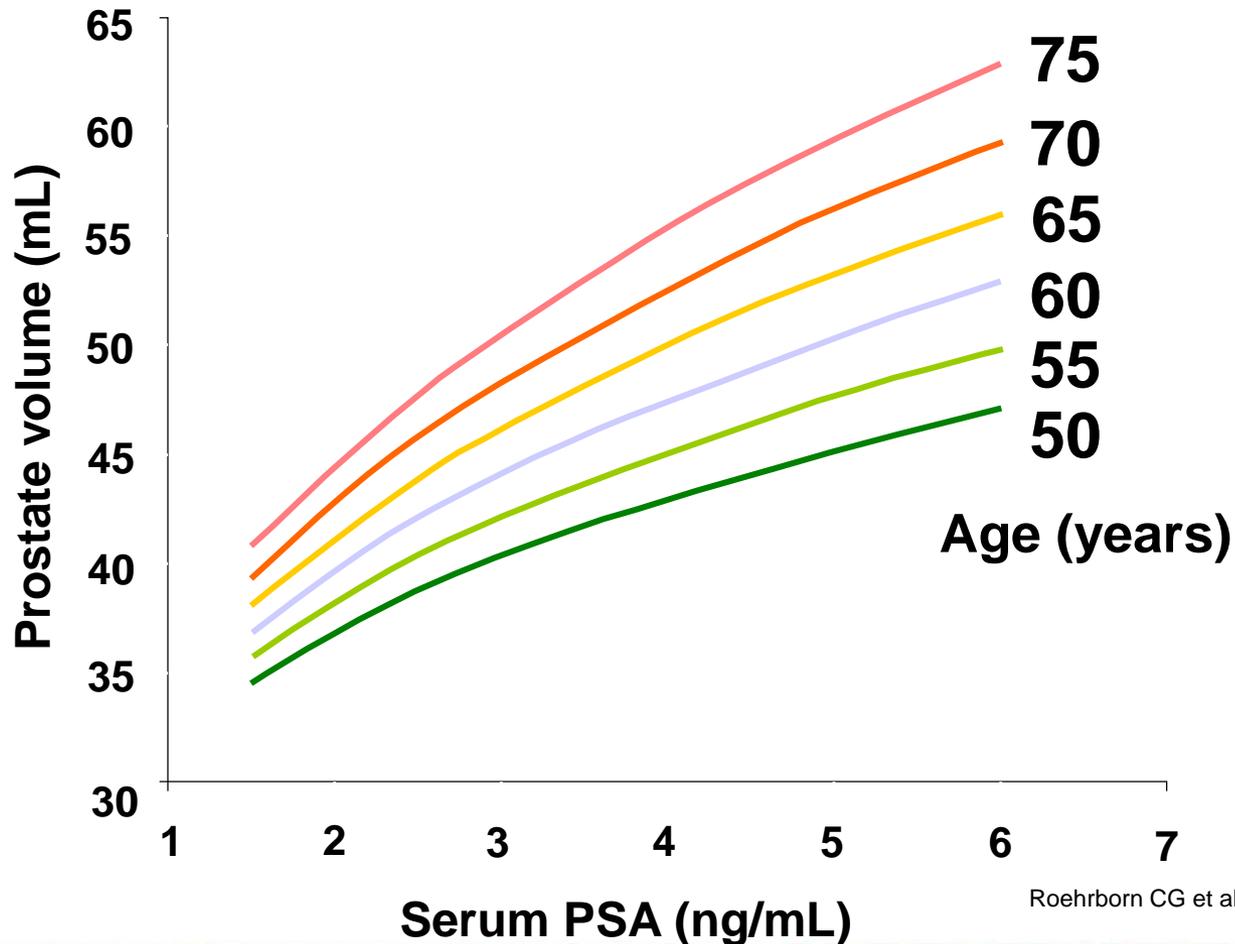
FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE IL PSA



