

# Determinazione dell'antigene prostatico specifico per la diagnosi di adenocarcinoma della prostata: come ridurre i danni da sovradiagnosi e migliorare il processo decisionale

Simona Ferraro, Mauro Panteghini

UOC Patologia Clinica, ASST Fatebenefratelli-Sacco, e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi, Milano

Negli ultimi due anni si è assistito a una ridefinizione delle raccomandazioni relative alla diagnosi precoce di cancro della prostata, finalizzata a ottimizzare il rapporto rischio/beneficio relativo all'utilizzo del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) e all'interpretazione dei suoi risultati ai fini dello screening della malattia e delle decisioni cliniche [1-5]. Infatti, sebbene nell'ultima decade si sia registrata, nei soggetti tra 55 e 69 anni, una flessione della mortalità dovuta alla neoplasia correlabile a un incremento importante delle diagnosi del tumore negli stadi precoci, l'entità e l'aumento del rischio di complicazioni derivanti dall'eccesso di biopsie d'organo e di trattamento radicale del tumore (impotenza, incontinenza, problematiche intestinali) rispetto ai benefici in termini di aspettativa di vita, sono stati nell'insieme percepiti come un peggioramento della qualità di vita [6-9]. L'esperienza clinica dimostra che circa il 50% dei soggetti con una concentrazione sierica di PSA al di sopra del livello decisionale al riscontro biotico non ha tumore, il 30% ha una neoplasia a basso grado di invasività e solo il 20% è affetto da una malignità per la quale è necessario un trattamento immediato [5]. Studi effettuati in seguito al recepimento delle raccomandazioni sullo screening del tumore della prostata emesse nel 2012 [10] hanno inoltre dimostrato che sottoporre la popolazione a uno screening non selettivo, basato sulla misura del PSA, si traduce in un rapporto rischio/beneficio sfavorevole associabile a un tasso troppo elevato di risultati falsi positivi [7-9]. La letteratura ha ampiamente dimostrato che la semplice dicotomizzazione dei risultati di PSA rispetto a

una unica soglia decisionale [4.0 µg/L per i metodi tradizionalmente allineati allo standard Hybritech o 3.1 µg/L dopo la ricalibrazione dei metodi con lo standard internazionale (SI) WHO 96/670] ha favorito un eccesso di biopsie inappropriate, questo anche per la parziale metodo-dipendenza dei risultati ottenuti rispetto all'unico cut-off utilizzato [9-15]. L'obiettivo principale dell'aggiornamento delle linee guida in materia è stato quindi quello di introdurre raccomandazioni volte a ottimizzare l'utilizzo del PSA nella valutazione del paziente e del suo eventuale invio alla biopsia, anche attraverso la personalizzazione delle soglie decisionali per il riferimento alla biopsia stessa [16]. Stratificare il rischio a livello individuale sulla base dell'età e del valore di PSA è stato considerato l'approccio più promettente per riequilibrare il rapporto rischio/beneficio, raccomandare la biopsia solo ai pazienti a rischio di tumore avanzato e promuovere la 'sorveglianza attiva' di tumori a basso grado di invasività [2, 4, 5, 7]. Ulteriori aspetti sono stati quelli di definire, sulla base del rischio individuale, l'intervallo di tempo adeguato a ripetere la valutazione del PSA nello stesso soggetto, e l'utilizzo del risultato di PSA nel percorso decisionale finalizzato a identificare i pazienti che possono verosimilmente beneficiare del trattamento [16]. La tabella 1 riporta una sintesi delle raccomandazioni emanate dalle più recenti linee guida in merito alla rivalutazione del test PSA nello screening del cancro della prostata in base alla stratificazione del rischio individuale e alla soglia decisionale consigliata per la selezione dei pazienti da avviare alla biopsia.

