

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

Raccomandazioni per la gestione di variabili preanalitiche legate al paziente nella determinazione del PSA in fase di screening e follow-up di cancro prostatico

Recommendations for the management of patients' preanalytical variables in PSA assessment for prostate cancer screening and follow-up

Ennio POLILLI ¹ *, Piero CAPPELLETTI ², Simone BAROCCI ³, Beatrice CARUSO ⁴, Fabio DEL BEN ⁵, Valentina DI VINCENZO ⁶, Romolo DORIZZI ⁷, Gianna IMPICCIATORE ⁸, Mario LANEVE ⁹, Maria Grazia MARIN ¹⁰, Stefano MARTINOTTI ¹¹, Marco MORETTI ¹², Luciano PASINI ¹³, Antonio D. PROCOPIO ¹⁴, Elisabetta STENNER ¹⁵, Roberto TESTA ¹⁶, Emanuela TOFFALORI ¹⁷, Elena TONIATO ¹⁸, Anna VERO ¹⁹, Maria GOLATO ⁶

¹Unità Operativa Complessa Laboratorio Analisi Cliniche, ASL 03 Pescara, Pescara, Italia; ²Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL), Castelfranco Veneto, Treviso, Italia; ³Unità di Patologia Clinica, Dipartimento dei Servizi, ASUR Marche, Senigallia, Ancona, Italia; ⁴Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Azienda Ospedaliera, Verona, Italia; ⁵Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine, Italia; ⁶Dipartimento di Patologia Clinica Aziendale, ASL 02 Lanciano-Vasto-Chieti, Ospedale Clinicizzato SS Annunziata, Chieti, Italia; ⁷Unità di Patologia Clinica, AUSL Romagna, Pievesestina di Cesena, Forlì-Cesena, Italia; ⁸Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, A.S.R.E.M. Molise, Presidio Ospedaliero S. Timoteo, Termoli, Italia; ⁹Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Presidio Ospedaliero Centrale SS. Annunziata, ASL di Taranto, Taranto, Italia; ¹⁰Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera, Desenzano del Garda, Brescia, Italia; ¹¹Dipartimento di Patologia Clinica, Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata, Università di Chieti, Chieti, Italia; ¹²Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona, Italia; ¹³Reparto di Patologia Clinica, Casa di Cura Giovanni XXIII, Monastier di Treviso, Treviso, Italia; ¹⁴Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia; ¹⁵Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste, Italia; ¹⁶Laboratorio Analisi Chimico Cliniche Molecolari, IRCCS-INRCA, Ancona, Italia; ¹⁷Laboratorio di Biochimica ed Ematologia, Ospedale Santa Chiara, Trento, Italia; ¹⁸Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Chieti, Chieti, Italia; ¹⁹Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio, Catanzaro, Italia

*Autore di contatto: Ennio Polilli, Unità Operativa Complessa Laboratorio Analisi Cliniche, Presidio Ospedaliero Spirito Santo, ASL 03 Pescara, Via di Sotto 132/3, 65125 Pescara, Italia. E-mail: en.polilli@gmail.com

RIASSUNTO

Premesse: Il ruolo del PSA (*prostate-specific antigen*) nello screening e follow-up dell'adenocarcinoma prostatico è stabilito da tempo, anche se continua la discussione intorno al suo utilizzo nello screening di soggetti senza sintomi. La determinazione del PSA è condizionata da fattori analitici e preanalitici. Tra questi, importanti sono quelli preanalitici legati alle condizioni dei pazienti. Per tali ragioni, il Gruppo di Studio di Diagnostica Oncologica (GdS-DO) di SIPMeL ha deciso di suggerire raccomandazioni per la gestione delle principali variabili preanalitiche legate al paziente. Sono state condotte ricerche bibliografiche su PubMed relative

all'effetto sulla determinazione di PSA di attività sessuale, attività fisica, esplorazione rettale, cistoscopia rigida e biopsia prostatica.

Metodi: Per la determinazione della qualità delle evidenze e forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE. Il consenso tra i componenti del GdS DO è avvenuto con metodo Delphi modificato.

Risultati: Le raccomandazioni del GdS DO sono le seguenti:

- effettuare il prelievo per la determinazione del PSA dopo almeno 7 giorni dall'esplorazione rettale (qualità: molto bassa; forza: debole);
- non effettuare attività fisica intensa nelle 24/48 ore precedenti il prelievo per la determinazione del PSA (qualità: molto bassa; forza: debole);
- effettuare il prelievo per la determinazione del PSA dopo almeno 24 ore di astensione da attività sessuale (qualità: molto bassa; forza: debole);
- effettuare il prelievo per la determinazione del PSA dopo almeno 6 settimane una biopsia prostatica (qualità: molto bassa; forza: forte);
- effettuare il prelievo per la determinazione del PSA almeno 3 settimane dopo cistoscopia rigida prostatica (qualità: molto bassa; forza: debole).

Conclusioni: La qualità delle evidenze relative alle variabili preanalitiche legate al paziente della determinazione del PSA è generalmente bassa, perché per lo più datate e/o basate su piccoli campioni di pazienti. Di conseguenza la forza delle raccomandazioni è generalmente debole. Tuttavia, le raccomandazioni si basano su un approccio prudente in modo che sia garantito un risultato corretto anche se l'intervento invasivo o il comportamento esaminato interferisce sul risultato in una percentuale ridotta di pazienti.

(Per citare questo articolo: Polilli E, Cappelletti P, Barocci S, Caruso B, Del Ben F, Di Vincenzo V, et al. Raccomandazioni per la gestione di variabili preanalitiche legate al paziente nella determinazione del PSA in fase di screening e follow-up di cancro prostatico. Riv Ital Med Lab 2020;16:60-72. DOI: 10.23736/S1825-859X.20.00047-X)

Parole chiave: Antigene prostatico specifico; Eiaculazione; Uso della bicicletta; Esplorazione rettale digitale; Cistoscopia; Ago-biopsia.

ABSTRACT

Background: Prostate-specific antigen (PSA) has been shown to be useful in the screening, diagnosis and staging of prostatic cancer as well as in monitoring response to therapy, although its use in screening of asymptomatic men is still under debate. Several pre-analytical and analytical factors may influence the serum level of PSA, and the patients' pre-analytical factors (timing of sample collection after physiological and diagnostic events) are the most important ones. For these reasons, the SIPMeL Oncologic Diagnostics Study Group (GdS DO) suggests recommendations for the management of the main patients' preanalytical variables in the determination of PSA (ejaculation, bicycle riding, digital rectal examination, rigid cystoscopy, needle biopsy).

Methods: The SIPMeL GdS DO has compiled the recommendations on the basis of bibliographic research carried out on PubMed, using the criteria of strength of recommendations and level of evidence according to GRADE and by a modified Delphi method.

Results: The GdS DO recommendations for the management of the main patients' preanalytical variables are as follows:

- do not take the sample for PSA determination before 7 days after digital rectal examination (quality of evidence: very low; strength of recommendations: weak);
- do not take the sample for PSA determination before 24/48 hours after strong physical exercises (quality of evidence: very low; strength of recommendations: weak);
- do not take the sample for PSA determination before 24 hours after ejaculation (quality of evidence: very low; strength of recommendations: weak);
- do not take the sample for PSA determination before 6 weeks after needle biopsy (quality of evidence: very low; strength of recommendations: strong);
- do not take the sample for PSA determination before 3 weeks after rigid cystoscopy (quality of evidence: very low; strength of recommendations: weak).

Conclusions: The quality of evidences for the pre-analytical factors affecting the PSA determination is generally low or very low mainly because they are old and/or based on very few patients. Consequently, the recommendations are generally weak. Nevertheless, our recommendations are based on a cautious approach, so that an effective and safe outcome is warranted also when the preanalytical factors could interfere only in a small number of patients.

