

PSA: Stato dell'arte e sfide future

Il PSA Antigene Prostatico Specifico rappresenta il marcatore tumorale che più ha inciso nella biologia oncologica avendo rivoluzionato la diagnosi e la gestione del tumore prostatico.

Il PSA viene prodotto dalle cellule epiteliali del tessuto prostatico e la sua espressione è regolata da un sistema di tipo steroide-dipendente, soprattutto androgeno.

Il PSA esplica una funzione biologica rilevante, intervenendo nei meccanismi della fecondazione:

1 Agendo sulle proteine responsabili della gelificazione del liquido seminale favorendo la mobilità degli spermatozoi

2) Scindendo da un precursore una sostanza ad azione bradichinina-simile che stimola la muscolatura liscia.

La valutazione del PSA ha valore prognostico nel carcinoma prostatico ed è generalmente correlato all'estensione della malattia. Tuttavia l'innalzamento dei valori sierici di PSA può essere più genericamente indice di sofferenza prostatica e riconducibile a patologie quali l'Ipertrofia Prostatica Benigna o la Prostatite Acuta.

Il PSA è presente nei liquidi biologici sia in forma LIBERA che in forma COMPLESSATA, ossia legato ad alcuni inibitori enzimatici. I com-

plessi con α -1 antichimotripsina (Complesso PSA-ACT) e α -2 macroglobulina (Complesso PSA-MG) costituiscono la porzione quantitativamente più rilevante del PSA COMPLESSATO circolante.

IL DOSAGGIO ANALITICO del PSA

Il PSA è un enzima ed è soggetto ad una fase preanalitica delicata. Le condizioni del soggetto all'atto del prelievo, le modalità del prelievo e le condizioni di conservazione del campione sono cruciali per ottenere un risultato analitico corretto.

Per quanto attiene alla preparazione del paziente giova ricordare che il massaggio prostatico induce un significativo aumento della concentrazione del PSA ed è pertanto opportuno procedere al suo dosaggio almeno 24-48 ore dopo la manovra. Anche l'analisi digito-rettale con spremitura della prostata induce un incremento del livello circolante di PSA, così come la biopsia prostatica che è di gran lunga la pratica che più può influenzare l'analisi.

L'esercizio fisico può indurre ad aumenti del valore del PSA, ma la situazione è controversa e probabilmente le fluttuazioni dipendono molto dal tipo di attività effettuata. Si consiglia tuttavia di segnalare sempre attività fisiche e sportive di

estrema intensità.

Nei soggetti oltre i 40 anni l'eiaculazione determina un incremento del PSA circolante che può persistere per 48 ore, è pertanto fortemente raccomandabile un'astinenza sessuale di almeno 24-48 ore prima di un controllo.

I VALORI di RIFERIMENTO

Il carcinoma prostatico rappresenta la neoplasia più frequente nella popolazione maschile ed è al secondo posto come causa di morte per tumore. La rilevanza clinica, economica e sociale di questo tumore ha innescato l'esigenza di avere a disposizione metodi diagnostici affidabili.

SOMMARIO

PSA

Stato dell'arte
e sfide future

OMOCISTEINA

Un importante
fattore di rischio

bili, sensibili (capaci di evitare falsi negativi), specifici (capaci di evitare falsi positivi) ed efficaci nel fornire indicazioni per una diagnosi accurata e precoce.

Al fine di migliorare la valenza diagnostica del dosaggio del PSA, sono stati proposti valori di riferimento che sono in funzione dell'età del soggetto. Infatti correlando il livello di PSA con l'età del paziente si migliora notevolmente la sensibilità diagnostica del test PSA nei soggetti giovani ed allo stesso modo viene potenziata la specificità per quanto riguarda i pazienti più anziani, evitando così inutili e costose indagini di approfondimento.

I valori più comunemente utilizzati nella pratica clinica sono: **PSA totale < 4 ng/ml** fino a 50 anni; **PSA totale < 10 ng/ml** oltre 50 anni

Numerosi lavori hanno inoltre confermato la variabilità dei valori di PSA fra diversi gruppi razziali, partendo dall'osservazione che gli individui afro-americani presentano un'incidenza maggiore di tale tipo di tumore in rapporto a soggetti asiatici che caucasici.

PSADensity e PSAVelocity

PSAD è il rapporto tra il valore sierico del PSA diviso per il volume della prostata determinato mediante ecografia transrettale. In pratica l'indice PSAD correla le concentrazioni di PSA con la quantità di tessuto che lo produce. La limitazione più importante è l'inaccuratezza nella misurazione delle dimensioni della ghiandola prostatica

PSAV rappresenta le variazioni, in aumento, delle concentrazioni sieriche del PSA nel tempo. Più la velocità è elevata più è possibile fare diagnosi precoce di tumore.