Brawer et al. 1989

- | | |
|---|-------------|
| <input type="checkbox"/> Eta' | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Volume ghiandola | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Riposo a letto | Diminuzione |
| <input type="checkbox"/> Eiaculazione | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Esplorazione rettale | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Massaggio prostatico | Aumento |
| <input type="checkbox"/> TRUS | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Cistoscopia | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Biopsia | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Infezione urinaria | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Catetere a permanenza | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Attività fisica | Nessuno |
| <input type="checkbox"/> Ciclismo | Aumento |
| <input type="checkbox"/> Dutasteride /Finasteride | Diminuzione |

Relationship Between Prostate Volume and Serum PSA in Men with BPH



Roehrborn CG et al. Urology. 1999;53:581-589.

Diagnosi

Il sospetto clinico di tumore prostatico di solito origina da una esplorazione rettale dubbia o dal riscontro di un PSA alterato

La **diagnosi definitiva** rappresenta invece la **conferma istopatologica** (tramite agobiopsia prostatica o per riscontro occasionale dopo TURP/ATV)

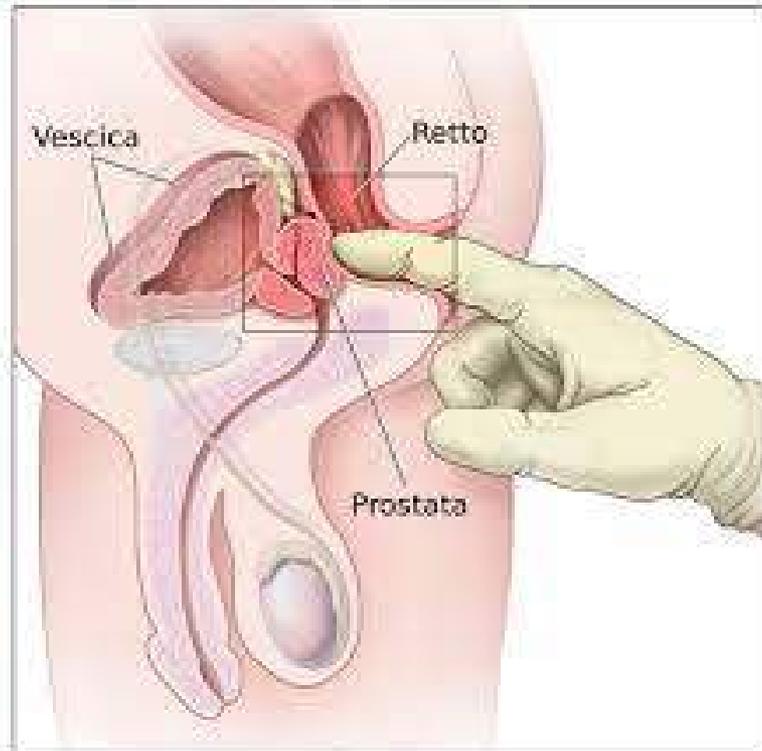
EAU - ESTRO - ESUR - SIOG

Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018



Esplorazione rettale



I tumori prostatici sono prevalentemente localizzati nella **zona periferica**, e possono essere **clinicamente evidenti** (palpabili alla esplorazione rettale) quando hanno un **volume > 0.2 mL**

EAU - ESTRO - ESUR - SIOG

Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018

In circa il 18% dei casi il tumore alla prostata viene diagnosticato semplicemente dopo una esplorazione rettale dubbia, indipendentemente dal valore del PSA



Hugosson, J., *et al.* Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 725

L'esplorazione rettale dubbia è associata ad un aumentato rischio di tumore prostatico ad alto Gleason, e rappresenta una indicazione alla biopsia prostatica



Okotie, O.T., *et al.* Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117

Gosselaar, C., *et al.* The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008.

