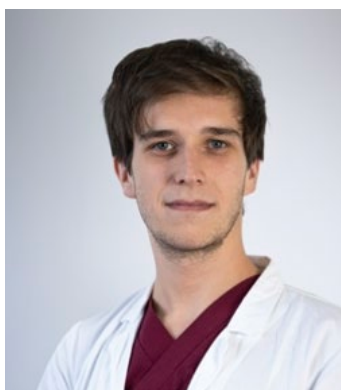


Il carcinoma prostatico:

PSA e derivati (PHI) e Risonanza Magnetica Multiparametrica (mpMRI)

Il carcinoma prostatico è fra le più frequenti patologie tumorali dell'uomo: nel 2012 nel mondo si sono registrate circa 1.1 milioni di diagnosi. In quanto a mortalità è da considerarsi globalmente come la quinta causa di morte più frequente nella popolazione maschile (307.000 decessi causati nel 2012). Nonostante ciò, la sopravvivenza media dopo la diagnosi è sicuramente elevata se paragonata a quelle di altre patologie neoplastiche. Per questo motivo, la diagnosi precoce a mezzo dello screening è uno strumento essenziale di medicina preventiva sul quale puntare.



Dott. Giuseppe Ottone Cirulli
Con la collaborazione del
Dott. Vincenzo Scattoni
U.O. Urologia, Ospedale
San Raffaele, Milano

Screening: quali le armi a disposizione?

Allo stato attuale è stato dimostrato che lo screening basato unicamente sul dosaggio del PSA conduce alla esecuzione di un numero elevato di biopsie prostatiche non necessarie ed alla possibilità di diagnosi di tumori non clinicamente significativi. Per questo motivo è assolutamente necessario che vengano sviluppati dei nuovi metodi di screening che consentano di ottimizzare il processo di diagnosi precoce.

L'antigene prostatico specifico (PSA)

Il PSA è una glicoproteina espressa sia dal tessuto prostatico sano, che da quello affetto da neoplasia. La quantità del PSA misurabile nel sangue solitamente aumenta di molto in caso di neoplasia prostatica, anche se alcuni tipi di tumore prostatici potrebbero non rispettare questa regola.

Il PSA può viaggiare nel sangue nella sua forma libera (Free PSA), oppure legato a delle proteine (Bound PSA). La percentuale di Free PSA assume solitamente dei valori più bassi nei pazienti affetti da cancro alla prostata.

A cosa serve misurare il PSA?

Il PSA è utile specialmente per due motivi: consente di valutare l'estensione della neoplasia prostatica (di stabilire cioè quanto è grave e diffusa nell'organismo) e permette di stabilire la risposta ai vari possibili tipi di trattamento previsti per il tumore alla prostata, dopo che questi sono stati eseguiti.

L'utilizzo del PSA come strumento di screening per diagnosticare precocemente il cancro alla prostata è assai diffuso, ma controverso.

Il PSA è effettivamente un biomarker del tumore prostatico, tuttavia, considerato singolarmente, la sua accuratezza nel poter individuare una neoplasia prostatica è da considerarsi non ideale. La bassa specificità del PSA potrebbe condurre all'esecuzione di biopsie prostatiche non necessarie, esponendo i pazienti alle possibili complicazioni di queste ultime (sanguinamento, dolore ed infezioni, sino alla sepsi).

PSA ed i suoi derivati: il Prostate Health Index (PHI)

Data la non completa affidabilità del PSA, negli ultimi anni si sono studiate nuove metodiche di misurazione che consentissero di ap-

portare migliorie allo screening del tumore prostatico. Una fra queste è il Prostate Health Index (PHI), che assume i connotati di un numero, ricavato a partire dal [-2]proPSA (una particolare isoforma del precursore biologico del PSA). Recenti studi prospettici e multicentrici documentano come il PHI sia da considerarsi uno strumento di screening migliore del solo PSA. Il PHI, sviluppato a cavallo degli anni 2000, ha mostrato dei risultati promettenti per quanto riguarda la capacità di predire una possibile neoplasia prostatica, ma nonostante ciò non ha ancora un ruolo ben definito nella gestione clinica di un paziente affetto da cancro prostatico.

La risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) della prostata

Nel corso degli ultimi anni un nuovo strumento di imaging si è progressivamente affacciato nel panorama diagnostico della patologia neoplastica prostatica: si tratta della risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) (Immagine 1).

A cosa serve e quali sono i vantaggi nell' eseguirla?

La mpMRI offre la capacità sempre più affidabile di riconoscere le neoplasie prostatiche potenzialmente significative (attraverso l'utilizzo del PI-RADS, un sistema di valutazione radiologico utilizzato al fine di caratterizzare e valutare tutti i no-

duli o anomalie messi in evidenza dall'esame (Immagine 2 allapagina seguente). Studi hanno dimostrato che fra i suoi vantaggi si possono annoverare una migliore selezione dei pazienti candidabili a biopsie prostatiche nonché un miglior targeting delle lesioni durante l'esecuzione delle stesse.