**Tabella 1**

Sintesi delle raccomandazioni più recenti relative alla rivalutazione del dosaggio del PSA, basate su soglie di rischio definite per età e concentrazione di PSA.

| Linea guida, anno                                   | Età, anni | Concentrazione di PSA (µg/L) assunta come soglia di rischio | Intervallo di rivalutazione (anni) | Concentrazione di PSA (µg/L) assunta come livello decisionale per raccomandare la biopsia prostatica |
|-----------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Società Europea di Urologia, 2019 (4)               | ≥45       | ≥1,0<br><1,0                                                | 2-4<br>Fino a 8                    | Non disponibile                                                                                      |
| US National Comprehensive Cancer Network, 2019 (17) | 45-75     | 1,0-3,0<br><1,0                                             | 1-2<br>2-4                         | 45-75 anni: >3,0<br>>75 anni: ≥4,0                                                                   |
| Associazione Americana di Urologia, 2018 (3)        | 55-69     | ≥1,0<br><1,0                                                | 2<br>4                             | Non disponibile                                                                                      |
| US Preventive Services Task Force, 2018 (5)         | 55-69     | Nessuna                                                     | 2-4                                | Non disponibile                                                                                      |
| American Cancer Society, 2010 (18)                  | Tutti     | ≥2,5<br><2,5                                                | 1<br>2                             | ≥4,0<br>(tutti i pazienti a rischio intermedio)                                                      |

## EFFETTI DELLA SCELTA DEL METODO PER IL DOSAGGIO DEL PSA SULLA DECISIONE CLINICA

Nelle più recenti revisioni delle linee guida ci si sarebbero aspettate raccomandazioni più chiare e pragmatiche, utili a guidare l'interpretazione delle concentrazioni di PSA nella decisione clinica, con riferimento anche all'evidenza consolidata che il riferimento o il non riferimento alla biopsia possa anche dipendere dal metodo di misura del PSA utilizzato. Già nel 2006, Stephan et al. [11] avevano dimostrato che, anche dopo la ricalibrazione dei metodi di dosaggio del PSA con lo SI WHO 96/670, i risultati ottenuti dai vari saggi non erano tra loro intercambiabili e l'utilizzo di una soglia decisionale unica applicata ai diversi metodi implicava una variabilità inaccettabile nell'avviamento dei pazienti alla biopsia, col tasso dei pazienti per i quali si raccomandava la biopsia strettamente dipendente dal saggio utilizzato [12]. Un nostro recente lavoro ha ulteriormente definito che il *bias* presente tra i metodi commerciali attualmente disponibili appare eccedere il traguardo desiderabile per l'utilizzo dei risultati di PSA nella pratica clinica in maniera intercambiabile [19]. Questo implica che, ancora oggi, tutte le soglie decisionali proposte, anche le più recenti (Tab. 1), dovrebbero considerare la dipendenza dal metodo utilizzato.

Recuperare le informazioni relative alle caratteristiche degli anticorpi utilizzati nell'immunoassay è altrettanto vitale per spiegare, almeno in parte, l'impatto dell'utilizzo dei differenti saggi sulla decisione clinica [16]. Per garantire un recupero equimolare delle forme di PSA libero e complessato con  $\alpha$ 1-antichimotripsina, la maggior parte dei metodi attualmente in commercio utilizza anticorpi, sia di cattura che di rilevazione, di tipo monoclonale, il che appare un prerequisito fondamentale. Questo sostanzialmente perché la policlonalità anticorpale è stata associata a un riconoscimento più sbilanciato delle forme di PSA eventualmente presenti nel campione biologico, prevedendo una sovrastima di PSA nei pazienti con iperplasia prostatica benigna che hanno una maggior quota circolante di PSA libero [20]. È il caso qui di ricordare che il PSA può essere annoverato tra i 'misurandi' biologicamente più eterogenei, data la straordinaria variabilità e differenza tra forme di PSA biologicamente presenti e, quindi, teoricamente misurabili nei campioni di pazienti con tumore in stadio precoce o avanzato oppure di pazienti con ipertrofia prostatica benigna associata o meno a un'inflammatione della ghiandola. Tra i metodi disponibili, è noto come alcuni siano più sensibili alle forme clivate del marcatore (dette *nicked*), che sono iperesprese nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna, oppure come altri riconoscano molecole omologhe al PSA, come la callicreina 2 umana, che è iperespressa nei pazienti con tumore avanzato [16]. Da queste osservazioni emerge quanto sia rilevante conoscere le caratteristiche degli anticorpi impiegati nel saggio utilizzato dal laboratorio per prevedere eventuali sovrastime nei campioni dei pazienti e condividere queste valutazioni con il clinico, contribuendo a migliorare l'accuratezza della decisione clinica e l'appropriatezza del percorso di cura del paziente.

