Biomarcatori del carcinoma della prostata: la caccia è sempre aperta

Alberto Dolci[1], Maria Teresa Sandri[2], Mauro Panteghini[1,3]
[1]Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano
[2]Unità di Medicina di Laboratorio, IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano
[3]Dipartimento di Scienze Cliniche 'Luigi Sacco', Università degli Studi, Milano

Il presente fascicolo di *Biochimica Clinica* rappresenta, relativamente all'argomento "Laboratorio e carcinoma della prostata", quasi un numero monografico. Infatti, ben quattro lavori pubblicati riguardano sotto vari aspetti il (controverso) rapporto esistente tra il laboratorio clinico e la diagnostica della neoplasia prostatica, a conferma dell'interesse, quasi spasmodico, che questo argomento è in grado di suscitare (1-4). Le ragioni di ciò sono facilmente intuibili: il carcinoma della prostata (CP) è la neoplasia maligna con la più alta prevalenza nell'uomo e rappresenta la seconda causa di morte per cancro nel mondo occidentale. Un uomo su sei durante la sua vita si vedrà diagnosticare un CP e la probabilità di morire di questo tumore è del 3,4%, pari a uno ogni quattro pazienti ai quali il tumore viene diagnosticato (5).

Ma il rapporto tra laboratorio e CP è veramente controverso? In effetti, esistono differenti evidenze che possono far facilmente oscillare il giudizio sull'efficacia del contributo del laboratorio clinico nella diagnosi del CP da un cauto ottimismo a un'insoddisfazione frustrante. Il biomarcatore utilizzato in questa neoplasia è l'antigene prostatico specifico (PSA), che se da un lato riassume in sé alcune delle caratteristiche del marcatore ideale (ad es., elevata specificità per il tessuto prostatico), dall'altro mostra anche parecchi limiti. Il PSA non è specifico per il CP e, come noto, aumenta anche in corso di malattie benigne che interessano la ghiandola. L'efficacia diagnostica della sua determinazione plasmatica è quindi complessivamente bassa: il suo valore predittivo positivo non supera il 37%, mentre d'altro canto il 15% dei soggetti con concentrazioni di PSA <4,0 µg/L (il tradizionale cut-off utilizzato in clinica) risulta affetto da CP e, di fatto, non esiste un livello decisionale per il PSA in grado di escludere la presenza di un cancro (6, 7). Come spesso avviene per un biomarcatore utilizzato in diagnostica, la specificità e la sensibilità cliniche variano, anche marcatamente, nei differenti studi disponibili in letteratura, dipendendo strettamente dal livello decisionale adottato, ma anche dai criteri utilizzati per l'arruolamento e la selezione dei pazienti, criteri non sempre irreprensibili, come nei casi in cui i soggetti sono arruolati in funzione della concentrazione pregressa di PSA. Nella "simulazione bayesiana" proposta da Cardillo (3) sono per esempio utilizzati valori estremi di sensibilità e specificità del PSA, non del tutto trasferibili alla popolazione generale perché derivati da uno studio (7) effettuato su una popolazione particolare (uomini con PSA <3,0 µg/L sottoposti alla fine dello studio a biopsia anche se con PSA negativo), come peraltro opportunamente segnalato dall'Autore.

Nonostante questi limiti, 5 anni dopo l'introduzione della determinazione del PSA la mortalità da CP negli Stati Uniti ha cominciato a scendere al ritmo del 4% per anno e in Europa rigorosi studi epidemiologici hanno dimostrato un marcato incremento del numero di tumori diagnosticati (8, 9). Certamente il PSA ha avuto un ruolo decisivo nello spostare la diagnosi di CP a uno stadio più precoce, ancora asintomatico, della malattia, aspetto che ha sicuramente contribuito alla riduzione della mortalità. Tuttavia, anche su questo punto sono stati espressi giudizi controversi, riassumibili in un eccesso di diagnosi e, di conseguenza, un sovra utilizzo di trattamenti terapeutici radicali, con tutti gli effetti indesiderati che ne derivano. Non bisogna però dimenticare che la caratteristica peculiare del CP è quella di presentarsi in due forme distinte, una indolente che probabilmente non evolverà mai per la restante durata della vita del soggetto, che rappresenta la maggior parte dei casi, e una aggressiva, che metastatizza rapidamente e può portare facilmente a morte il paziente se non trattata precocemente, prima che diventi refrattaria alla terapia ormonale. Questo spiega perchè le aspettative cliniche nei confronti di possibili biomarcatori di CP si siano ora rimodulate più che a stabilire una diagnosi precoce della malattia a cercare di effettuare una diagnosi differenziale tra le due forme, indolente e aggressiva, dei tumori scoperti in pazienti asintomatici. In questo senso ha suscitato grandi aspettative il lavoro di Sreekumar et al. (10), che dai profili metabolomici di biopsie di tessuto prostatico normale e carcinomatoso ha identificato la sarcosina come molecola chiave della progressione e dell'aggressività del CP. Infatti, dopo la pubblicazione di questo primo lavoro, questa molecola, misurata in un campione di urine raccolto dopo massaggio prostatico, è