54: 581

PSA (Prostate-specific antigen)



L'avvento del PSA come marcatore tumorale, ha rivoluzionato la diagnosi del tumore alla prostata

Stamey, T.A., *et al.* Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987. 317: 909

Il PSA è però un **marcatore organo-specifico** e non cancro specifico, pertanto può essere elevato in altre condizioni patologiche non maligne

Il PSA è, da solo, un predittore diagnostico di tumore prostatico migliore della esplorazione rettale o dell'ecografia transrettale

Catalona, W.J., *et al.* Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol, 1994. 151: 1283



Diversi pazienti però, possono essere affetti da tumore prostatico, pur mostrando bassi livelli di PSA

Thompson, I.M., *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med, 2004. 350: 2239

PSA e rischio di PCa

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason \geq 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

EAU - ESTRO - ESUR - SIOG

Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018

PSA density

Valore di PSA sierico diviso per il volume prostatico (calcolato con ecografia transrettale)

Più è alto il valore del PSA density, più è probabile che il tumore prostatico sia clinicamente significativo

EAU - ESTRO - ESUR - SIOG

Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018

PSA velocity e doubling time

Esistono due modi per misurare l'evoluzione del PSA nel tempo:

- PSA velocity (PSAV): esprime in valore assoluto, l'incremento annuo del PSA (ng/mL/anno)

Carter, H.B., *et al.* Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 1992. 267: 2215

- PSA doubling time (PSA-DT): esprime l'incremento esponenziale del PSA nel tempo

Schmid, H.P., *et al.* Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer, 1993. 71: 2031

PSA velocity e doubling time

- PSAV e PSA-DT possono avere un valore prognostico dopo trattamento per tumore prostatico, ma mostrano un limitato valore diagnostico, a causa di diverse variabili

Arlen, P.M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol, 2008. 179: 2181

- Il dosaggio di tali marcatori non ha mostrato alcun beneficio diagnostico rispetto all'uso del solo PSA

Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. Eur Urol, 2008. 54: 976

Ramirez, M.L., et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. Eur Urol, 2008. 54: 291

O'Brien, M.F., et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy

Vickers, A.J., et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol, 2009. 27: 398

PSA ratio (free/total PSA ratio)

Il dosaggio del Free/total (f/t) PSA ratio può essere utilizzato per differenziare l'ipertrofia prostatica benigna dal tumore della prostata

Permette di stratificare il rischio di tumore prostatico in uomini con PSA totale tra 4 e 10 ng/mL ed esplorazione rettale negativa

Il tumore alla prostata è diagnosticato dopo biopsia prostatica nel 56% dei pazienti con f/t PSA < 0.10 ng/ml, ma solo nell' 8% di quelli con f/t PSA > 0.25 ng /mL

Catalona, W.J., *et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA, 1998. 279: 1542

Il Free/total PSA non mostra utilità clinica nei casi in cui il PSA totale è > 10 ng/mL o durante follow-up di tumore prostatico

Tests sierici aggiuntivi

- ❑ **Prostate Health Index (PHI)**: test approvato dalla FDA, combina il PSA free e quello totale, con (-2)pro-PSA isoforma (p2PSA)
- ❑ **4K** score: test delle quattro callicreine; combina il PSA-free, il PSA-intatto, il PSA totale e la kallikrein-like peptidasi 2 [hK2]

Entrambi vengono utilizzati allo scopo di ridurre il numero di biopsie non necessarie



PCA3

mRNA non codificante, organo-specifico, rilevabile nel sedimento urinario dopo tre serie di massaggi prostatici

Il test urinario Progenza si è mostrato superiore in termini di capacità diagnostica in uomini con elevato PSA



HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

VOLUME 19 ISSUE 87 OCTOBER 2015
ISSN 1366-5278



The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation

Amanda Nicholson, James Mahon, Angela Bolland, Sophie Beale, Kerry Dwan, Nigel Freeman, Juliet Hockenhull and Yenal Dundar

Al momento il **principale impiego** del test Progenza è nello **stabilire se è necessario ripetere una seconda biopsia dopo una prima risultata negativa**

