



ASSOCIAZIONE DI  
UROLOGIA E ANDROLOGIA DELLE MARCHE

# DECALOGO SUL PSA

IV° CONVEGNO REGIONALE ASSUAM  
IL PSA NELLA PRATICA CLINICA

Regole condivise per l'uso appropriato dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) e nuovi marcatori del carcinoma prostatico



**14 NOVEMBRE 2015**  
ANCONA EGO HOTEL

*Presidenti del Convegno*  
*Dr. Enrico Caraceni*  
*Prof. Giovanni Muzzonigro*

**CDA 2015-2018**

**E. Caraceni** *Presidente*  
**V. Beatrici** *Segretario*  
**V. Ferrara** *Tesoriere*  
**M. Dellabella** *Membro*  
**A. B. Galosi** *Membro*  
**G. Muzzonigro** *Membro, Past President*  
**L. Rossini** *Membro*

# DOCUMENTO DI CONSENSO REGIONALE SULL'IMPIEGO DEL PSA

*elaborato sulle indicazioni emerse nel IV° Convegno regionale AssUAM*

**A cura del CDA di AssUAM:**

*V. Beatrici, E. Caraceni, M. Dellabella, A.B. Galosi, V. Ferrara, G. Muzzonigro, L. Rossini*

Il tumore della prostata è la neoplasia più frequente nell'uomo e la terza causa di morte per neoplasia nel sesso maschile. Da quanto emerge da importanti e recenti studi clinici solo una parte dei tumori sono aggressivi, mentre un'altra parte sono a lenta crescita e non hanno un'evoluzione aggressiva.

Il dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) è oggi usato per la diagnosi precoce, ma risente di forti limitazioni per specificità e sensibilità, tanto che non sono raccomandate campagne di screening.

Ciò nonostante, sia l'aumento dell'aspettativa di vita che l'incontrollata paura di questa patologia hanno portato ad una impennata nella prescrizione del dosaggio del PSA che è gestita più dall'emotività che da un percorso razionale. La spesa sanitaria nella Regione Marche supera, in termini di valorizzazione, i 2 milioni di euro l'anno per il solo test del PSA. Il PSA genera poi successive spese sanitarie.

Lo scopo del presente documento è quello di dare appropriatezza e significato clinico al dosaggio del PSA, utilizzando uno strumento informativo per la popolazione e un supporto specialistico multidisciplinare al medico di medicina generale, che è la prima figura professionale coinvolta nel processo diagnostico del carcinoma prostatico.

## **Decalogo sull'Impiego appropriato del PSA**

1. Nella fase diagnostica si utilizza il **PSA Reflex**
2. Se un paziente è interessato ed informato sulla diagnosi precoce del tumore inizia il dosaggio del PSA a **50 anni** e dovrebbe concluderlo a **75 anni**. Uomini più giovani di 45 anni sono inviati in caso di familiarità di I grado (padre o fratello affetto da tumore della prostata in giovane età < 55 anni o deceduti per tumore della prostata). I valori normali di PSA (che variano a seconda dello standard di riferimento) sono inferiori a 3 ng/ml.  
Quando ripetere il dosaggio del PSA se i valori sono inferiori a 3?

PSA < 1 ng/ml	ogni 4 anni
PSA 1-2	ogni 2 anni
PSA 2-2,9	ogni anno
3. Il **valore normale** di PSA **non è lo stesso per tutti** gli uomini: dipende dall'età, dal volume della prostata e da altri fattori. Molto importante è valutare il suo andamento nel tempo (PSA Velocity) e il rapporto con il volume prostatico (PSA Density).