L'applicazione sembra essere utile, tuttavia devono essere ancora verificati alcuni parametri:

- numero dei dosaggi
- intervallo di tempo
- come interpretare le variazioni

PSA

Prima descrizione	1971 Hara "Japan Jour. Legal Med."
Struttura	Glicoproteina a 237 aminoacidi, 34 kD di peso molecolare, contenuto di zuccheri circa 7%
Attività	Chimotriptica
Sito di produzione	Epitelio ghiandolare prostatico, ghiandole peri-uretrali, mammella, altri tessuti.
Emivita	1,5 - 3,2 giorni
Valori di riferimento	4 ng/ml. In aumento con il progredire degli anni
Interesse clinico	Monitoraggio del carcinoma prostatico

IL VALORE DIAGNOSTICO DEL PSA

Il PSA aumenta con l'avanzare dell'età sia nella forma libera che complessata e pertanto si assiste ad un innalzamento dei livelli circolanti del PSA TOTALE con il progredire degli anni.

L'interesse diagnostico del PSA è basato sulle osservazioni, ormai acquisite, che nonostante il PSA sia presente nel tessuto prostatico normale, solo raramente si innalza in modo significativo nei soggetti sani. Al contrario si osserva un aumento nel caso di patologie a carico della ghiandola prostatica.

Studi clinici indicano che la determinazione del PSA circolante come PSA TOTALE e come PSA LIBERO può aiutare nel differenziare il carcinoma prostatico da patologie di altra natura, quali l'ipertrofia prostatica benigna e la prostatite acuta.

In particolare di grande aiuto diagnostico è il rapporto PSA LIBERO/PSA TOTALE (LIBERO/TOTALE)

Questo nasce dall'osservazione di numerosi ricercatori i cui dati indicano che i portatori di carcinoma prostatico presentano un rapporto LI-

BERO/TOTALE significativamente inferiore alla media, valutata normalmente intorno a **0,15 o 15%**.

Questo significa che in corso di patologia neoplastica si osserva un innalzamento delle concentrazioni di PSA circolante TOTALE e che le proporzioni delle due frazioni subiscono uno sbilanciamento a favore della frazione COMPLESSATA.

In pratica nel tumore prostatico c'è una maggiore presenza di PSA COMPLESSATO, mentre nelle patologie benigne il rapporto LIBERO/TOTALE viene conservato oppure aumenta.

Pertanto affinché il dosaggio del PSA mantenga il suo potenziale diagnostico è bene ricordare che il PSA LIBERO deve essere sempre interpretato in correlazione con il PSA TOTALE.

Il PSA viene anche utilizzato per valutare il tumore metastatico e l'efficacia della terapia ormonale (follow up terapeutico). Tuttavia alcune neoplasie possono progredire clinicamente senza variazioni dei livelli circolanti del PSA ed inoltre la terapia ormonale essendo solo citostatica induce un'inibizione della produzione di PSA senza che questo corrisponda ad una reale diminuzione

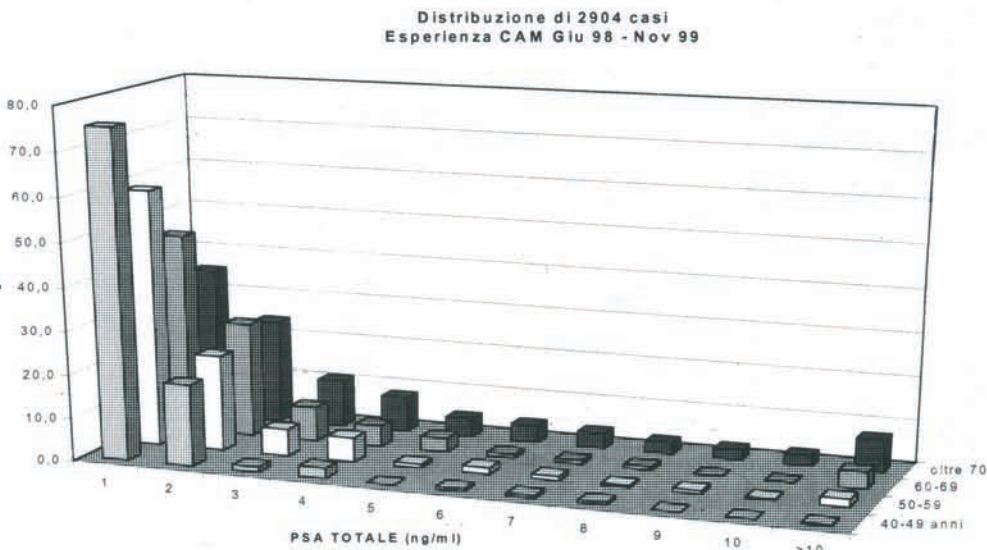
Un test non invasivo per il tumore della vescica

