

## PRATICA CLINICA

### Quando e con che frequenza misurare PSA e testosterone (totale o libero) dopo i 60 anni?

**Alberto Ferlin**

Università di Padova, Dipartimento di Medicina, UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione, Padova

Se, quando e a chi eseguire uno screening con dosaggio di PSA e testosterone per individuare precocemente (e quindi ridurre le conseguenze a lungo termine) il cancro alla prostata e l'ipogonadismo rimane argomento controverso.

Per quanto riguarda la misurazione del PSA, nel 2012 la US Preventive Services Task Force (USPSTF) si è espressa contraria allo screening del cancro alla prostata mediante tale dosaggio, concludendo che non esiste una chiara evidenza che i benefici di uno screening siano superiori ai potenziali danni. Ovviamente, come per altri screening di massa, i principali dubbi sull'utilità di tale approccio risiedono nella possibilità di eccessiva diagnosi ed eccessivo trattamento. Trattandosi poi di un tumore, lo screening dovrebbe avere come maggiore effetto una riduzione della mortalità. Le raccomandazioni della USPSTF si basano principalmente su due grandi trial clinici pubblicati nel 2012 e 2014, che non evidenziavano un beneficio, in termini di sopravvivenza, dello screening con PSA. Tuttavia, le linee guida della American Urological Association (AUA) raccomandano lo screening con PSA per gli uomini di 55-69 anni e le linee guida della American Cancer Society (ACS) suggeriscono lo screening agli uomini con più di 50 anni. Dei due più importanti trials clinici – il Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian screening trial, americano e l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, europeo – entrambi riscontrano un aumento di incidenza del cancro alla prostata se si esegue lo screening con PSA, ma il primo non dimostra alcun beneficio in termini di mortalità, mentre il secondo indica un miglioramento in termini di mortalità ad un follow up di 11 anni (con una riduzione in termini assoluti però molto modesta – 1.0/10,000 persone/anno). Non esiste pertanto una evidenza conclusiva, mentre d'altra parte si sottolineano i possibili danni derivanti da uno screening di massa, rappresentati principalmente dall'alta prevalenza di risultati falsi positivi (è noto infatti che patologie prostatiche non tumorali si possono associare ad incrementi di PSA) e dal conseguente incremento ingiustificato di biopsie prostatiche. Poiché i dati di mortalità per un tumore a lenta crescita come quello prostatico non sono disponibili prima di 10 anni dall'entrata in vigore di una pratica clinica, dovremmo aspettare almeno il 2022 per verificare l'effetto delle raccomandazioni della USPSTF del 2012. Inoltre, lo screening, per definizione, individua soprattutto tumori in stadi iniziali e a basso rischio in cui il rischio di "overtreatment" è relativamente basso poiché in questi pazienti si preferisce un atteggiamento di sorveglianza attiva. È d'altra parte noto che molti uomini muoiono con, e non a causa di, un tumore prostatico.

Le più recenti raccomandazioni perciò suggeriscono, negli uomini di 55-70 anni, di considerare e discutere con i pazienti i possibili pro e contro di uno screening, di dilazionare ad una misurazione ogni 3-4 anni in caso di PSA <1 ng/mL e annuale nei casi con PSA dubbio, di procedere con biopsia in caso di PSA >4 ng/mL, ma soprattutto di includere nella valutazione parametri aggiuntivi, quali in PSA libero, la velocità di crescita, il proPSA e l'esplorazione digito-rettale. Insomma, come per altri campi, è necessario massimizzare l'effetto dello screening con PSA (marcatore imperfetto per sua natura) in una prospettiva più personalizzata sul singolo paziente e i suoi fattori di rischio, piuttosto che in una logica di "tutto o nulla".

Per quanto riguarda la misurazione del testosterone per individuare l'ipogonadismo dell'anziano (LOH – late onset hypogonadism), le principali linee guida concordano nella non utilità di eseguire uno screening di massa, ma concordando nel definire l'ipogonadismo come associazione di sintomi e segni con riduzione della concentrazione di testosterone. La prevalenza di ipogonadismo biochimico è infatti ben superiore a quella di ipogonadismo clinico, ma soprattutto non esiste evidenza che la terapia sostitutiva con testosterone abbia effetti positivi in assenza di sintomatologia e/o segni clinici attribuibili alla riduzione del testosterone. Le linee guida pertanto non raccomandano lo screening nella popolazione generale, ma in categorie a rischio. Le condizioni, i segni e sintomi che possono far sospettare un ipogonadismo e che quindi dovrebbero indurre a misurare il testosterone sono elencati nella tabella 1. Le linee guida concordano inoltre nella misurazione del testosterone totale o nella frazione libera mediante spettrometria di massa. Il testosterone libero può tuttavia essere calcolato con formule apposite. Sebbene esistano diversi questionari specifici per l'ipogonadismo, il loro ruolo nello screening e nell'indicazione al dosaggio del testosterone non è ancora clinicamente accettato. Poiché l'ipogonadismo si associa e contribuisce allo sviluppo di importanti patologie (osteoporosi, diabete mellite, obesità, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari) e la gravità dei sintomi/segni è in relazione anche alla velocità di declino del testosterone e al livello di partenza, sarebbe comunque auspicabile che la misurazione del testosterone fosse eseguita annualmente nei soggetti a rischio e/o con valori di testosterone ai limiti inferiori della norma.

**Tabella 1.** Sintomi, segni e condizioni cliniche suggestive di ipogonadismo dell'anziano - LOH – late onset hypogonadism

Sintomi e segni suggestivi di LOH	Condizioni cliniche associate a ridotti livelli di testosterone
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridotto desiderio sessuale (libido) e attività sessuale</li> <li>• Disfunzione erettile</li> <li>• Ridotte erezioni spontanee</li> <li>• Ginecomastia</li> <li>• Perdita di peli (ascelle, pube), riduzione barba</li> <li>• Ipotrofia testicolare</li> <li>• Riduzione dell'altezza, fratture non traumatiche, ridotta densità ossea</li> <li>• Sudorazione, vampate</li> <li>• Ridotta forza, energia, iniziativa</li> <li>• Tristezza, depressione, distimia</li> <li>• Ridotta concentrazione e memoria</li> <li>• Disturbi del sonno, insonnia</li> <li>• Anemia</li> <li>• Ridotta forza e massa muscolare</li> <li>• Aumento di peso, aumento BMI</li> <li>• Ridotta performance fisica o lavorativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesità</li> <li>• Sindrome metabolica</li> <li>• Diabete mellito tipo 2</li> <li>• Osteoporosi</li> <li>• Insufficienza renale e emodialisi</li> <li>• BPCO</li> <li>• Trattamento con farmaci che influiscono sulla produzione o metabolismo del testosterone, quali corticosteroidi e oppioidi</li> <li>• Massa, radioterapia o altra patologia ipofisaria</li> <li>• HIV</li> </ul>

### Lecture consigliate

Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, Bivalacqua TJ, Burnett AL, Buvat J, El Meliegy A, Hellstrom WJ, Jannini EA, Maggi M, McCullough A, Torres LO, Zitzmann M. The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med.* 2015 Aug;12(8):1660-86. doi:10.1111/jsm.12952.

Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, Ward EM. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA.* 2015 Nov 17;314(19):2054-61. doi:10.1001/jama.2015.14905.

Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1143-9. doi: 10.1001/jama.2014.2085.