4. **Il PSA è un marcatore d'organo:** può aumentare per molteplici cause come ad esempio la prostatite, ipertrofia prostatica, infezioni urinarie, riacutizzazione di patologie ano-rettali (emorroidi, ragadi, stipsi), manovre endoscopiche urologiche o gastroenterologiche (cistoscopia, esplorazione rettale, colonscopia, cateterismo vescicale), persino l'eiaculazione nei 3 giorni precedenti l'esame o il ciclismo possono aumentare i livelli di PSA. In caso di sintomi di cistite, prostatite e/o infezione urinaria documentata il prelievo del PSA deve essere rinviato di almeno 2 mesi.
5. Associare **l'esame delle urine** al PSA è sempre utile per escludere un'infezione urinaria possibile causa di rialzo del PSA (elevazione dei leucociti urinari, nitriti urinari).
6. Il PSA non è da solo sufficiente per sospettare una neoplasia e deve essere sempre completato con una visita urologica (**esplorazione rettale**). L'ecografia prostatica transrettale è un esame di secondo livello e non deve essere prescritta in prima battuta: se ritenuta necessaria a completare il quadro clinico viene prescritta solo dopo l'esplorazione rettale.
7. Un unico valore elevato di **PSA deve essere confermato:** sarà ripetuto a distanza di 4-6 settimane dopo una eventuale terapia (antibiotica) se ritenuta indicata. E' consigliato ripetere il PSA Reflex.
8. **Dopo i 75 anni**  
In generale non è più indicato il dosaggio del PSA, inteso come prevenzione. Solo nei soggetti che avevano valori di PSA elevato (>4) prima dei 75 anni è appropriato monitorare i valori. Questo deve essere bilanciato in relazione alla aspettativa di vita del soggetto. In caso di nodulo prostatico all'esplorazione rettale, oppure nel sospetto di una malattia aggressiva o sistemica può' essere indicato il dosaggio del PSA anche nell'uomo con più di 75 anni, purchè non vi siano severe co-morbilità.
9. **Consigli sull'impiego del PSA, sintomi del basso tratto urinario da IPB e inibitori della 5alfa-reduttasi**  
L'ipertrofia prostatica è la 4<sup>a</sup> comorbilità dell'uomo ed è la causa più frequente di aumento del PSA oltre che di complicanze delle basse vie urinarie in particolare nella terza e quarta età. La terapia farmacologica svolge ruolo importante nella prevenzione delle complicanze dell'IPB, ma i suoi riflessi sul PSA vanno conosciuti. I farmaci inibitori delle 5 alfa reduttasi (finasteride e dutasteride) sono indicati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica (IPB) in pazienti con prostata voluminosa (>40ml) e PSA superiore a 1,5 ng/ml. Una volta esclusa clinicamente la presenza di neoplasia ricorrendo possibilmente alla biopsia in alcuni casi, i pazienti con sintomi urinari legati all'IPB si giovano del trattamento in particolare se hanno prostate voluminose e PSA elevato.

Studi clinici controllati su larga scala con assunzione costante dutasteride vs placebo hanno dimostrato che il Monitoraggio del PSA migliora la diagnosi di neoplasia rispetto ai casi di controllo. La regola del PSA raddoppiato, diffusa con l'uso del finasteride, è stata in buona parte sostituita dalla regola del PSA nadir, approvata da una *consensus* di varie federazioni scientifiche nazionali tra cui SIU, FIMMG, AURO.

### ***La regola del PSA nadir in trattamento con inibitori della 5alfa-reduttasi***

a. Il PSA deve essere dosato ogni 6 mesi. Il PSA tenderà a diminuire progressivamente fino a 3-4 volte del valore iniziale a raggiungere un valore minimo (chiamato *PSA nadir*) in un periodo variabile dai 6 mesi a 36 mesi. Solo una parte dei pazienti raggiungerà un dimezzamento del PSA dopo 6 mesi. La regola del PSA raddoppiato non è applicabile in particolare al dutasteride.

b. Raggiunto il PSA nadir (dopo 6-36 mesi) ogni aumento confermato del PSA al di sopra tale valore (aumento  $\geq 0,4$  mg/ml) può essere un'indicazione ad eseguire una visita urologica, ricontrollare a breve il PSA o programmare una biopsia prostatica.

c. La visita specialistica nei pazienti in terapia con inibitori della 5alfa reduttasi è indicata con cadenza periodica

d. I farmaci inibitori delle 5 alfa-reduttasi non devono essere sospesi prima della misurazione del PSA, è consigliata una terapia continuativa. E' sconsigliato eseguire terapie cicliche, che possono rendere non attendibili i livelli di PSA.

## **10. Ruolo del PSA nei pazienti con diagnosi di neoplasia prostatica accertata**

- a. Nella fase di monitoraggio della neoplasia, il **PSA Totale è la richiesta appropriata**
- b. Il **PSA totale diventa marcatore tumorale** per il controllo di efficacia del trattamento sia chirurgico, ormonale o radiante. Quindi il PSA Reflex e il rapporto PSA libero/totale NON devono essere usati in questa fase. La cadenza dei controlli è stabilita dallo specialista (Urologo, Radioterapista o Oncologo) che controlla la neoplasia.
- c. Dopo intervento chirurgico di prostatectomia radicale il PSA deve essere dosato dopo 6 settimane. Il valore soglia per definire una recidiva dopo l'intervento sono 2 misurazioni  $\geq 0.2$  ng/ml. L'invio del paziente allo specialista deve essere precoce appena il PSA supera la soglia di 0.2 ng/ml in quanto un'eventuale radioterapia successiva è piu' efficace se i valori di PSA sono molto bassi ( $<0,5$ ).