La mpMRI inoltre fornisce informazioni riguardanti la stadiazione (quindi l'estensione del tumore) ed è utile anche nella fase di monitoraggio e valutazione della risposta ad un eventuale trattamento.

Si può considerare la mpMRI come annoverabile tra le armi a disposizione del clinico per una diagnosi precoce del tumore prostatico?

Wallis et al. ("Role of mpMRI of the prostate in screening for prostate cancer"), hanno analizzato questa possibilità, riportando che fra gli uomini con PSA elevato mai sottoposti in precedenza ad una biopsia prostatica, la mpMRI ha dimostrato risultati più che promettenti sia nell'identificare sia nell'escludere una neoplasia prostatica.

Screening per mezzo della mpMRI: si può fare?

Nella eventualità dell'adozione di un nuovo sistema di screening basato sulla esecuzione di una mpMRI, sicuramente il costo della procedura (nettamente superiore a quello del dosaggio del PSA) ne costituireb-

be il principale svantaggio. È però anche vero che i costi per individuo necessari alla esecuzione di una mpMRI sarebbero simili a quelli richiesti per l'esecuzione di una colonscopia, il test di screening raccomandato per la prevenzione del cancro del colon-retto. Ciò che è certo è che gli avanzamenti tecnologici di cui siamo spettatori hanno la potenzialità di rendere uno screening basato sulla mpMRI possibile nel futuro.

Dunque, la mpMRI ed il PSA ed i suoi derivati (il PHI in particolare) sono stati proposti come biomarcatori utili ad identificare una neoplasia prostatica clinicamente significativa prima della esecuzione di una biopsia e gli studi sopra citati riportano la precisione delle singole metodiche.

Ma è possibile che, integrate fra loro, le metodiche risultino ancor più efficaci?

PSA, PHI e Risonanza magnetica multiparametrica: l'unione fa la forza

Sono stati condotti alcuni studi al fine di integrare i dati dei biomarker sierologici (ci riferiamo con tale di-

Immagine 1. Valutazione Radiologica della prostata ed aspetto radiologico di un sospetto tumore prostatico.





Punteggio PI-RADS	Significato clinico
PI-RADS 1	Neoplasia clinicamente significativa molto improbabile
PI-RADS 2	Neoplasia clinicamente significativa improbabile
PI-RADS 3	Neoplasia clinicamente significativa incerta
PI-RADS 4	Neoplasia clinicamente significativa probabile
PI-RADS 5	Neoplasia clinicamente significativa molto probabile

zione al PSA ed ai suoi derivati) con i dati della mpMRI intesa come biomarker e strumento di screening.

- Gnanapragasam et al. ("The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population") forniscono per la prima volta evidenza scientifica di un ruolo complementare sussistente fra PHI e mpMRI. Lo studio dimostra che la combinazione di PHI e mpMRI migliora il riconoscimento di neoplasie prostatiche se comparata all'utilizzo della sola mpMRI.
- In un recente studio ("Combining Prostate Health Index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in Asian population") Hsieh et al. dimostrano come la combinazione del PHI e della mpMRI possano essere dei pro-

mettenti strumenti di valutazione pre-biopsia, in grado di svelare la presenza di un carcinoma prostatico clinicamente significativo evitando l'esecuzione di biopsie prostatiche non necessarie. Nell'ambito dello stesso studio gli autori suggeriscono un algoritmo che possa guidare il clinico nell'utilizzo del PHI e della mpMRI al fine di ottenere la migliore resa diagnostica basata sul punteggio PI-RADS della mpMRI e sul PHI: la mpMRI dovrebbe essere utilizzata come test di triage per i pazienti con sospetto clinico di carcinoma prostatico. I pazienti con lesioni con un punteggio PI-RADS 5 dovrebbero direttamente essere sottoposti alla biopsia. I pazienti con lesioni con un punteggio PI-RADS di 4 o meno dovrebbero invece essere sottoposti al PHI, in grado a quel punto di rendere più facile la decisione di sottoporre o meno il paziente a delle biopsie.

Immagine 2. Immagini mpMRI dei diversi possibili punteggi PI-RADS e loro significato clinico. La parte colorata delle immagini mostra i nomi dei vari tipi di sequenze visionate dal medico che consentono l'attribuzione del punteggio finale.

Conclusioni

La letteratura scientifica sostiene il ruolo complementare che sussiste fra PSA e derivati e mpMRI. Negli studi presi in esame viene dimostrato come per la diagnosi di neoplasie prostatiche clinicamente significative la combinazione del PHI e della mpMRI ha una accuratezza maggiore comparata a quella del PHI o della mpMRI presi singolarmente. La necessità di studi di validazione esterna e di ulteriori lavori scientifici che approfondiscano l'argomento in questione (che ha iniziato ad essere analizzato in maniera più organica solo negli ultimi anni) costituiscono la chiave necessaria al fine di migliorare la pratica clinica nel vasto campo del tumore della prostata. ■