Key words: Prostate-specific antigen; Ejaculation; Bicycling; Digital rectal examination; Cystoscopy; Needle biopsy.

Ruolo del PSA nella patologia prostatica

I valori dell'antigene prostatico specifico (*prostate-specific antigen*, PSA), sul singolo campione o in determinazioni seriali, sono misure integrate nei percorsi diagnostici

terapeutici relative alla patologia prostatica. Numerosi articoli hanno riportato che la determinazione del PSA è caratterizzata dalla variabilità biologica oltre che dalla variabilità analitica; pertanto, in alcune circostanze una singola

misurazione non è sufficiente a determinare accuratamente le scelte terapeutiche successive.¹⁻³ Nonostante l'impiego diffuso del PSA nel *management* dell'adenocarcinoma prostatico (ACP) numerosi studi hanno evidenziato importanti limitazioni nel suo utilizzo poiché elevate concentrazioni si rilevano anche in patologie benigne come nell'ipertrofia prostatica, nelle infiammazioni, nelle infezioni della prostata e inoltre valori superiori al limite decisionale non correlano sempre accuratamente con lo stadio clinico della patologia. Va sottolineato, in riferimento alla patologia neoplastica maligna, come la determinazione del PSA come test di screening comporti diverse criticità.^{1, 4-6}

La riduzione di incidenza dell'ACP attraverso la prevenzione primaria non risulta un traguardo possibile a breve termine, pertanto al momento la prevenzione secondaria rimane lo strumento più adeguato per modificarne la storia naturale e ridurre la mortalità.⁷⁻⁹ Il programma di *screening*, basato in particolare sulla determinazione del PSA, è stato preso in considerazione negli anni come strumento potenzialmente più efficace grazie alle valutazioni complessive sui costi, convenienza e accuratezza diagnostica.⁸ Tuttavia, affinché una procedura di *screening* possa essere proponibile a livello di popolazione, è necessario che l'efficacia, misurata in base al tasso di riduzione della mortalità, e il rapporto costi/benefici vengano confermati mediante studi prospettici randomizzati (RCT).^{10, 11}

Le raccomandazioni sull'utilizzo dello *screening* all'ACP basato su PSA hanno subito molte evoluzioni nel corso degli anni. Nel 1992 l'American Urological Association (AUA) e l'American Cancer Society (ACS) hanno raccomandato di proporre lo *screening* annualmente ad individui ≥ 50 anni causando di conseguenza un aumento dell'incidenza della malattia negli anni successivi.¹¹⁻¹³

Nel 2012 si è aggiunta al dibattito scientifico la posizione della USA Preventive Services Task Force (USPSTF) che scoraggiava un'azione di *screening* per tutte le fasce di età attraverso una raccomandazione di grado D, nonostante potessero essere potenzialmente utili per la diagnosi di cancro della prostata. Questa raccomandazione è stata modificata nel 2018 sulla base dei primi risultati dei due più importanti trial tutt'ora in corso: il Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial (PLCO) e lo European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). I due trial avevano confermato che l'introduzione dello *screening* aveva aumentato l'incidenza dell'ACP, ma riportavano effetti discordanti sui tassi di mortalità.^{14, 15}

L'ERSPC è stato avviato all'inizio degli anni '90 e ha arruolato pazienti in sette Paesi europei. Dopo un follow-up medio di 9 anni, l'incidenza cumulativa di neoplasia

prostatica è risultata dell'8,2% nel gruppo di *screening* e del 4,8% in quello di controllo (P=0,04). Tuttavia la mortalità per ACP nel gruppo di *screening* era diminuita di 7 per 10.000 soggetti rispetto al controllo, anche se il rischio di sovra-diagnosi e di sovratrattamento (50%) erano risultati elevati.¹⁴

Nello studio americano PLCO che ha invece arruolato 76.693 individui il tasso di mortalità è risultato molto basso (2,0 per 10.000 persone-anno nel gruppo di *screening*, 1,7 per 10.000 in quello di controllo) con una differenza statisticamente non significativa. Pertanto, i risultati di questi studi confermano che l'impatto sulla mortalità neoplasia-specifica dell'ACP è complesso da valutare, implica percentuali elevate di sovra-diagnosi e, conseguentemente, di sovratrattamento.¹⁵

Nel 2014 i risultati dell'ERSPC relativi a un periodo di follow-up più lungo hanno dimostrato che la mortalità nel lungo periodo era diminuita significativamente nel braccio dei soggetti sottoposti a *screening* rispetto al gruppo di controllo e i modelli matematici hanno indicato che la mortalità per ACP sarebbe diminuita ulteriormente dopo periodi di follow-up ancora più lunghi.^{11, 14, 16}

L'utilizzo del PSA nello *screening* è inoltre associato all'individuazione di tumori a basso grado di stadiazione per i quali si è aperto un vivace dibattito sulle strategie di cura da adottare che vanno dall'immediato trattamento fino alla programmazione di una cauta sorveglianza attiva.

Nel 2018 la USPSTF ha aggiornato la sua raccomandazione consigliando di proporre il test del PSA a scopo di *screening* agli individui con fascia d'età di 55-69 anni esclusivamente se preceduto da una consultazione con i medici di medicina generale e/o specialisti per la stima del rapporto rischio/beneficio.^{17, 18} Le più recenti raccomandazioni suggeriscono di discutere gli elementi a vantaggio e a svantaggio della somministrazione del test con i singoli pazienti e di valutare approcci diversi come allungare l'intervallo tra i prelievi da 1 a 2-4 o più anni e di portare il livello decisionale per la biopsia da <4 a 2,5-3 $\mu\text{g/l}$. Occorre quindi effettuare il test in una prospettiva *tailored* sul singolo paziente prendendo in considerazione i fattori di rischio.

Nel 2018 sono state pubblicate le analisi conclusive del CAP Randomized Clinical Trial i cui risultati sono stati ripresi dal *British Medical Journal* con una serie di articoli¹⁰ a finalità informativo-divulgativo con l'obiettivo principale di mettere a disposizione di tutti i medici strumenti in grado di illustrare in modo visivo immediatamente comprensibile gli elementi clinico-statistici-epidemiologici per consentire agli utenti di prendere una decisione davvero informata.^{19, 20}

Se il PSA non può essere considerato, per quanto riguarda lo screening dell'ACP, un marcatore ideale, gli oncologi lo hanno utilizzato per 3 decenni per monitorare lo stadio clinico della malattia e la risposta al trattamento, dal momento che allo stato attuale il suo utilizzo nel follow-up è diffusamente consolidato. Al momento non sono stati condotti RCT che possano confermare le prove di miglioramento della sopravvivenza dei pazienti a seconda di diverse strategie di follow-up in corso di terapia. Le opinioni sul *timing* degli esami laboratoristici e strumentali sono disomogenei, anche se la maggior parte dei clinici concorda sulla base dei risultati degli studi retrospettivi e delle meta-analisi sulla necessità di monitorare periodicamente lo stato della malattia.