Corrispondenza a: Alberto Dolci, Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera 'Luigi Sacco', Via Giovanbattista Grassi 74, 20157 Milano. Tel. 0239042290, Fax 0250319835, E-mail dolci.alberto@hsacco.it

Ricevuto: 05.08.2011 Revisionato: 06.08.2011 Accettato: 06.08.2011

stata immediatamente rivestita del ruolo di potenziale biomarcatore prognostico del CP in grado di identificare le forme aggressive che necessitano trattamento. Purtroppo, ulteriori studi clinici sembrano avere già spento gli iniziali entusiasmi, senza però avere del tutto tenuto in debito conto i problemi di praticabilità analitica del metodo (11, 12).

Tornando al dosaggio del PSA e alle controversie che ha generato, nemmeno i due attesissimi studi prospettici randomizzati, uno americano e l'altro europeo, di cui peraltro sono stati pubblicati solo i risultati *ad interim*, sono riusciti a dare una risposta definitiva alla domanda sull'utilità dell'impiego del PSA nello screening del CP (13, 14). Infatti, mentre nel primo la mortalità non differiva tra soggetti sottoposti e non a screening con PSA, nel secondo lo screening con PSA riduceva sì la mortalità per CP del 20%, ma si associava a un rischio troppo elevato di falsi positivi. Come uscire da questa incertezza? La ricerca sta incessantemente dando la caccia a nuovi, e possibilmente più specifici, marcatori del CP che possano fungere da "end-point" surrogati nel predire la severità della malattia, nella scelta del trattamento e nel monitoraggio della risposta alle terapie (15). Tra questi, le forme derivate dal PSA, come il [-2]proPSA, e i marcatori molecolari, come l'antigene 3 del CP (PCA3), rivestono una particolare importanza, anche perché ora sono commercialmente disponibili metodi per la loro determinazione. In particolare, il PCA3, un RNA non codificante, prodotto quasi esclusivamente nella prostata e altamente sovra espresso nel CP, comprese le sue metastasi, a differenza che nel tessuto prostatico non neoplastico, rappresenta una tappa importante nella ricerca del marcatore ideale per questo tumore, come la rassegna di Ferrari e Spiga ben evidenzia (1). In attesa dei risultati prodotti da appropriati studi clinici, però, l'impiego di questo marcatore è per forza di cose molto limitato, ad esempio in quei casi di soggetti con PSA persistentemente elevato e precedente biopsia negativa, dove questo esame mostra una specificità >70% (16). La stessa cautela va applicata al [-2]proPSA, di cui Ceriotti et al. (2) evidenziano in maniera puntuale le precauzioni necessarie per controllarne la potenziale variabilità preanalitica, in grado di influenzare significativamente il calcolo dell'Indice di Salute Prostatica utilizzato a scopo diagnostico (17). Il [-2]proPSA è la prima isoforma del proPSA per la misura della quale è disponibile un saggio immunometrico completamente automatizzato. E' interessante notare come nello studio clinico multicentrico recentemente pubblicato (17) i campioni di sangue sono stati processati entro 8 ore dal prelievo, senza osservare alcuna particolare attenzione alla stabilità del campione biologico: allora, alla luce dei risultati qui e altrove pubblicati (2, 18), possiamo davvero ritenere ragionevolmente affidabili le conclusioni derivate da questo tipo di studi, spesso eseguiti prima che tutte le caratteristiche analitiche e preanalitiche dei saggi innovativi siano conosciute e criticamente valutate? A questo proposito, sarebbe fondamentale che, al di là di pur importanti rassegne di tipo narrativo sulla specifica materia (15), si cominciasse ad affrontare l'argomento in maniera più critica e sistematica, come recentemente suggerito per biomarcatori proposti in altri tipi di patologie (19). L'utilizzo delle linee guida disponibili sulla materia può certamente aiutare, come ben si evince dal documento pubblicato da Gion et al. (4), ma non è difficile intuire che anche in questo caso la discordanza su alcuni punti contenuti nelle varie linee guida è significativa. D'altra parte anche il rigore nella loro elaborazione e, soprattutto, la loro praticabilità lascia spesso a desiderare (4). Fa piacere peraltro constatare come la linea guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) (20) esca dall'analisi effettuata con lo strumento "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation" (AGREE) come probabilmente la migliore, quando messa a confronto con le altre linee guida disponibili a livello internazionale. E qui alcuni punti fermi sul fronte della diagnostica biochimica del CP ci sono e possono essere riassunti come segue: a) l'unico marcatore sufficientemente validato è il PSA (totale e – in specifici casi – forma libera), b) non esistono, tuttavia, evidenze scientifiche che giustifichino l'utilizzo del PSA totale nello screening di popolazione del CP, c) il cut-off da utilizzare per considerare la biopsia è 4,0 μg/L e, se i valori sono compresi tra 4,0 μg/L e 10,0 μg/L, torna utile utilizzare, associato all'esplorazione rettale, il rapporto PSA libero/PSA totale, che tuttavia assume valore discriminante solo per valori estremi (<10% o >30%). L'AIOM mette anche in guardia sulla probabile non interscambiabilità dei risultati di PSA nel caso vengano utilizzati metodi differenti, cosa peraltro ben evidenziata anche dagli estensori della "Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010" in un precedente articolo su questa rivista (21). Quello che forse non è sufficientemente evidenziato è che con la ricalibrazione di pressoché tutti i metodi commerciali al nuovo materiale di riferimento WHO 96/670 le concentrazioni misurate di PSA diminuiscono di ~20%-25%, per cui il tradizionale cut-off di 4,0 μg/L, ancora raccomandato in tutte le linee guida (4), dovrebbe non soltanto essere rivisto [portandolo intorno a 3,0-3,1 μg/L (22)], ma anche (ri)validato in studi clinici appropriati. Il rischio concreto è comunque che, abbinando metodi che impiegano la calibrazione WHO al cut-off tradizionale di 4,0 μg/L, si ottenga una significativa diminuzione nella capacità di diagnosticare il CP (23, 24).