Nicholson, A., *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1


National Institute for
Health Research

DOI 10.3310/hta19878

Tests sierici aggiuntivi: conclusioni

Recommendations	LE	GR
In order to avoid unnecessary biopsies, offer further risk-assessment to asymptomatic men with a prostate specific antigen level between 2-10 ng/mL prior to performing a prostate biopsy. Use one of the following tools: <ul style="list-style-type: none">• risk-calculator;• an additional serum or urine-based test (e.g. Prostate Health Index test [PHI], four kallikrein [4K]score or Prostate cancer gene 3 [PCA3]) or imaging.	3	C

Per evitare biopsie non necessarie, offrire al paziente asintomatico, con PSA tra 2 e 10 ng/ml, una valutazione di rischio per PCa che comprenda:

- Nomogrammi di rischio
- Tests sierici aggiuntivi (PHI, 4K, PCA3)
- imaging

EAU - ESTRO - ESUR - SIOG

Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018

Screening di massa e diagnosi precoce

- **SCREENING DI MASSA**

Valutazione di massa su soggetti asintomatici, di solito ad opera delle autorità sanitarie

- **DIAGNOSI PRECOCE**

Valutazione di un singolo paziente a rischio, ad opera del medico curante (MMG)

Screening di massa e diagnosi precoce

Obiettivo primario di entrambe le strategie (nel PCa):

- riduzione della mortalità cancro-specifica;
- mantenimento di una soddisfacente qualità di vita

Uno screening di massa, basato sul dosaggio del PSA, non è al momento giustificato da alcuna evidenza scientifica di livello 1 che mostri una riduzione della mortalità correlata al tumore della prostata

Una review Cochrane pubblicata nel 2013, ha evidenziato che:

- Lo screening di massa è associato ad un aumento delle diagnosi di tumore prostatico;
- Lo screening di massa è associato ad un incremento delle diagnosi di tumore prostatico localizzato e meno avanzato;
- Dai risultati di 5 studi clinici randomizzati controllati, (totale 341,000 pazienti), non si è evidenziato alcun beneficio in termini di sopravvivenza tumore-specifico.
- Dai risultati di 4 studi clinici randomizzati controllati, non si è evidenziato alcun beneficio in termini di sopravvivenza complessiva.

Gli screening hanno mostrato elevata incidenza di over-diagnosi ed over-treatment



Screening for prostate cancer (Review)

Ilc D, Neuburger MM, Djulbegovic M, Dahm P

Ilc D, Neuburger MM, Djulbegovic M, Dahm P.
Screening for prostate cancer.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD004720.
DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
www.cochrane.org

Screening for prostate cancer (Review)
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

Riassumendo...

Recommendations	LE	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	3	Strong
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a good performance status (PS) and a life-expectancy of at least ten to fifteen years.	3	Strong
Offer early PSA testing in well-informed men at elevated risk of having PCa: <ul style="list-style-type: none"> • men > 50 years of age; • men > 45 years of age and a family history of PCa; • African-Americans > 45 years of age. 	2b	Strong
Offer a risk-adapted strategy (based on initial PSA level), with follow-up intervals of two years for those initially at risk: <ul style="list-style-type: none"> • 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; Postpone follow-up to eight years in those not at risk.	3	Weak
Stop early diagnosis of PCa based on life expectancy and PS; men who have a life-expectancy of < fifteen years are unlikely to benefit.	3	Strong

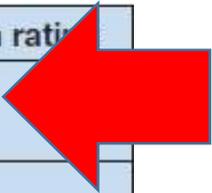
EAU - ESTRO - ESUR - SIOG

Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018

Riassumendo...