Nei pazienti sottoposti a prostatectomia o trattati con radioterapia a finalità di radicalità, lo scopo del follow-up è quello di sorvegliare l'eventuale ripresa della malattia al fine di valutare l'eligibilità dei pazienti alla terapia di salvataggio. Dopo chirurgia radicale per esempio il PSA dovrebbe raggiungere valori non dosabili e, tenendo conto della sua emivita, la prassi è quella di effettuare il prelievo di controllo dopo un intervallo di 30 giorni/6-8 settimane dall'intervento. Lo sviluppo delle strategie di monitoraggio attraverso lo studio della cinetica calcolata su determinazioni seriate di PSA hanno trovato una valida applicazione proprio perché i valori in singolo possono essere caratterizzati da significativa variabilità. Pertanto, nonostante il PSA sia raccomandato per il monitoraggio delle recidive del carcinoma, l'atteggiamento più corretto è quello di effettuare misurazioni in serie.²¹ È stato, infatti, osservato che i valori dell'esame sono influenzati da una variabilità biologica intra-individuale che può risultare anche 3 volte maggiore della variabilità analitica (54% vs. 13%).¹ Ne consegue che alcuni pazienti con valore di PSA al di sotto del *cut-off* potrebbero presentare un valore positivo ad un secondo controllo nel breve periodo (90 giorni). Analogamente valori superiori il *cut-off* alla prima determinazione potrebbero risultare negativi dopo 90 giorni.^{1, 22} A questa variabilità potrebbero contribuire cause pre-analitiche non direttamente controllabili dal laboratorio che saranno trattate in esteso nella seconda parte del manoscritto: attività sportiva, attività sessuale e procedure diagnostiche o terapeutiche.^{23, 24} Molte linee guida raccomandano di eseguire la determinazione del PSA sempre nello stesso laboratorio o comunque con la stessa metodica al fine di minimizzare l'effetto della variabilità analitica nelle determinazioni seriali. Diventa pertanto indispensabile che tutti i laboratori indichino nel loro referto il metodo impiegato poiché il clinico non ha altro modo per essere certo che due valori

ottenuti nello stesso paziente magari molto diversi siano stati ottenuti con lo stesso metodo. Merita anche maggiore consapevolezza l'importanza della differenza critica (calcolata da variabilità biologica intra-paziente e variabilità analitica con la formula $2,77 \times (CV_{\text{Analitico}}^2 + CV_{\text{Intra-individuale}}^2)^{1/2}$ che indica la variazione minima necessaria per considerare significativamente diversi due valori misurati nello stesso paziente in tempi successivi.^{1, 25, 26}

La cinetica dei valori di PSA correla significativamente con l'*outcome* clinico nei pazienti che sono stati sottoposti a terapia locale e potrebbe essere utile per determinare il rischio in caso di malattia metastatica. L'analisi dei dati seriatati e il calcolo del tempo necessario per raddoppiare il valore di PSA sierico sono criteri utilizzati spesso in clinica per prevedere il rischio di ricorrenza; tuttavia, l'affidabilità del tempo di raddoppiamento è elevata per valori estremi, mentre rimane controversa per valori intermedi. Pound *et al.* hanno dimostrato con uno studio retrospettivo in cui sono stati arruolati 1997 pazienti che l'aumento di PSA dopo due rilevazioni a intervallo breve e il rapido valore dei *PSA doubling times* (PSA DT) successiva a prostatectomia correla con la malattia metastatica. All'analisi multivariata Gleason Score di 8-10 e PSA elevato in misurazioni seriali ravvicinate (<2 anni), e un PSA DT breve (<10 mesi) erano variabili indipendenti di malattia metastatica.²⁷ Zagars and Pollack hanno riportato che nella loro casistica dopo 7 anni di follow-up il 54% dei pazienti con PSA DT <8 mesi aveva presentato malattia metastatica.²⁸

La misurazione del PSA ha un ruolo meno definito dopo radioterapia rispetto alla terapia chirurgia radicale, per la permanenza del tessuto prostatico durante e dopo il trattamento radioterapico. In questo caso le variazioni del PSA sono legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato e analogamente gli indici cinetici del PSA sono correlati con la riattivazione della malattia oncologica. Zhou *et al.* hanno dimostrato, per esempio, che PSA DT <3 mesi e Gleason Score di 8-20 erano variabili indipendenti associate a 75% di rischio di mortalità correlata a ricorrenza dopo 5 anni di follow-up.²⁹

Scopo delle raccomandazioni

In considerazione delle ricadute cliniche delle determinazioni singole o seriate del PSA nella patologia tumorale prostatica, sopra ricordate, il Gruppo di Studio di Diagnostica Oncologica della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (GdS-DO) propone le seguenti Raccomandazioni per una corretta gestione della fase pre-analitica.

Le variabili preanalitiche che possono influenzare la determinazione del PSA sono molteplici e riguardano le condizioni del paziente, la raccolta del campione, il suo trattamento (in particolare tempo di separazione) e la stabilità del campione a temperatura ambiente o dopo congelamento.³⁰

Le condizioni del paziente, che possono influenzare la misura del PSA, sono legate al tempo intercorrente tra il prelievo e una serie di attività fisiologiche e patologiche, quali l'eiaculazione, l'attività fisica ciclistica, l'esame rettale, il massaggio prostatico, la ecografia transrettale, la cistoscopia, la biopsia prostatica e la resezione transuretrale della prostata.³⁰

Le presenti raccomandazioni riguardano le principali variabili fisiologiche (attività sessuale, attività sportiva) e le principali manovre diagnostiche (esplorazione rettale, cistoscopia rigida, biopsia prostatica), anche sulla base della consistenza della letteratura disponibile.

Metodologia

La definizione delle Raccomandazioni si è basata su ricerche bibliografiche su PubMed e sulle conoscenze pratiche del GdS DO. La determinazione della Forza della Raccomandazione e del Livello delle evidenze è stata assegnata sulla base della metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).³¹ Raccomandazioni, Qualità e Forza sono espressione di un consenso da parte dei componenti del gruppo, effettuato con il metodo Delphi modificato (scambio di e-mail, confronto diretto).

La qualità delle raccomandazioni è valutata mediante 4 livelli di giudizio (forte, moderata, bassa e molto bassa) che non si basano soltanto sull'appropriatezza del disegno dei singoli studi disponibili (ad esempio RCT, studio osservazionale), ma considerano anche altri criteri, che in parte sono studio specifici e in parte richiedono una valutazione d'insieme (Tabella I).³¹

La consistenza delle raccomandazioni viene indicata

con due livelli di giudizio (forte e debole). Una raccomandazione "forte" è riservata a circostanze nelle quali vi sono prove inequivocabili che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento avranno un beneficio. Una raccomandazione "debole" può implicare che si debba valutare attentamente in quali pazienti proporre l'intervento essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/rischio. In presenza di una raccomandazione debole, si devono considerare le caratteristiche dei pazienti e il contesto assistenziale (Tabella I).³²

Raccomandazione: effettuare il prelievo per la determinazione del PSA dopo almeno 7 giorni dall'esplorazione rettale

Qualità: molto bassa. Forza: debole.

L'esplorazione rettale (ER) è spesso considerata il primo approccio diagnostico per il paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una possibile patologia prostatica.³³ L'ACP si manifesta in una percentuale superiore al 70% dei casi a livello della porzione periferica della ghiandola e in questi casi, quando la lesione presenta un volume >0,2 ml, il nodulo neoplastico può essere spesso rilevato con la palpazione.^{25, 34} Pertanto il 18% delle neoplasie prostatiche può essere rilevato con esplorazione rettale, indipendentemente dai valori di PSA. Quando l'ER risulta sospetta e il PSA >2 ng/ml il valore predittivo positivo per ACP raggiunge il 5-30%.³⁵ Una ER indefinibile (dubbia) può associarsi al riscontro di malattia ad elevato Gleason score e quindi indicativa per procedere ad approfondimento diagnostico mediante procedura di biopsia prostatica. Tuttavia non è corretto basare la diagnosi di ACP esclusivamente sulla ER, dal momento che diversi studi dimostrano che la ER è ritenuta un elemento imprescindibile nella diagnostica prostatica quando è inserita in un percorso diagnostico integrato, mentre presenta bassi livelli di sensibilità e specificità per APC quando viene utilizzata come unico strumento diagnostico.³⁶

Pertanto l'ER è un'indagine diagnostica utilizzata fre-

TABELLA I.—Livelli di qualità assegnati dalla metodologia GRADE.

Qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

quentemente e contestualmente ad altre procedure diagnostiche effettuate frequentemente negli ambulatori per la corretta diagnosi di APC. Diversi autori e diversi riscontri ottenuti da singoli casi di pratica clinica hanno messo in evidenza come spesso le procedure di determinazione della ER potrebbero essere causa di alterazioni dei valori di PSA quando il prelievo venga effettuato nel breve periodo successivo questa procedura ambulatoriale soprattutto perché la pressione effettuata sulla prostata potrebbe essere causa di eccessivo rilascio dell'antigene nel circolo ematico. Tuttavia i dati desunti dalla letteratura mettono in evidenza soprattutto che l'effetto dell'esplorazione rettale sulla determinazione del PSA sembra essere circoscritto e limitato, anche se riscontrato frequentemente soprattutto quando il PSA basale è >10 µg/l. Per questi motivi e sulla base di queste considerazioni, nella pratica clinica il PSA è misurato prudentemente prima o dopo 2-3 settimane l'ER anche se ad oggi non ci sono dati consistenti e/o studi metodologicamente rigorosi che possano dimostrare conclusivamente che la determinazione del PSA sia influenzabile dall'ER.

Tra gli studi elencati in Tabella II,^{24, 37-46} tre dei quali di tipo prospettico, va segnalata la casistica di Crawford *et al.*, che hanno arruolato nel 1992, 2754 individui sani con età >40 anni in cui è stato misurato il PSA 5-20 minuti dopo ER.²⁴ Non è stato rilevato alcun incremento di PSA nei soggetti con una concentrazione basale di PSA

inferiore a 10 µg/l, mentre nei soggetti con PSA basale compreso tra 10 e 20 µg/l è stato osservato un aumento di concentrazione, sebbene i valori non abbiano raggiunto la significatività statistica. Valori significativi erano stati invece riscontrati nel gruppo di pazienti con PSA basale >20 µg/l anche se tali aumenti non erano apparsi clinicamente determinati perché non sufficienti a modificare il percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti.²⁴

Alcuni autori hanno condotto studi con prelievi multipli post ER dimostrando che il picco del PSA veniva raggiunto nella maggior parte dei pazienti dopo 30-60 minuti. Tra questi in particolare Cevik *et al.* nel 1996 hanno studiato l'effetto della ER in 50 soggetti confrontando i valori basali (pre ER), con quelli rilevati 30 minuti e 24 ore post ER, rilevando incrementi più marcati dopo 30 minuti e confermando comunque la non rilevanza nel percorso decisionale diagnostico-terapeutico.³⁷

Nel 1992 è stato condotto un RCT pubblicato da Chybowski *et al.*³⁸ che, al contrario di Crawford *et al.*,²⁴ hanno reclutato un gruppo di controllo di 72 individui, ognuno dei quali con due determinazioni di PSA in assenza di una procedura intermedia di ER. La mediana della variazione della concentrazione di PSA nel siero era risultata nel gruppo di studio di 0,4 µg/l e -0,1 µg/l per il gruppo di controllo (P<0,0001). Il PSA era risultato più elevato del valore iniziale nel 76% dei pazienti del gruppo di studio e nel 32% del gruppo di controllo (P<0,0001).

TABELLA II.—Studi condotti per la valutazione degli effetti di esplorazione rettale (ER) sulla concentrazione di PSA.^{24, 37-46}

Studio	N.	Soggetti	Prelievo post ER	Effetto principale
Brawer <i>et al.</i> , 1988 ³⁹	24	Patologia apparato urinario	5 min, 30 min	Nessuna variazione
Crawford <i>et al.</i> , 1992 ²⁴	2754	Sani >40	5-20 min	Aumento significativo se PSA >20 µg/l
Chybowski <i>et al.</i> , 1992 ³⁸	143	Malattia prostatica	2-30 h	Aumento statisticamente significativo, ma non rilevante clinicamente
Yuan <i>et al.</i> , 1992 ⁴¹	43	Ambulatorio misto	5 h e 90 min	Non rilevante clinicamente
Glenski <i>et al.</i> , 1992 ⁴²	100	Sani 20-29 anni	4-24 h	Nessun aumento
Bossens <i>et al.</i> , 1995 ⁴³	8	Malattia prostatica	1 min, 30 min, 1, 3, 6, 12, 24 h	Aumento statisticamente significativo
Cevik <i>et al.</i> , 1996 ³⁷	50	Ipertrafia prostatica	30 min, 24 h	Aumento statisticamente significativo, ma non rilevante clinicamente
Ornstein <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁴	93	Sani	1 h, 24 h	Aumento statisticamente significativo
Collins <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁵	36	Patologia apparato urinario	30 min	Aumento statisticamente significativo
Thomson <i>et al.</i> , 1992 ⁴⁶	2736	Ambulatorio misto	5-30 min	Aumento statisticamente significativo, ma non rilevante clinicamente
The Internal Medicine Clinic Research Consortium, 1995 ⁴⁰	202	Ambulatorio misto	30 min	Aumento statisticamente significativo

Tuttavia, in soli 4 pazienti, il cui valore iniziale di PSA era al di sotto del limite decisionale (4,0 µg/l), il valore post ER era risultato >4,0 µg/l.³⁸ Pertanto, pur in assenza di risultati di meta-analisi, la maggior parte degli studi osservazionali prospettici hanno indicato che il PSA può risultare più elevato se effettuato su prelievo ematico successivo a ER;^{37, 39, 40} gli aumenti, tuttavia, non sembrano modificare il percorso diagnostico-terapeutico anche se questo non è dimostrato che si verifichi in tutti i pazienti.²³ Si raccomanda, pertanto, per ragioni precauzionali, di effettuare la determinazione di PSA una settimana successiva l'esplorazione rettale.

Raccomandazione: non effettuare attività fisica intensa nelle 24/48 ore precedenti il prelievo per la determinazione del PSA

Qualità: molto bassa. Forza: debole.

La bicicletta è una attività sportiva-ricreativa diffusamente praticata in tutte le fasce d'età e soprattutto nella popolazione maschile. In letteratura sono presenti pochi studi disegnati per verificare la potenziale influenza dell'attività fisica in bicicletta sulla determinazione del PSA sierico e oltretutto i dati pubblicati sono risultati molto disomogenei tra loro. Anche se la maggior parte di questi studi^{22, 47-49} non ha dimostrato variazioni nella concentrazione del PSA ematico determinato prima e dopo l'esercizio fisico,^{50, 51} quattro studi prospettici^{22, 47, 48, 50} e due case reports^{52, 53} hanno riportato, al contrario, alterazioni dopo attività intensa di ciclismo. Gli studi presentano metodologie disomogenee tra loro e l'inclusione di individui anagraficamente molto diversi per cui la loro comparazione e le eventuali discussioni conclusive restano al momento molto complesse da determinare.⁵³ In particolare le analisi si diversificano per età media del campione, tempi di somministrazione del test, numerosità campionaria, durata e

intensità dell'esercizio fisico (Tabella III).^{22, 47-51, 54-57}

La maggioranza degli studi sono osservazionali prospettici mentre nessun RCT è stato ancora effettuato;⁵⁶ ad oggi è stata pubblicata una sola meta-analisi che analizza eventuali interferenze dell'attività in bicicletta rispetto ad alterazioni del dosaggio del PSA e tuttavia i dati desunti dalla letteratura rimangono ancora insufficienti. Pertanto, anche se la pressione esercitata direttamente sulla prostata potrebbe alterare la produzione di PSA e modificarne la sua concentrazione ematica molto dipende anche da diversi fattori come per esempio il comfort della sella e la posizione sulla bicicletta. La maggioranza degli autori concorda nel concludere che non c'è evidenza definitiva che l'attività fisica in bicicletta possa alterare le concentrazioni plastiche di PSA e che queste valutazioni andrebbero interpretate con estrema cautela a causa dell'eterogeneità delle metodologie e della limitata dimensione dal punto di vista statistico dei campioni analizzati.⁵⁵

Raccomandazione: effettuare il prelievo per la determinazione del PSA dopo almeno 24 ore di astensione da attività sessuale

Qualità: molto bassa. Forza: debole.