In generale, quindi, numerose sono le problematiche analitiche che possono potenzialmente inficiare l'interpretazione clinica del PSA e che purtroppo non sono ancora adeguatamente considerate dalle linee guida. È particolarmente importante osservare che anche gli studi clinici in-

ternazionali più autorevoli, che hanno supportato la revisione delle raccomandazioni, sono affetti da importanti limiti metodologici e che gran parte di questi riguarda la misura del PSA [16]. Gli studi longitudinali della durata di 10-15 anni hanno utilizzato risultati di PSA derivati da metodi diversi, da calibrazioni diverse (Hybritech vs WHO), e anche la dicotomizzazione dei risultati è stata effettuata usando soglie decisionali non sempre omogenee [6-9]. Possiamo prevedere che questi limiti metodologici abbiano contribuito a creare un considerevole *bias* di classificazione intra-studio, comportando una sostanziale eterogeneità dei risultati prodotti, che nell'insieme è verosimile abbia generato una stima distorta (sovra- o sottostima) del valore predittivo del marcatore nell'identificare/escludere la malignità.

## ALTRI ASPETTI NELLE RACCOMANDAZIONI RECENTI

La disamina delle raccomandazioni ci permette, inoltre, di fare alcune considerazioni in merito alla definizione della popolazione selezionata per l'effettuazione dello screening. Con una sostanziale deviazione dalle precedenti raccomandazioni, le linee guida delle società americana ed europea di urologia (emanate rispettivamente nel 2018 e nel 2019) non raccomandano lo screening e la biopsia in pazienti che non ne possano beneficiare, considerando che è stato calcolato che almeno 27 pazienti devono essere trattati per prevenire un decesso per cancro della prostata [3, 4]. Questo esclude dallo screening i soggetti di età superiore a 75 anni e coloro che hanno un considerevole incremento di PSA (oltre i 10  $\mu$ g/L) a 70 anni, se la loro aspettativa di vita è inferiore a 10 anni, considerando che questo tumore è caratterizzato da uno sviluppo lento [9]. Questa posizione è tuttavia criticabile, considerando che gli uomini con età superiore a 70 anni e con valori di PSA anche <10  $\mu$ g/L sono caratterizzati da un'incidenza di tumore aggressivo e da un tasso di mortalità 10 volte superiori rispetto alla popolazione con età compresa tra 55 e 69 anni [16]. Si deve anche considerare che questo ultimo gruppo rappresenta la casistica più rappresentata nelle indagini epidemiologiche e negli studi clinici relativi al cancro della prostata e, in definitiva, le evidenze degli studi sono quindi sostanzialmente riferibili a questa fascia di età e non generalizzabili a una popolazione in età più avanzata. Si è pertanto recentemente suggerito di allargare lo screening a fasce di età più avanzata considerando che ad oggi l'aspettativa di vita di un individuo di 70 anni è circa doppia rispetto a quanto riportato nelle linee guida (circa 18,5 anni per i paesi occidentali) [16].