- d. Dopo Radioterapia: Il valore soglia per definire una recidiva dopo radioterapia della prostata è un valore superiore di 2 ng/ml rispetto al valore più basso raggiunto (nadir): il monitoraggio del PSA avviene ogni 3 mesi talvolta abbinato al Testosterone totale. Nei primi 2-3 anni dopo la radioterapia variazioni di alcuni decimi di PSA sono normali e sono dovuti al rilascio di PSA da parte delle cellule irradiate.
- e. Dopo Terapia ormonale: il PSA viene monitorato ogni 3-6 mesi a seconda del quadro clinico. E' suggerito verificare il livello di **Testosterone totale** nella fase iniziale di terapia ormonale androgeno-soppressiva oppure in caso di rialzo del PSA (>0,5 ng/ml)

### ***Informazioni preliminari al paziente prima di procedere al dosaggio del PSA***

Chi sia interessato al dosaggio del PSA senza lamentare nessun sintomo urinario (e quindi vuole eseguire una sorta di "prevenzione" per il tumore della prostata) deve sapere che dosare il PSA può comportare l'inizio di un percorso diagnostico e terapeutico invasivo: in particolare comporta l'esecuzione di esami invasivi come la biopsia con il rischio di effetti collaterali. L'eventuale diagnosi di tumore indolente può comportare terapie invasive come l'intervento chirurgico di prostatectomia radicale o la radioterapia.

Al momento non è ritenuto necessario un consenso informato al dosaggio del PSA, ma è necessario un colloquio informativo che evidenzi le attuali incertezze sui benefici del dosaggio del PSA in persone che non hanno disturbi urinari. L'ausilio del presente documento è consigliato in questa fase di comunicazione con il paziente.

Le attuali evidenze scientifiche sostengono che non sia indicato dosare il PSA in assenza di sintomi urinari (definito come screening) a tutti gli uomini con più di 50 anni. Gli studi scientifici hanno dimostrato che a fronte di una diminuzione della mortalità legata al tumore della prostata (circa il 22%) si rischia di diagnosticare tumori non pericolosi o indolenti. Attualmente caratterizzare con certezza il tumore a lenta crescita, non sempre è possibile e rimane un possibile rischio di errore. Pertanto anche la diagnosi di tumori a lento accrescimento implica disagi psicologici e il rischio di sottoporsi a trattamenti.

I trattamenti (intervento chirurgico o radioterapia) potrebbero avere effetti collaterali sulla sfera sessuale, intestinale o urinaria. Comunque se prevale la probabilità che il tumore della prostata sia a lenta crescita e non pericoloso è possibile una "Sorveglianza Attiva" e trattarlo solo in caso di peggioramento. Tale opzione deve essere attuata sotto stretto controllo specialistico.

### ***Raccomandazioni da parte del Medico di Medicina di Laboratorio***

- a. E' necessario indicare nella refertazione **lo standard di riferimento utilizzato** e il corretto intervallo di riferimento per il PSA Totale (per lo standard Hybritec con intervallo di riferimento < 4 ng/ml e per lo standard WHO con intervallo di riferimento < 3 ng/ml).

- b. nel monitoraggio/ripetizione del PSA nel tempo è consigliabile eseguire gli esami **sempre nello stesso laboratorio e nelle medesime condizioni** del Paziente (per evitare variabilità nella fase pre-analitica)
- c. Il dosaggio del PSA dovrebbe essere eseguito solo in laboratori che partecipano a **programmi di controllo di qualità** interlaboratorio.

### **Quando il medico dovrebbe consigliare la determinazione del PSA?**

Per rispondere alla domanda è necessario formulare il seguente quesito clinico:

*“Identificare una neoplasia prostatica nella persona che ho di fronte a me, potrebbe aiutarmi nel dare un trattamento che possa migliorare la sua qualità o quantità di vita ?”*

Il dosaggio del PSA dovrebbe essere eseguito nel caso di risposta affermativa. Il medico di famiglia e/o l'internista-geriatra di riferimento svolgono un ruolo centrale, oltre all'urologo nella risposta al quesito: la valutazione dei sintomi, delle comorbidità e fragilità del paziente nella sua interezza ci aiuteranno a capire l'appropriatezza dell'indagine del PSA nella pratica clinica.

### **Informazioni utili per il Paziente che dosa il PSA**

- Evitare rapporti sessuali nelle 72 precedenti all'esame
- Evitare prima dell'esame bicicletta, lunghi viaggi, attività sportive intense.
- Stitichezza il giorno dell'esame, clisteri o patologie ano-rettali in atto possono modificare il PSA
- Se ho bruciore urinario o cistite devo informare il medico
- Utile abbinare sempre l'esame urine (non l'urinocoltura)

### **Nuovi Marcatori Tumorali e Imaging**

- Al momento non vi è indicazione ad eseguire il dosaggio di altri marcatori per sospettare la presenza di un tumore della prostata: sono disponibili in alcuni laboratori l'indice PHI-PSA (dosaggio ematico del pro-PSA) e il PCA-3 (dosaggio urinario) ma nessuna linea guida li prevede. Il più promettente appare il pro-PSA.
- L'ecografia transrettale è un'indagine di secondo livello utile per definire il volume ghiandolare, che non si sostituisce all'esame obiettivo (esplorazione rettale) ma serve a studiare le ghiandole non palpabili e fornisce una guida alla biopsia prostatica.
- La Risonanza Magnetica multiparametrica per lo studio della prostata in pazienti con PSA elevato non è attualmente indicata come indagine di primo livello, ma trova indicazione in casi con biopsia prostatica negativa su indicazione specialistica.