Alcuni specialisti considerano l'eiaculazione una delle cause che potrebbero influenzare la determinazione della concentrazione di PSA negli screening e nel monitoraggio oncologico dal momento che consigliano di astenersi dai rapporti sessuali nelle 24 ore precedenti il prelievo ematico.^{42, 58-61} Mancano, tuttavia, dati di letteratura consistenti su questo argomento con la maggior parte degli studi sin qui condotti pubblicati negli anni '90 (Tabella IV).^{42, 58-66} Tra le pubblicazioni esaminate la maggior parte degli autori ha analizzato il PSA totale (tPSA), tre hanno valutato anche il PSA libero (fPSA) e soltanto una comprendeva la determinazione del PSA complessato (cPSA, Tabella IV).

TABELLA III.—Studi effettuati per stimare l'influenza dell'esercizio fisico esercitato in bicicletta nella determinazione ematica del PSA.^{22, 47-51, 54-57}

Studio	N.	Individui	Prelievo post esercizio	Effetto principale
Swain <i>et al.</i> , 1997 ⁵⁶	20	Età media: 40,7 anni	1 min, 48-72 h	Nessun effetto
Crawford <i>et al.</i> , 1996 ⁴⁷	260	Sani, 30-72 anni	4 gg	Aumenti significativi in pazienti con PSA elevato al baseline
Oremek <i>et al.</i> , 1996 ²²	301	Età non riportata	15 min	Aumento significativo di 2-3 volte il basale
Herrmann <i>et al.</i> ⁵⁷	42	Età media: 35 anni	3 h	Nessun effetto
Jiandani <i>et al.</i> , 2015 ⁵⁵	912	Sani, >18 anni	15 min - 48 h	Nessun effetto
Kindermann <i>et al.</i> , 2011 ⁴⁸	21	Età media: 61 anni	1 h, 48 h, 4 gg	Aumento significativo
Mejak <i>et al.</i> , 2013 ⁵⁰	129	50-71 anni	1 h	Aumento significativo del 10%
Luboldt <i>et al.</i> ⁵¹	33	50-74 anni	1 h	Nessun effetto
Saka <i>et al.</i> , 2009 ⁵⁴	34	Sani, 16-41 anni	1 h	Nessun effetto
Lippi <i>et al.</i> , 2015 ⁴⁹	69	Sani, età media: 27 anni	12-24 h	Nessun effetto

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The production of derivative works from the Article is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

Tuttavia, i risultati emersi dalle analisi sono discordanti poiché in 6 studi non è stato osservato alcun aumento significativo del tPSA ematico mentre 3 indicavano che l'eiaculazione causava aumenti statisticamente significativi. Alcuni autori hanno ipotizzato che nei soggetti con più di 50 anni l'eiaculazione avesse effetti pre-analitici maggiori rispetto ai soggetti con età inferiore, dato che negli studi in cui non era stata rilevata alcuna differenza rispetto ai controlli erano stati compresi individui di età inferiore a 50 anni. Questa ipotesi non è mai stata confermata direttamente e la disomogeneità dei risultati potrebbe essere attribuibile più semplicemente ad un intervallo troppo lungo (*timepoint* ≥ 24 h) tra attività sessuale e prelievo. Soltanto due autori, Tchetgen *et al.*⁶² e Tarhan *et al.*⁶³ hanno eseguito studi prospettici effettuando prelievi in diversi *timepoint* con lo scopo di studiare variazioni cinetiche del PSA ematico. Nel lavoro di Tchetgen *et al.* i prelievi sono stati eseguiti pochi minuti prima l'eiaculazione e in diversi *timepoint* successivi (1 ora, 6 ore, 24 ore, 48 ore) dimostrando che nel loro studio il PSA era aumentato significativamente dal valore basale in tutte le misurazioni con determinazione di un picco massimo rilevabile al prelievo effettuato ad 1 ora.⁶² Nel protocollo di Tarhan *et al.* sono stati misurati tPSA, fPSA e cPSA dopo 1 ora, 24 ore e 72 ore. Gli autori dimostrarono che le forme di tPSA e fPSA, ma non cPSA, erano aumentate significativamente nel gruppo studiato a tutti i *timepoint*, al contrario di quanto osservato nel gruppo di controllo in cui non è stata rilevata alcuna variazione.⁶³

Gli articoli pubblicati hanno impiegato metodi diversi per cui non tutti prevedevano un gruppo di controllo; i reclutamenti dei partecipanti erano stati eseguiti con metodologie differenti; l'età dei partecipanti era diversa; il *timing* del prelievo post-eiaculazione era disomogeneo. La concomitante presenza di fattori che possono introdurre bias e alterare il PSA nei gruppi di studio, come ipertrofia prostatica, elevato PSA al baseline, prostatite e presenza di

ACP, rappresenta una ulteriore complessità non approfondita adeguatamente.

Gli studi pubblicati sono stati condotti su piccoli campioni (Tabella IV) e soprattutto, non risulta che siano stati compiuti né RCT né meta-analisi che possano dimostrare conclusivamente che l'eiaculazione sia effettivamente un fattore preanalitico interferente. Ciononostante si raccomanda, per motivi puramente precauzionali, di effettuare la determinazione di PSA dopo astinenza dai rapporti sessuali per almeno 24 ore prima del prelievo ematico.

Raccomandazione: effettuare il prelievo per la determinazione del PSA dopo almeno 6 settimane una biopsia prostatica

Qualità: molto bassa. Forza: forte.

In base alla valutazione della letteratura l'esecuzione della biopsia prostatica eco-guidata influenza le concentrazioni ematiche di PSA e di fPSA così da considerare la possibilità di programmare il prelievo nel periodo che precede o almeno 6 settimane dopo l'esame istologico. Non sono numerosi gli studi in letteratura e in genere i gruppi di pazienti inclusi sono poco numerosi, ma tutti hanno dimostrato che dopo la biopsia la concentrazione di PSA può risultare 2-50 volte più elevata rispetto ad un prelievo che la precede (Tabella V).^{41, 43-45, 67-70} Nello studio di Lynn *et al.*,⁶⁸ pubblicato nel 2000, 92 pazienti sono stati sottoposti a manipolazioni prostatiche; 58 a biopsia prostatica e la misurazione del PSA è stata determinata nei prelievi ematici effettuati nel periodo che precede e 30 minuti dopo il campionamento biotico. Gli autori dimostrarono che le concentrazioni di tPSA misurate post biopsia erano aumentate significativamente rispetto al valore basale. Tali risultati sono stati confermati da Long *et al.* che hanno osservato un aumento significativo sia della concentrazione di tPSA che di fPSA in 21 pazienti sottoposti a biopsia prostatica.⁶⁷

TABELLA IV.—Studi condotti per la valutazione dell'eiaculazione sulla concentrazione del PSA.^{42, 58-66}

