La velocità del PSA predice molto in anticipo le morti per cancro prostatico

Data 25 aprile 2007
Categoria urologia

La misura della velocità di aumento del PSA può aiutare ad identificare gli uomini con cancro prostatico minaccioso per la vita molti anni prima che venga diagnosticato, in un periodo in cui il cancro stesso potrebbe essere curato.

Al fine di verificare il ruolo dell'aumento temporale dei livelli plasmatici dell'antigene prostatico specifico (PSA velocity) come indicatore di mortalità per carcinoma prostatico il PSA velocity è stato misurato in 980 uomini (856 senza cancro prostatico, 104 con cancro prostatico che erano vivi o morti per cause diverse, e 20 morti per carcinoma prostatico) partecipanti al Baltimore Longitudinal Study of Aging per un periodo temporale protratto fino a 39 anni. I rischi relativi (RRs) di morte per cancro prostatico e di sopravvivenza spefica al cancro prostatico sono stati straificati per il PSA velocity in tre gruppi mediante la regressione di Cox e l'analisi di Kaplan–Meier. Il PSA velocity misurato 10–15 anni prima della diagnosi (allorquando la maggior parte degli uomini avevano livelli di PSA sotto 4.0 ng/mL) era associata ad una sopravvivenza cancro specifica a 25 anni del 92% (95% CI = da 84% a 96%) tra gli uomini con PSA velocity fino a 0.35 ng/mL per anno e del 54% (95% CI = da 15% a 82%) tra gli uomini con PSA velocity al di sopra di 0.35 ng/mL per anno (P<.001). Gli uomini con PSA velocity maggiore di 0.35 ng/mL per anno avevano un rischio relativo di morte per cancro prostatico rispetto agli uomini con PSA velocity fino a 0.35 ng/mL per anno pari a RR = 4.7, 95% CI = da 1.3 a 16.5; P = .02); i tassi per 100 000 persona-anni erano 1240 per gli uomini con PSA velocity oltre 0.35 ng/mL per anno e 140 per quelli con PSA velocity fino a 0.35 ng/mL per anno. Gli Autori concludono che il PSA velocity può aiutare ad identificaregli uomini con cancro prostatico minaccioso per la vita in un periodo in cui il cancro può essere curato.

Fonte:
Journal of the National Cancer Institute, Vol. 98, No. 21, 1521-1527, November 1, 2006
DOI:10.1093/jnci/djj410

Commento di Luca Puccetti

Molte volte abbiamo scritto del valore del PSA di come non rappresenti un indice specifico di neoplasia, ma un indice tessuto specifico. Molti cancri istologici sono indolenti e non si trasformeranno in cancri clinicamente aggressivi e letali. Le conseguenze del trattamento sia chirurgico che radioterapico del cancro prostatico sono molto impegnative per il paziente che in molti casi rimane impotente ed incontinente nonostante gli asseriti miglioramenti delle tecniche terapeutiche. Il PSA è uno strumento mediante il quale può essere "guidata" l'effettuazione di una biopsia prostatica. Il vero problema è che non ci sono prove certe circa il ruolo di un qualche indicatore come parametro predittivo di mortalità per cancro prostatico. Anche per tale motivo le società scientifiche sono divise circa l'impiego dello screening mediante dosaggio del PSA. La American Cancer Society e l' American Urological Association raccomandano lo screening a partire dai 50 anni, mentre la U.S. Preventive Services Task Force non racomanda lo screening con PSA. Probabilmente delle risposte chiarificatrici sullo screening del cancro prostatico mediante PSA verranno tra 7-8 anni da due ampi studi in corso (il "National Cancer Institute – funded Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial" ed il "collaborative European Randomized study of Screening for Prostate Cancer"). Il presente lavoro è molto ambizioso in quanto si propone di valutare se la velocità con cui cambia il PSA ad una età in cui il paziente ha verosimilmente un cancro ancora curabile ed in cui la maggior parte degli uomini ha valori di PSA considerati "normali" possa essere un marker non solo per l'insorgenza di cancro prostatico a distanza di molti anni, ma addirittura possa identificare i casi che a causa del cancro prostatico saranno esposti ad un maggior rischio di morte. Insomma il lavoro in buona sostanza ci dice che gli uomini che a 50 anni hanno un PSA velocity al di sopra di 0.35 ng/mL per anno hanno un rischio di morte per cancro prostatico 5 volte maggiore rispetto agli uomini con PSA velocity fino a 0.35 ng/mL per anno. Dunque tali soggetti potrebbero verosimilmente essere oggetto di grande attenzione, magari sottoponendosi a biopsia molto precocemente ed anche in presenza di valori di PSA "normali" al fine di identificare i casi da trattare con prostatectomia radicale. Il lavoro purtroppo è retrospettivo e presenta gravi manchevolezze metodologiche. Non è definita quale grandezza sia stata usata, in sostituzione della data di diagnosi, nei soggetti senza cancro. Presumibilmente è stata usata la data dell'ultimo test del PSA, ma tale assunzione può generare una distorsione nel follow-up. Inoltre non sono stati comunicate le misure relative al valore predittivo del PSA velocity, ma sono stati espressi solo dati qualitativi. Comunque, anche ammesso che il PSA velocity misurato 15 anni prima della diagnosi rappresenti un marker di neoplasia aggressiva, poiché la qualità della vita salvata sarebbe gravemente compromessa dagli effetti avversi della terapia occorrerebbe un potere predittivo molto elevato per sottoporre a biopsie, magari ripetute, un soggetto relativamente giovane, con una buona qualità di vita che potrebbe essere messa a repentaglio dallo stress causato da una sorta di anticipazione diagnostica di una possibile morte per cancro prostatico a venire tra 15 o 20 anni e dalla consapevolezza di dover vivere una vita, magari ancora lunga, ma tormentata dagli effetti avversi della chirurgia o della radioterapia e dal timore di una recidiva.