## ***La biopsia prostatica***

La diagnosi di tumore della prostata avviene SOLO mediante l'esame istologico di biopsia.

Le indicazioni assolute alla biopsia prostatica sono:

- nodulo palpabile all'esplorazione rettale
- due valori di PSA >10 consecutivi

Le indicazioni relative alla biopsia prostatica sono:

PSA tra 3-10 ng/ml

PSA libero/totale dosando il PSA reflex (PSA libero/totale < 15%)

Velocità di variazione del PSA nel tempo (PSA velocity >0.75 ng/ml/anno)

Densità di PSA rispetto al volume prostatico (PSA density >0.20 ng/ml/cc)

Tempo di raddoppiamento del PSA (PSA doubling time < 36 mesi)

La biopsia prostatica viene eseguita in anestesia locale, con rischio di complicanze minori nel 5-10% ed infezioni nel 2-3%.

## **HANNO PARTECIPATO ALLA FORMULAZIONE DEL DECALOGO AssUAM sul PSA**

Argalia Giulio *Radiologo - Ancona*  
Avolio Antonio *Urologo - Ascoli Piceno*  
Azizi Behrouz *Urologo - Jesi*  
Bartolomei Fulvio *Medico Medicina Generale - Ancona*  
Berardi Rossana *Oncologo - Ancona*  
Brugia Marina *Medicina di Laboratorio - Ancona*  
Bunkhelia Feisal *Radioterapista - Pesaro*  
Busco Franco *Medicina di Laboratorio - Ancona*  
Cantoro Daniele *Urologo - Ascoli Piceno*  
Cardinali Massimo *Radioterapista - Ancona*  
De Signoribus Giorgio *Oncologo - San Benedetto del Tronto*  
Dellabella Marco *Urologo - Ancona*  
Fabiani Andrea *Urologo - Macerata*  
Gabrielloni Giuliana *Urologo - Pesaro*  
Giannini Massimo *Radioterapista - Macerata*  
Giovagnoni Andrea *Radiologo - Ancona*  
Giuliodori Luciano *Oncologo - Jesi*  
Giustini Lucio *Oncologo - Fermo*  
Lacetera Vito *Urologo - Urbino*  
Lacetera Antonio *Geriatra - Fano*  
Licitra Salvatore *Medicina di Laboratorio - Fermo*  
Luzi Riccardo *Direzione Medica Inrca - Ancona*  
Mammana Gabriele *Urologo - Macerata*  
Mariani Luciana *Urologo - Civitanova Marche*  
Marronaro Angelo *Urologo - Civitanova Marche*  
Mattioli Rodolfo *Oncologo - Fano*  
Mazzucchelli Roberta *Anatomo Patologo - Ancona*  
Milanese Giulio *Urologo - Ancona*  
Misericordia Paolo *Medico di Medicina Generale - Fermo*  
Montironi Rodolfo *Anatomo Patologo - Ancona*  
Morresi Francesco *Medico di Medicina Generale - Macerata*  
Pazzaglia Enzo *Medicina di Laboratorio - Pesaro*  
Peroni Franco *Medico Di Medicina Generale - Ascoli Piceno*  
Pierangeli Tiziana *Urologo - Ancona*  
Polito Massimo *Urologo - Ancona*  
Ricci Giovanna *Giurista e Ricercatore di Medicina Legale - Camerino*  
Santaniello Francesco *Urologo - Fabriano*  
Servi Lucilla *Urologo - Macerata*  
Stramenga Carlo *Medico Di Medicina Generale - Ascoli Piceno*  
Tucci Giacomo *Urologo - Fermo*  
Vagnoni David *Medicina di Laboratorio – Civitanova Marche*





**ASSOCIAZIONE DI  
UROLOGIA E ANDROLOGIA DELLE MARCHE**

*Conto Corrente Postale intestato ad*

**ASSOCIAZIONE DI UROLOGIA E ANDROLOGIA DELLE MARCHE**

**IBAN IT 81 B 07601 02600 0010 0440 9023**

*Segreteria Regionale:*

*c/o Congressare by Promise Group S.r.l. Via G. Valenti 2 60131 Ancona 071.202123*