Studio	N.	Soggetti	Prelievo post eiaculazione	Effetto principale
Glenski <i>et al.</i> , 1992 ⁴²	30	Sani 20-29 anni	24 h	Nessuna differenza significativa
Simak <i>et al.</i> , 1993 ⁵⁸	18	Sani 20-39 anni	1 gg, 7 gg	Diminuzione significativa
Kirkali <i>et al.</i> , 1995 ⁶⁴	18	Sani 20-25 anni	1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 gg	Nessuna differenza significativa
Tchetgen <i>et al.</i> , 1997 ⁶²	40	Sintomatici 50-60 anni	1 h, 6 h, 24 h, 48 h	Nessuna differenza significativa
Netto <i>et al.</i> , 1996 ⁵⁹	64	Sani 51-70 anni	1 h, 6 h, 24 h, 48 h, 1 sett	Aumento significativo
Herschman <i>et al.</i> , 1997 ⁶⁰	20	Sani 51-67 anni	1, 6, 24 h	Aumento significativo
Zisman <i>et al.</i> , 1997 ⁶¹	18	Sani	1 h	Aumento significativo dopo 48 h
Heidenreich <i>et al.</i> , 1997 ⁶⁵	100	Sani 25-33 anni	1, 24 h	Nessuna differenza significativa
Rajaei <i>et al.</i> , 2013 ⁶⁶	60	Sani 18-48 anni	1 h, 24 h	Nessuna differenza significativa
Tarhan <i>et al.</i> , 2016 ⁶³	98	Sintomatici >45 anni	1 h, 5 h, 24 h, 72 h	Nessuna differenza significativa

TABELLA V.—Studi condotti per la valutazione della biopsia prostatica sulla determinazione del PSA.^{41, 43-45, 67-70}

Studio	N.	Soggetti	Prelievo post biopsia	Effetto principale
Collins <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁵	20	51-85 anni	30 minuti	Aumento significativo
Orsntein <i>et al.</i> , 1997 ⁴⁴	30	>50 anni	Alcuni minuti, 1 ora, 24 ore, 1 settimana	Aumento significativo
Bossens <i>et al.</i> , 1995 ⁴³	7	>50 anni	1 minuto	Aumento significativo
Yuan <i>et al.</i> , 1992 ⁴¹	100	>50 anni	90 minuti	Aumento significativo
Lynn <i>et al.</i> , 2000 ⁶⁸	58	68,6 anni (media)	30 minuti	Aumento significativo/variabile per patologia
Long <i>et al.</i> , 2006 ⁶⁷	21	67 anni (media, intervallo 26-87 anni)	20 minuti	Aumento significativo
Park <i>et al.</i> , 2015 ⁶⁹	8	72 anni (media)	10, 30, 60, 120 minuti	Aumento significativo
Dew <i>et al.</i> , 1999 ⁷⁰	10	55-76 anni (intervallo)	24 h	Aumento significativo

Nello studio di Park *et al.* del 2015 sono stati arruolati 8 pazienti sottoposti a biopsia prostatica eco-guidata dei 62 sottoposti a manovre prostatiche. In questa casistica in cui sono state eseguite determinazioni seriali di tPSA e fPSA rispettivamente prima e 10, 30, 60, 120 minuti dopo la biopsia gli autori hanno dimostrato che gli aumenti di fPSA e tPSA erano già significativi al *time point* di 10 minuti. Al momento purtroppo sono disponibili pochi dati sulla cinetica del PSA, ma alcuni risultati hanno indicato che le concentrazioni possono rimanere elevate anche fino a 4 settimane dal prelievo istologico.⁶⁹ I principali fattori che interferiscono con l'entità dell'incremento e, probabilmente, con l'emivita del PSA nel siero sono la massa di tessuto prelevato e lo spessore dell'ago.⁴¹

Raccomandazione: effettuare il prelievo per la determinazione del PSA almeno 3 settimane dopo cistoscopia rigida prostatica

Qualità: molto bassa. Forza: debole.

Alcuni autori hanno studiato l'eventualità che variazioni dei valori di PSA potessero essere determinate dalle procedure di cistoscopia (CPE), un'indagine diagnostica invasiva eseguita di frequente nella pratica clinica per la diagnosi delle patologie dell'uretra, prostata e della vescica. I dati disponibili dai primi studi effettuati indicarono che la CPE non sembrava alterare la determinazione di PSA nonostante gli studi di letteratura fossero basati su casistiche molto limitate riportando risultati ampiamente discordanti tra loro (Tabella VI).^{45, 67-75}

TABELLA VI.—Studi condotti per la valutazione della cistoscopia prostatica sulla determinazione del PSA.^{45, 67-75}

Studio	Anno	Caratteristiche studio	Conclusioni
Rodriguez-Rubio <i>et al.</i> ⁷²	1998	Effetto di DRE e CPE flessibile su PSA libero e totale e % del PSA libero in 67 soggetti	Aumento di quattro volte dei valori PSA sierici
Lynn <i>et al.</i> ⁶⁸	2000	Effetto della manipolazione prostatica / DRE / Flex CPE / biopsia prostatica in 92 uomini sul livello di PSA	Nessun aumento significativo dei livelli di cPSA, aumento significativo di tPSA
Dew <i>et al.</i> ⁷⁰	1999	Effetto di CPE flessibile, rigida, TRUS e TURP sul PSA in 60 soggetti	Aumento significativo del PSA dopo cistoscopia
Deliveliotis <i>et al.</i> ⁷³	1994	Influenza di CPE, TRUS, DRE e biopsia della prostata sui livelli di PSA in 170 soggetti	Nessun effetto significativo
Long <i>et al.</i> ⁶⁷	2006	Effetto delle manipolazioni prostatiche sui livelli di tPSA e cPSA in 113 soggetti	Differenza statisticamente significativa di tPSA post cistoscopia
Oesterling <i>et al.</i> ⁷⁴	1993	Effetto di CPE, biopsia prostatica e TURP su livelli di tPSA in 101 soggetti	Nessuna variazione significativa di tPSA dopo CPE
Collins <i>et al.</i> ⁴⁵	1997	Effetto di DRE / Flex CPE / TRUS su free / tPSA e rapporto PSA libero / totale in 82 soggetti	Aumento significativo del rapporto tPSA/fPSA dopo ogni manovra sperimentata. Nessun aumento significativo di tPSA dopo CPE
DeCastro <i>et al.</i> ⁷¹	2009	Effetto del CPE flessibile su tPSA in 40 soggetti	Aumento statisticamente significativo di tPSA/fPSA. Nessuna variazione è risultata clinicamente significativa
Lin <i>et al.</i> ⁷⁵	2010	Effetto di DRE, biopsia prostatica, cateterismo uretrale TURP, prostatectomia sovrapubica e CPE rigido su tPSA / fPSA / fPSA in 160 soggetti	DRE, cateterismo e CPE non hanno avuto alcun effetto su tPSA
Park <i>et al.</i> ⁶⁹	2015	Effetto del CPE rigido sui livelli di tPSA in 50 soggetti	Aumento significativo dei livelli sierici di PSA fino a 48-72 ore dopo la cistoscopia rigida

Mentre è diffusamente accettato che non si possa considerare definitivamente patologico un valore di PSA elevato dopo CPE, in letteratura al momento non sono presenti dati sufficienti per poterlo affermare con certezza. In effetti, una revisione della letteratura dimostra che nel prelievo ematico effettuato appena dopo la CPE il PSA potrebbe sia aumentare che rimanere inalterato (Tabella VI). Tuttavia i dati pubblicati hanno indicato che la cistoscopia rigida sembra influenzare più frequentemente la determinazione di PSA rispetto alla cistoscopia flessibile che ne modifica raramente le concentrazioni e comunque mai in modo da influenzare i valori clinici decisionali.