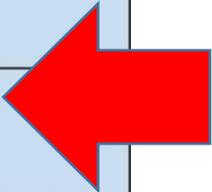
Recommendations	LE	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	3	Strong
Offer an individualised risk-adapted strategy to all informed men with a good performance and life expectancy of at least fifteen years.	3	Strong
Postpone follow-up for men with a PSA level of 0.01 to 0.10 ng/ml.	3	Strong
Stop early diagnosis of PCa based on PSA testing in men with a life-expectancy of < fifteen years are unlikely to benefit.	3	Strong



Non sottoporre a dosaggio del PSA un paziente, senza prima averlo messo a conoscenza dei potenziali rischi e benefici

Riassumendo...

Recommendations	LE	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	3	Strong
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a good performance status (PS) and a life-expectancy of at least ten to fifteen years.	3	Strong
Offer early PSA testing in well-informed men at elevated risk of having PCa: <ul style="list-style-type: none">• men > 50 years of age• men > 40 years of age with a first-degree relative with PCa• men > 40 years of age with a second-degree relative with PCa	2b	Strong



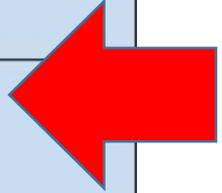
Proporre una strategia diagnostica precoce a pazienti ben informati, in buono stato di salute (PS) ed aspettativa di vita di almeno 10/15 anni

Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018

Riassumendo...

Recommendations	LE	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	3	Strong
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a good performance status (PS) and a life-expectancy of at least ten to fifteen years.	3	Strong
Offer early PSA testing in well-informed men at elevated risk of having PCa: <ul style="list-style-type: none">• men > 50 years of age;• men > 45 years of age and a family history of PCa;• African-Americans > 45 years of age.	2b	Strong
Offer a risk-adapted strategy /based on... levels... of two years for the... <ul style="list-style-type: none">• me•	3	Weak



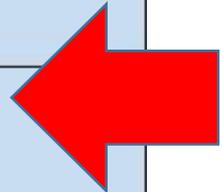
Proporre diagnosi precoce a pazienti ben informati, ad elevato rischio di PCa:

- Uomini di età > 50 aa
- Uomini di età > 45 aa con familiarità
- Afro-Americani di età > 45 aa

Proporre strategie adattate al rischio di PCa, con PSA ogni 2 anni:

- PSA > 1ng/ml a 40 aa
- PSA > 2ng/ml a 60 aa
- Posporre il dosaggio del PSA di 8 anni in pz. non a rischio

Offer a risk-adapted strategy (based on initial PSA level), with follow-up intervals of two years for those initially at risk: <ul style="list-style-type: none"> • 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; Postpone follow-up to eight years in those not at risk.	3	Weak
Stop early diagnosis of PCa based on life expectancy and PS; men who have a life-expectancy of < fifteen years are unlikely to benefit.	3	Strong



EAU - ESTRO - ESUR - SIOG

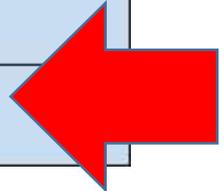
Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018

Riassumendo...

Recommendations	LE	Strength rating
Do not subject men to prostate-specific antigen (PSA) testing without counselling them on the potential risks and benefits.	3	Strong
Offer an individualized PSA testing strategy to men with a life expectancy of ≥ 15 years. • men with a life expectancy of ≥ 15 years and a PSA level of ≤ 10 ng/mL • men with a PSA level of ≤ 10 ng/mL and a life expectancy of ≥ 15 years		Strong
Postpone follow-up to eight years in men with a PSA level of ≤ 10 ng/mL and a life expectancy of ≥ 15 years.		
Stop early diagnosis of PCa based on life expectancy and PS; men who have a life-expectancy of $<$ fifteen years are unlikely to benefit.	3	Strong

Non eseguire più dosaggio annuale del PSA con intento diagnostico precoce in pz con aspettativa di vita $<$ 15 anni



EAU - ESTRO - ESUR - SIOG
Guidelines on Prostate Cancer

© European Association of Urology 2018



**UN DITO
ALL'ANNO
NON FA DANNO!**

Grazie per l'attenzione

adisanto1978@gmail.com