E' disponibile, come utilizzo routinario, un test denominato NMP22 (Nuclear Matrix Protein). Si tratta di un'analisi quantitativa e non invasiva da eseguirsi sulle urine per la diagnosi del Carcinoma a Cellule Transizionali della vescica. Potenzialmente più sensibile della citologia, costituisce un efficace complemento alla cistoscopia, ed in abbinamento ad essa fornisce indicazioni più precise sullo stato della malattia e migliora l'accuratezza nell'identificare le recidive.

della massa tumorale. Pertanto in questi casi diventano importanti i marcatori tumorali che sono indipendenti dal trattamento terapeutico e dalla differenziazione cellulare. Il TPA (Antigene Polipeptidico Tissutale) costituisce un valido strumento diagnostico, accanto al PSA, quale indicatore sia della diffusione metastatica che nella stadiazione clinica di tumori refrattari alla terapia ormonale.

Sono in atto numerosi studi investigativi per valutare l'efficacia diagnostica della determinazione dei complessi PSA- α -1 antitripsina, PSA-inibitore della proteina C, PSA-inibitore dell'1 proteasi, sempre nell'ottica di aumentare la potenzialità diagnostica del PSA.

Dal punto di vista biologico studi recenti hanno ipotizzato che il PSA potrebbe non essere solo l'espressione passiva della crescita neoplastica,



ma avere un ruolo attivo ed importante nel contrastare lo sviluppo del tumore mediante un'azione bloccante l'angiogenesi.

E' stata di recente descritta una nuova molecola la cui concentrazione plasmatica sembrerebbe aumentare in caso di neoplasia prostatica,

l'hK2 (Human Glandular Kallikrein). Molti ricercatori si stanno focalizzando sull'hK2 quale nuovo marcatore tumorale della prostata da utilizzare sia da solo che in combinazione al PSA.

Dr.ssa Rosaria Villa
Responsabile Endocrinologia CAM

OMOCISTEINA: un importante fattore di rischio aterotrombotico

L'Omocisteina è un metabolita fisiologico, più precisamente un aminoacido con un gruppo sulfidrilico, che gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo di due altri aminoacidi, la Metionina e la Cisteina. Le vie metaboliche di queste sostanze dipendono da alcuni co-fattori come la Vitamina B₁₂ e B₆.

L'Omocisteina è presente nel plasma in quattro forme: come tiolo libero; come Omocisteina legata alle proteine del plasma, soprattutto all'albumina e la quota rimanente si combina con se stessa a formare dimeri o con altri gruppi tiolici, come

la cisteina, a dare dei disolfidi omocisteina-cisteina. Con il termine Omocisteina plasmatica totale si intende l'insieme di tutte queste forme circolanti.

Si è osservato che soggetti con omocisteinuria, grave malattia ereditaria in cui si verifica un accumulo di Omocisteina nel siero e nelle urine, per il deficit di un enzima del metabolismo degli aminoacidi solforati, presentavano una alta incidenza di accidenti cardiovascolari, spesso mortali, in età giovanile. Oggi si può affermare che l'Omocisteina è un fattore di rischio indipendente, ossia svincolato da altri fattori di rischio;

valori elevati di Omocisteina nel plasma sono associati ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari ed aterotrombotiche. Una delle ipotesi più accreditate sui meccanismi attraverso i quali l'Omocisteina produce il danno che sfocia nell'aterogenesi e nella trombogenesi, sembra sia quella che, durante la sua trasformazione biochimica, l'Omocisteina dia origine a prodotti ossidanti (radicali liberi) che interagendo con altri metaboliti possano interrompere funzioni dell'endotelio vascolare che portano alla conversione della propria superficie, normalmente anticoagulante, ad una che è procoagulante.

Negli individui a digiuno i valori di *Omocisteina* sono:

fino a 15 $\mu\text{mol/L}$ valori di riferimento

16 - 30 $\mu\text{mol/L}$ iperomocisteinemia moderata

31 - 100 $\mu\text{mol/L}$ iperomocisteinemia intermedia

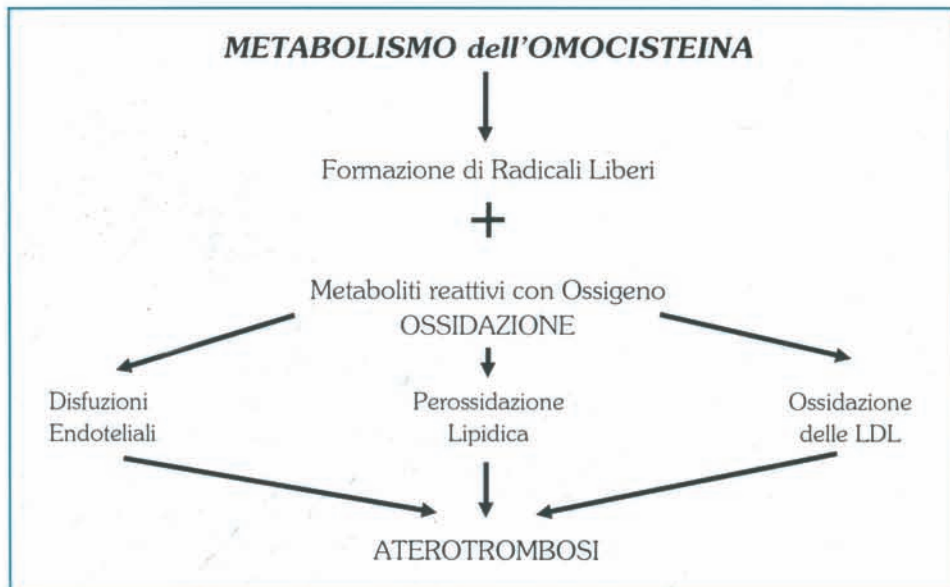
100 $\mu\text{mol/L}$ iperomocisteinemia grave

Soggetti con deficit nutrizionali per acido folico, vitamina B₁₂ e vitamina B₆ sono più esposti al rischio di sviluppare iperomocisteinemia; infatti sembrerebbe che i due terzi dei casi con livelli elevati di *Omocisteina* circolante siano correlati a livelli plasmatici inadeguati di uno o più dei cofattori citati.

Pertanto la somministrazione di acido folico, solo o in combinazione con vitamina B₁₂ e vitamina B₆, riduce i livelli di *Omocisteina*.

Questo tipo di terapia, se nei pazienti con iperomocisteinemia grave, dovuta a difetti genetici, riduce il rischio di malattie cardiovascolari, nei pazienti con moderata iperomocisteinemia sarà preventiva di eventi vascolari aterosclerotici importanti.

Negli ultimi cinque anni l'*Omocisteina* ha preso posto accanto ai maggiori fattori di rischio cardiovascolare, come il colesterolo, il fumo e l'obesità. Il fatto che l'*Omocisteina* sia ora ampiamente accettata come fattore di rischio indipendente per malattie vascolari, cardiache, cerebrali e periferiche è anche dovuto alla disponibilità di tecniche di labo-



ratorio più affidabili per la sua determinazione.

L'*Omocisteina* è pertanto un dosaggio che viene fortemente consigliato quale screening per individui che abbiano una storia familiare di malattie cardiovascolari e per i soggetti che mostrano sintomi precoci di malattie atero-coronariche.

Qualora questi soggetti presentassero un valore normale di *Omocisteina* plasmatica, viene suggerito il test da carico di metionina per valutare la capacità dell'organismo di mantenere la soglia di incremento dell'*Omocisteina* entro i limiti di normalità.

Dr.ssa Anna Bugatti

Responsabile Ricerca e Sviluppo
Byk Gulden Italia

Bibliografia:

• Graham et al. - Plasma Homocysteine as a risk factor for vascular

disease - JAMA, June 11, 1997 - Vol. 277 No 22

- Hankey and Eikelboom - Homocysteine and vascular disease - The Lancet Vol.354 July 31, 1999
- Jacobsen - Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease - Clinical Chemistry 44:8 (B) 1833-1843 (1998)
- Malinow Renè - Plasma Homocysteine and arterial occlusive diseases: a mini-review - Clinical Chemistry 40/1, 173-176 (1994)
- Nygard et al. Plasma Homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease - The New England Journal of medicine July 24, 1997
- Welch and Loscalzo - Homocysteine and atherothrombosis - The New England Journal of Medicine April 9, 1998, 1042 - 1050



Centro Analisi Monza

MONZA:

Laboratorio analisi, piazza Trento e Trieste 11 (tel. 0392397350)

Centro polidiagnostico, via Missori 9 (tel. 0392397.1)

Sezione ecologia, via Missori 12 (tel. 0392397247)

BRESSO: via XXV Aprile 16 (tel. 026104946)

CESANO MADERNO: via Como 4 (tel. 0362540550)

DESIO: via Pozzo Antico, 24 (tel. 0362623156)

SEREGNO: piazza Risorgimento, 21 (tel. 0362234251)

VAREDO: via Italia angolo S. Aquilino (tel. 0362582945)

VILLASANTA: piazza Giovanni XXIII, 12 (tel. 039302366)