In uno studio del 1997 condotto su 26 pazienti selezionati da 82 individui sottoposti a manovre invasive differenti sono stati determinati il tPSA e fPSA effettuando i prelievi ematici appena prima e 30 minuti dopo la cistoscopia flessibile. Dai risultati ottenuti gli autori dedussero che la cistoscopia flessibile aveva provocato l'aumentato significativo di fPSA, ma non aveva prodotto modificazioni significative nella determinazione del tPSA rispetto al valore basale.⁴³ Nel 2006 Long *et al.* hanno confrontato la concentrazione di tPSA in 28 soggetti sottoposti a cistoscopia flessibile e in 17 sottoposti a cistoscopia rigida confermando che entrambe le procedure di CPE non causavano variazioni significative nei valori.⁶⁷ Park *et al.* hanno confrontato in un campione di 11 pazienti le variazioni di tPSA e fPSA 10, 30, 60 e 120 minuti dopo cistoscopia rigida rispetto al valore basale dimostrando che i valori di tPSA e fPSA erano significativamente più elevati già dopo 10 minuti e raggiungevano il picco massimo a 60 minuti.⁶⁹ Infine, tra gli studi più importanti Singh *et al.*⁷⁶ riportarono che il valore di PSA a 60 minuti e a 24 ore dopo cistoscopia rigida erano risultati entrambi significativamente alterati, mentre DeCastro e Baker non rilevarono differenze significative agli stessi time point in 40 volontari di età compresa tra i 22 e 82 anni selezionati per cistoscopia flessibile.⁷¹

Conclusioni

Migliorare gli *outcome* e la gestione dei pazienti richiede spesso il miglioramento qualitativo degli esami di laboratorio e dell'interpretazione dei risultati. Nonostante gli sforzi e gli studi dedicati al controllo del dato analitico e degli standard qualitativi del laboratorio clinico, la frequente incongruenza dei dati di laboratorio con il decorso clinico dei pazienti è ancora poco studiata. La causa è stata individuata nella difficoltà pratica nel raccogliere e tracciare informazioni dei valori incongruenti durante la pratica clinica. Riportare un risultato incongruente per un

marcatore tumorale potrebbe causare allarme ai pazienti e meriterebbe pertanto una attenzione particolare.⁷⁷ Tuttavia, alcuni risultati non coerenti vengono refertati in pratica clinica e alcuni di essi vengono originati nella fase pre-analitica o post-analitica (ad esempio, scelta inappropriata dell'esame di laboratorio, errata tempistica nel prelievo, inappropriata interpretazione e utilizzo del dato del laboratorio). Gli errori nella fase preanalitica sono 10 volte più numerosi di quelli nella fase post analitica⁷⁷ e molto spesso sono dovuti ad errori di campionamento (per esempio manipolazione inappropriata del campione, campioni emolizzati, campioni insufficienti, campioni non corretti) che potrebbero essere superati con semplici precauzioni. Tuttavia, Sturgeon *et al.*, nel 2008 hanno menzionato ulteriori errori aggiuntivi della fase preclinica per i marcatori tumorali PSA e CA125.⁷⁸ Infatti, i prelievi effettuati nella fase immediatamente successiva a biopsia, a resezione della prostata o a cateterizzazione traumatica, dovrebbero essere ripetuti in un momento successivo in quanto le indagini diagnostiche invasive ne potrebbero alterare il reale risultato analitico. Pertanto, gli autori incoraggiano ad ottimizzare il *timing* del prelievo ed eventualmente a richiedere campioni di conferma nel momento opportuno al fine di ridurre il rischio di generare ai pazienti preoccupazioni ingiustificate e di indurre indagini di approfondimento non necessarie.⁷⁸ Nonostante la misurazione di PSA sia raccomandata da società scientifiche e gruppi di ricerca come il marcatore più consolidato per lo screening e il follow-up dell'ACP, molte pubblicazioni sono state dedicate a raccomandazioni per la prudente interpretazione di misure singole, ripetute e seriali che tengano conto dell'influenza di variabilità analitica e biologica.

Numerosi fattori clinici e analitici possono introdurre bias nella misurazione del PSA. Gli elementi critici sono stati presentati nelle sezioni precedenti e la maggior parte degli studi hanno confrontato i valori di PSA precedenti e successivi a variabili preanalitiche legate ai pazienti che non riguardano la gestione del campione clinico. I dati analizzati dagli studi sono differenti; alcuni hanno riportato una leggera alterazione dei valori mentre altri non hanno rilevato alcuna alterazione. Queste differenze, dovute prevalentemente ad aspetti legati alla diversità del disegno sperimentale, la diversità metodologica dei campionamenti, il differente *timing* del prelievo e la presenza o meno di un gruppo di controllo, confermano che in alcuni pazienti la tempistica del prelievo è una variabile determinante per un corretto risultato. Tuttavia, risulta evidente che aspetti come quelli affrontati in precedenza e così rilevanti per decisioni cliniche risultano oggi studiati pochissimo con

la maggior parte della letteratura disponibile prodotta almeno 20 anni fa e ottenuta molte volte con strumentazioni e reagenti al momento non più in commercio. Anche per questo motivo le raccomandazioni si basano su un approccio prudente in modo che sia garantito un risultato corretto anche se l'intervento invasivo o il comportamento esaminato interferisce sul risultato in una percentuale ridotta di pazienti.

Pertanto occorre garantire che siano fornite a chi si sottopone al prelievo le informazioni più adeguate non soltanto sui rischi e sui benefici degli atti sanitari, ma anche, sulle limitazioni dell'esame. Per questi motivi, sulla base della letteratura raccolta, delle indicazioni dei requisiti di accreditamento/certificazione e dal confronto tra i componenti del GdS-DO i Laboratori di Patologia Clinica dovranno rendere disponibili, anche dopo confronto con i clinici di riferimento, una informativa sulla corretta preparazione al prelievo per la determinazione del PSA.

Bibliografia

- Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T 3rd. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology* 1996;47:59–66.
- Panteghini M, Pagani F, Bonora R. Pre-analytical and biological variability of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in serum from patients with prostatic pathology. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:135–9.
- van Andel G, Vleeming R, Kurth K, de Reijke TM. Incidental carcinoma of the prostate. *Semin Surg Oncol* 1995;11:36–45.
- Schröder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54:274–90.
- Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19:227–31.
- Lippi G, Montagnana M, Guidi GC, Plebani M. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in the third millennium: useful or hype? *Ann Med* 2009;41:480–9.
- Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AG, Blijenberg BG, van Schaik RH, *et al.*; *ERSPC Rotterdam Study Group*. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:530–9.
- Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, *et al.*; *European Association of Urology*. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013;64:347–54.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, *et al.*; *European Association of Urology*. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124–37.
- Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, *et al.*; *CAP Trial Group*. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:883–95.
- Carter HB. Prostate-Specific Antigen (PSA) Screening for Prostate Cancer: revisiting the Evidence. *JAMA* 2018;319:1866–8.
- Littrup PJ. Future benefits and cost-effectiveness of prostate carcinoma screening. *American Cancer Society. Cancer* 1997;80:1864–70.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:185–91.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, *et al.*; *ERSPC Investigators*. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–8.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, *et al.*; *PLCO Project Team*. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125–32.
- Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, *et al.*. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:885–90.
- Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:1914–31.
- Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, *et al.*; *US Preventive Services Task Force*. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319:1901–13.
- Tikkinen KA, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RW, Siemieniuk RA, *et al.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;362:k3581.
- Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, *et al.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;362:k3519.
- Lieberman R. Evidence-based medical perspectives: the evolving role of PSA for early detection, monitoring of treatment response, and as a surrogate end point of efficacy for interventions in men with different clinical risk states for the prevention and progression of prostate cancer. *Am J Ther* 2004;11:501–6.
- Oremek GM, Seiffert UB. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from the prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem* 1996;42:691–5.
- Price CP, Allard J, Davies G, Dawnay A, Duffy MJ, France M, *et al.* Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001;38:188–216.
- Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, *et al.* The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 1992;267:2227–8.
- Walsh AL, Considine SW, Thomas AZ, Lynch TH, Manecksha RP. Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study. *Br J Gen Pract* 2014;64:e783–7.
- Plebani M, Giacomini A, Beghi L, de Paoli M, Roveroni G, Galeotti F, *et al.* Serum tumor markers in monitoring patients: interpretation of results using analytical and biological variation. *Anticancer Res* 1996;16:2249–52.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–7.
- Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:213–21.
- Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:6992–8.
- Sedumedi KB. Prostate specific antigen: a useful but limited marker for prostate cancer. *Continuing Medical Education* 2012;30:238–40.