BIBLIOGRAFIA

1. Ferrari M, Spiga I. Basi molecolari e applicazioni cliniche della determinazione dell'antigene 3 del carcinoma prostatico (PCA3). Biochim Clin 2011;35:356-62.
2. Ceriotti F, Pontillo M, Fasoli L, et al. La fase preanalitica nella misura del [-2]proPSA e dell'Indice di Salute Prostatica. Biochim Clin 2011;35:373-6.
3. Cardillo G. Il teorema di Bayes e lo screening del carcinoma prostatico: un approccio probabilistico per demolire falsi miti. Biochim Clin 2011;35:386-93.
4. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, et al. Guida all'uso clinico

dei biomarcatori in oncologia: i marcatori nelle diverse neoplasie. Parte I. Biochim Clin 2011;35:394-403.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350:2239-46.
7. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or lower. JAMA 2005;294:66-70.
8. Barry MJ. Screening for prostate cancer. The controversy that refuses to die. N Engl J Med 2009;360:1351-4.
9. Makinen T, Tammela TL, Hakama M, et al. Tumor characteristics in a population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen. Clin Cancer Res 2003;9:2435–9.
10. Sreekumar A, Poisson LM, Rajeniran TM, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. Nature 2009;457:910-4.
11. Jentzmik F, Stephan C, Miller K, et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours. Eur Urol 2010;58:12-8.
12. Jentzmik F, Stephan C, Lein M, et al. Sarcosine in prostate cancer tissue is not a differential metabolite for prostate cancer aggressiveness and biochemical progression. J Urol 2011;185:706-11.
13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb R 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360:1310-9.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-8.
15. Sardana G, Dowel B, Diamandis EP. Biomarcatori emergenti per la diagnosi e la valutazione prognostica del carcinoma della prostata. Biochim Clin 2010;34:139-48.
16. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, André J, et al. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? Urology 2010;75:447-53.
17. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range, J Urol 2011;185:1650-5.
18. Semjonow A, Köpke T, Eltze E, et al. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum. Clin Biochem 2010;43:926-8.
19. Panteghini M. Cardiac: Is this biomarker ready for the prime time? Scand J Clin Lab Invest 2010;70(suppl 242):66-72.
20. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida carcinoma della prostata. Milano: AIOM, 2009.
21. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, et al. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: metodi di misura e interpretazione. Biochim Clin 2011;35:199-206.
22. Stephan C, Köpke T, Semjonov A, et al. Discordant total and free prostate-specific antigen (PSA) assays: does calibration with WHO reference materials diminish the problem? Clin Chem Lab Med 2009;47:1325-31.
23. Link RE, Shariat SF, Nguyen CV, et al. Variation in prostate specific antigen results from 2 different assay platforms: clinical impact on 2,304 patients undergoing prostate cancer screening. J Urol 2004;171:2234-8.
24. Jansen FH, Roobol M, Bangma CH, et alp. Clinical impact of new prostate-specific antigen WHO standardization on biopsy rates and cancer detection. Clin Chem 2008;54:1999-2006.