Anche considerazioni di tipo statistico meritano di essere introdotte in questo contesto, tenendo presente che numerosi modelli di tipo predittivo basati sul PSA, come nomogrammi e algoritmi diagnostici, sono stati sviluppati e proposti come strumenti per supportare clinici e pazienti nella condivisione delle scelte relative al percorso diagnostico e terapeutico [21, 22]. In questi modelli le soglie di rischio basate sul PSA sono definite modulando il 'costo' dei risultati falsi positivi e falsi negativi in termini di mortalità e morbidità, e combinandoli con il valore individuale del paziente. In altre parole, questi modelli sono strutturati per garantire che il paziente ad alto rischio riceva lo standard di cura ottimale e per prevenire il trattamento dei

pazienti a basso rischio. Un aspetto importante dei modelli predittivi è la calibrazione del modello. Esattamente come per la calibrazione di un metodo di dosaggio, un modello ben calibrato permette di stimare in modo più accurato il rischio individuale [16, 21, 22]. Questo rappresenta un aspetto molto importante della modellizzazione statistica in questo ambito, dal momento che in un contesto di decisione clinica condivisa con il paziente a livello individuale, assume meno importanza la classica capacità discriminante del test, tradizionalmente stimata mediante l'area sottesa alla curva ROC, mentre assume più rilevanza la capacità predittiva del test [22]. A questo proposito, come già precedentemente menzionato, l'utilizzo di risultati ottenuti con diversi metodi di dosaggio di PSA nei principali studi clinici ha verosimilmente inficiato la calibrazione dei modelli predittivi e introdotto un *bias* rilevante nelle stime del valore predittivo del test [16]. Quanto appena argomentato alimenta ulteriormente i dubbi metodologici sugli studi clinici longitudinali che hanno indotto il cambiamento delle raccomandazioni. Alcune simulazioni hanno pertanto cercato di prevedere gli effetti clinici di modelli predittivi basati su una calibrazione subottimale, e per alcuni studi è stata riportata una sottostima o una sovrastima dei rischi con gravi implicazioni cliniche [16]. Nel caso di sottostima del rischio è chiaro che il paziente non prosegue l'iter diagnostico che invece sarebbe raccomandabile sulla base del suo rischio individuale reale, mentre nel caso di sovrastima del rischio il paziente può andare incontro a test e cure, anche invasivi, che comportano un netto sbilanciamento del rapporto rischio/beneficio [21, 23].

## CONCLUSIONI

Quanto sopra brevemente discusso ci porta ad affermare che la recente revisione delle raccomandazioni riguardanti lo screening del cancro della prostata effettuato con l'ausilio del dosaggio del PSA ha riaperto dibattiti e richiamato a un maggior pragmatismo. In particolare, sono stati rivisitati i limiti dell'accuratezza diagnostica del PSA in ambito clinico ed è quindi stata considerata l'introduzione di test di secondo livello di cui tuttavia manca ancora una solida validazione clinica. Un limite evidente delle recenti raccomandazioni è quello di continuare a ignorare il nesso causale molto probabilmente esistente nella valutazione del PSA tra problematiche analitiche e interpretative, la cui conoscenza può pragmaticamente migliorare l'utilizzo dei risultati nel percorso decisionale [16]. Molte linee guida non hanno ancora recepito l'effetto della ricalibrazione dei metodi con lo SI WHO, e la conseguente modifica delle soglie decisionali, e neppure considerato la scarsa validità di soglie di rischio comuni per il PSA alla luce delle evidenze relative alla non intercambiabilità dei risultati ottenuti con i diversi metodi [19, 24]. Inoltre, deve essere maggiormente stressata la conoscenza delle caratteristiche degli anticorpi utilizzati nel dosaggio impiegato, indubbiamente utile per fornire un ulteriore supporto all'interpretazione clinica [16, 19]. Infine, appare che non tutti abbiano percepito che gli obiettivi clinici sono radicalmente cambiati e si sono spostati dall'identificazione della presenza del tumore della prostata di ogni grado a quella esclusivamente del tumore in stadio avanzato e più aggressivo. La ricerca clinica dovrà quindi riconsiderare questo nuovo obiettivo per la stima di soglie di rischio per il PSA che siano derivate da modelli predittivi ben calibrati, tenendo anche conto della metodo-dipendenza delle concentrazioni di PSA utilizzate [25].