31. Guyatt G. GRADE weak or conditional recommendations mandate shared decision-making. Author Response. *J Clin Epidemiol* 2018;102:147–8.
32. Zhang Y, Coello PA, Guyatt GH, Yepes-Nuñez JJ, Akl EA, Hazlewood G, *et al.* GRADE guidelines: 20. Assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-inconsistency, imprecision, and other domains. *J Clin Epidemiol* 2019;111:83–93.
33. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, *et al.* Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018;16:149–54.
34. Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Whitlock EP. Screening for skin cancer in adults: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
35. Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2018;19:79.
36. Gillenwater JY. Digital rectal examination-associated alterations in serum prostate-specific antigen. *Am J Clin Pathol* 1992;97:466–7.
37. Cevik I, Türkeri LN, Ozveri H, Ilker Y, Akdaş A. Short-term effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen levels. A prospective study. *Eur Urol* 1996;29:403–6.
38. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83–6.
39. Brawer MK, Schifman RB, Ahmann FR, Ahmann ME, Coulis KM. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1110–2.
40. Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting. The Internal Medicine Clinic Research Consortium. *Arch Intern Med* 1995;155:389–92.
41. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, *et al.* Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147:810–4.
42. Glenski WJ, Klee GG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate* 1992;21:99–110.
43. Bossens MM, Van Straalen JP, De Reijke TM, Kurth KH, Sanders GT. Kinetics of prostate-specific antigen after manipulation of the prostate. *Eur J Cancer* 1995;31A:682–5.
44. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Andriole GL. The impact of systematic prostate biopsy on prostate cancer incidence in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia undergoing transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1997;157:880–3.
45. Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol* 1997;157:1744–7.
46. Thomson RD, Clejan S. Digital rectal examination-associated alterations in serum prostate-specific antigen. *Am J Clin Pathol* 1992;97:528–34.
47. Crawford ED 3rd, Mackenzie SH, Safford HR, Capriola M. The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1996;156:103–5.
48. Kindermann W, Lehmann V, Herrmann M, Loch T. [Influencing of the PSA concentration in serum by physical exercise (especially bicycle riding)]. *Urologe A* 2011;50:188–96. [German].
49. Lippi G, Corgnati A, Salvagno G, Schena F, Franchini M, Guidi G. Total and free PSA serum concentrations are not influenced by extensive physical exercise and bicycle riding. *Int J Sports Med* 2005;26:79–81.
50. Mejak SL, Bayliss J, Hanks SD. Long distance bicycle riding causes prostate-specific antigen to increase in men aged 50 years and over. *PLoS One* 2013;8:e56030.
51. Luboldt HJ, Peck KD, Oberpenning F, Schmid HP, Semjonow A. Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. *Urology* 2003;61:1177–80.
52. Frymann RJ, Nuttall MC, Carter PG. Case report: endurance cycle ride associated with a significant rise in PSA. *Int Urol Nephrol* 2006;38:161–2.
53. Rana A, Chisholm GD. He sold his bike for a low prostate specific antigen. *J Urol* 1994;151:700.
54. Saka T, Sofikerim M, Demirtas A, Kulaksizoglu S, Caniklioglu M, Karacagil M. Rigorous bicycling does not increase serum levels of total and free prostate-specific antigen (PSA), the free/total PSA ratio, gonadotropin levels, or uroflowmetric parameters. *Urology* 2009;74:1325–30.
55. Jiandani D, Randhawa A, Brown RE, Hamilton R, Matthew AG, Kuk JL, *et al.* The effect of bicycling on PSA levels: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:208–12.
56. Swain RA, Montalto N, Ross D. The effect of long-distance cycling on the prostate-specific antigen level. *Arch Fam Med* 1997;6:500–2.
57. Herrmann M, Scharhag J, Sand-Hill M, Kindermann W, Herrmann W. Long-distance mountain biking does not disturb the measurement of total, free or complexed prostate-specific antigen in healthy men. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:347–9.
58. Simak R, Madersbacher S, Zhang ZF, Maier U. The impact of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol* 1993;150:895–7.
59. Netto NR Jr, Apuzzo F, de Andrade E, Srulzon GB, Cortado PL, Lima ML. The effects of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol* 1996;155:1329–31.
60. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50:239–43.
61. Zisman A, Soffer Y, Siegel YI, Paz A, Lindner A. Postejaculation serum prostate-specific antigen level. *Eur Urol* 1997;32:54–7.
62. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511–6.
63. Tarhan F, Demir K, Orcun A, Madenci OC. Effect of ejaculation on Serum Prostate-Specific Antigen concentration. *Int Braz J Urol* 2016;42:472–8.
64. Kirkali Z, Kirkali G, Esen A. Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. *Eur Urol* 1995;27:292–4.
65. Heidenreich A, Vorruether R, Neubauer S, Westphal J, Engelmann UH, Moul JW. The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997;157:209–11.
66. Rajaei M, Momeni A, Kheiri S, Ghaheri H. Effect of ejaculation on serum prostate specific antigen level in screening and non-screening population. *J Res Med Sci* 2013;18:387–90.
67. Long R, Giri S, Diver S, Duddy L, McKeown D, Moran K. Effect of prostate manipulation on the serum levels of complexed prostate-specific antigen and total prostate-specific antigen. *Int J Urol* 2006;13:947–50.
68. Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH. Prostatic manipulation has a minimal effect on complexed prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2000;86:65–7.
69. Park SC, Shin YS, Zhang LT, Kim DS, Kim SZ, Park NC, *et al.* Prospective investigation of change in the prostate-specific antigens after various urologic procedures. *Clin Interv Aging* 2015;10:1213–8.
70. Dew T, Coker C, Saadeh F, Mulvin D, Coptcoat MJ, Sherwood RA. Influence of investigative and operative procedures on serum prostate-specific antigen concentration. *Ann Clin Biochem* 1999;36:340–6.
71. DeCastro BJ, Baker KC. Effect of flexible cystoscopy on serum prostate-specific antigen values. *Urology* 2009;73:237–40.
72. Rodríguez-Rubio FI, Robles JE, González A, Arocena J, Sanz G,

Diez-Caballero F, *et al.* Effect of digital rectal examination and flexible cystoscopy on free and total prostate-specific antigen, and the percentage of free prostate-specific antigen. Differences between two PSA assays. *Eur Urol* 1998;33:255–60.

73. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, *et al.* Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int* 1994;53:186–90.

74. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993;42:276–82.

75. Lin YH, Jiang YG, Li MC, Luo Y, Wang JS. Effects of prostate mani-

pulation on serum total and free prostate specific antigen, and free-to-total prostate specific antigen ratio. *Saudi Med J* 2010;31:999–1004.

76. Singh I, Prasad R, Agarwal V, Tripathi RL. Does Rigid Cystoscopy Affect the Total Serum Prostate-Specific Antigen Levels? *Indian J Surg* 2015;77(Suppl 2):365–9.

77. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002;48:691–8.

78. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, *et al.*; *National Academy of Clinical Biochemistry*. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008;54:e1–10.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali.—Per questo tipo di studio non è richiesto l'inserimento di alcuna dichiarazione relativa agli studi effettuati su esseri umani e animali.

Consenso informato.—Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

Ringraziamenti.—Gli autori desiderano ricordare Marzia Cozzi, del Dipartimento di Patologia Clinica Oncologica del C.R.O. IRCCS di Aviano, Pordenone, deceduta il 12 agosto 2019, che ha partecipato all'ideazione, ricerca bibliografica, stesura e revisione del lavoro.

Publicato online: 17 febbraio 2020. - Accettato: 20 gennaio 2020. - Ricevuto: 28 dicembre 2019.