Commento di Renato Rossi

Il problema del cancro prostatico non è tanto quello di avere a disposizione un test che permetta una diagnosi precoce:

la questione principale rimane quella di riuscire a discriminare le forme neoplastiche aggressive (che porteranno a morte il paziente e nelle quali la diagnosi e il trattamento precoci potrebbero salvare delle vite) da quelle indolenti e poco evolutive (dove una diagnosi corre il rischio di essere più dannosa che utile a causa dei possibili effetti collaterali della terapia, non bilanciati da benefici clinici). Sulla utilità dello screening con PSA questa testata ha pubblicato molti articoli, ma per il momento è giocoforza concludere che finchè non saranno disponibili i risultati degli RCT attualmente in corso continueranno le ipotesi e le speculazioni, basate solo su studi di tipo osservazionale.
La PSA velocity, cioè la velocità con cui i valori di PSA aumentano nel tempo, può essere un marker che indica l'esistenza di una neoplasia aggressiva?
In uno studio retrospettivo , precedente a quello recensito in questa pillola, sono stati arruolati 358 uomini che erano stati trattati con radioterapia esterna per una forma localizzata di cancro prostatico. La PSA velocity media nell'anno precedente la diagnosi era stata di 1,5 ng/mL. Durante un follow-up medio di 4 anni erano deceduti 79 pazienti, di cui 30 per morti legate specificamente al cancro prostatico. Dopo aggiustamento per vari fattori di confondimento (valori assoluti di PSA e score di Gleason) si vide che i pazienti che avevano una PSA velocity > 2 ng/mL presentavano un rischio aumentato di 12 volte di morire per cancro prostatico rispetto a chi aveva una PSA velocity inferiore.
In un altro studio , con follow-up di 5 anni, su 1095 pazienti affetti da cancro prostatico localizzato, in cui erano stati determinati i valori del PSA prima della diagnosi, si evidenziò che una PSA velocity > di 2 ng/mL era associata in maniera significativa al rischio di recidiva di malattia, a morte per cancro prostatico e per ogni causa rispetto a chi aveva una PSA velocity inferiore. Così solo 3 degli 833 pazienti con PSA velocity inferiore a 2 ng/mL erano deceduti per cancro prostatico contro 24 su 262 in cui tale parametro era superiore a 2 ng/mL.
Lo studio recensito in questa pillola suggerisce che il cut-off per discrimare le forme più aggressive è di 0,35 ng/mL per anno, ma i limiti dello studio sono molti, come fa notare nel suo commento Luca Puccetti.
Se queste sono le evidenze al momento disponibili, è possibile usare la PSA velocity per discriminare i pazienti che hanno un cancro prostatico potenzialmente evolutivo e scegliere, su queste basi, un trattamento individualizzato?
L'ipotesi è sicuramente intrigante ma francamente sembra che i dati al momento siano ancora preliminari, per cui appare azzardato e prematuro basarsi su di essi per decisioni così importanti come la scelta della terapia (o della non terapia).

Referenze

1. D'Amico AV et al. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA 2005 Jul 27; 294:440-7.
2. 1. D'Amico AV et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004 Jul 8; 351:125-35.