## BIBLIOGRAFIA

1. **Carlsson SV, Lilja H.** Perspective on prostate cancer screening. *Clin Chem* 2019;65:24-7
2. **Vickers AJ.** Redesigning prostate cancer screening strategies to reduce overdiagnosis. *Clin Chem* 2019;65:39-41
3. **Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al.** Early detection of prostate cancer: AUA guideline. American Urological Association, 2018. <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-earlydetection-guideline> (Accessed October 2020)
4. **Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, et al.** Structured populationbased prostate-specific antigen screening for prostate cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019;76:142-50
5. **Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al.** US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319:1901-13
6. **Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.** Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027-35
7. **Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G.** Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU Int* 2014;113:254-9
8. **Gershman B, Van Houten HK, Herrin J, et al.** Impact of prostate-specific antigen (PSA) screening trials and revised PSA screening guidelines on rates of prostate biopsy and postbiopsy complications. *Eur Urol* 2017;71:55-65
9. **Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al.** Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:1914-31
10. **Lin JS, Petitti DB, Burda BU.** Overview of Prostate Cancer Screening Decision Models: A Contextual Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2017. AHRQ publication 17-05229-EF-2
11. **Stephan C, Klaas M, Muller C, et al.** Interchangeability of measurements of total and used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59-64
12. **Stephan C, Siemßen K, Cammann H, et al.** Between-method differences in prostate-specific antigen assays affect prostate cancer risk prediction by nomograms. *Clin Chem* 2011;57:995-1004
13. **Filella X, Albaladejo MD, Allue JA, et al.** Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1474-87
14. **Vignati G, Giovanelli L.** Standardization of PSA measures: a reappraisal and an experience with WHO calibration of Beckman Coulter Access Hybritech total and free PSA. *Int J Biol Mark* 2007;22:295-301
15. **Haese A, Dworschack RT, Partin AW.** Percent free prostate-specific antigen in the total prostate-specific antigen

2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. J Urol 2002;168:504-8

16. **Ferraro S, Bussetti M, Panteghini M.** Serum prostate specific antigen (PSA) testing for early detection of prostate cancer: Managing the gap between clinical and laboratory practice. Clin Chem 2021;67:602-9
17. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection.** Version 2.2019 - May 31, 2019 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_detection.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf) (Accessed October 2020).
18. **Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, et al.** American Cancer Society PCa Advisory Committee. CA Cancer J Clin 2010;60:70-98
19. **Ferraro S, Bussetti M, Rizzardi S, et al.** Verification of harmonization of serum total and free prostate-specific antigen (PSA) measurements and implications for medical decisions. Clin Chem 2021;67:543-53
20. **Nilsson O, Peter A, Andersson I, et al.** Antigenic determinants of prostate-specific antigen (PSA) and development of assays specific for different forms of PSA. Br J Cancer 1997;75:789-97
21. **Van Calster B, Vickers AJ.** Calibration of risk prediction models: impact on decision-analytic performance. Med Decis Making 2015;35:162-9
22. **Carlsson S, Assel M, Vickers A.** Letter to the editor concerning 'Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis'. Ann Oncol 2015;26:1031
23. **Nam RK, Kattan MW, Chin JL, et al.** Prospective multi-institutional study evaluating the performance of prostate cancer risk calculators. JCO 2011;29:2959-64
24. **Panteghini M.** Implementation of standardization in clinical practice: not always an easy task. Clin Chem Lab Med 2012;50:1237-41
25. **Ferraro S, Bussetti M, Incarbone PG, et al.** Is pre-biopsy serum prostate specific antigen retesting always justified? A study of the influence of individual and analytical factors on decision making for biopsy referral. Clin Chim Acta 2021;516:77-82

*Per corrispondenza:*

Dott.ssa Simona Ferraro  
UOC Patologia Clinica, Ospedale "Luigi Sacco",  
Via GB Grassi, 74  
20157 Milano  
Tel.: 0239042743  
E-mail: [simona.ferraro@asst-fbf-sacco.it](mailto:simona.ferraro@asst-fbf-sacco.it)