

## SCOPRE IL PSA NEGLI ANNI '70 ED OGGI PUBBLICA IL LIBRO “IL GRANDE IMBROGLIO DELLA PROSTATA”

“*The great prostate hoax*” (Il grande imbroglio della prostata) è un libro recentemente edito negli Stati Uniti da Macmillan, scritto da Richard J. Ablin PhD e Ronald Piana. Il Dr. Ablin negli anni '70 condusse le ricerche che portarono alla scoperta del PSA (antigene prostatico specifico).

Oggi la posizione di Ablin è molto critica sull'uso che del PSA è stato fatto negli ultimi 25 anni, in modo tanto radicale da lasciare quantomeno perplessi urologi ed oncologi, che sul dosaggio di questo marcatore hanno perlopiù basato la strategia terapeutica del cancro della prostata.

In ogni caso non si può certo negare ad Ablin una indiscutibile autorevolezza, pertanto la sua opinione deve essere tenuta in serio conto nella prospettiva di una imminente revisione di molti principi basilari della cura di questo tipo di tumore.

Il PSA venne scoperto a cavallo tra gli anni '60 e '70 quale frutto della collaborazione tra l'immunologo Ablin ed un gruppo di urologi che stava sviluppando il trattamento crioterapico del tumore della prostata. Dapprima sul modello animale, si scoprì che il congelamento della prostata portava ad una risposta immunitaria, simile a quella dei vaccini.

Quando applicata sui pazienti, la crioterapia dimostrò di poter indurre talora la regressione parziale delle metastasi a distanza. Questo portò a pensare che la prostata esprimesse un antigene che giustificasse la reazione. Ablin ovviamente cercava un antigene specifico della prostata tumorale, scoprì invece il PSA, un enzima (kallikreina-3) presente anche nel tessuto prostatico sano. In pratica, non era quanto egli avrebbe desiderato individuare. Ad ogni modo, essendo espresso solo ed esclusivamente nel corpo umano dalla ghiandola prostatica, un suo possibile interesse clinico esisteva come indicatore della recidiva (oppure la presenza di lesioni secondarie) dopo asportazione od altra terapia radicale della prostata.

Nel 1986 la FDA (Federal Drug Administration) statunitense approvò l'utilizzo di un test ematico per dosare il PSA limitatamente alle indicazioni di cui sopra. Al tempo il kit di laboratorio veniva prodotto dalla Hybritech, azienda che probabilmente aveva visto tramite il PSA la possibilità di sviluppare un nuovo tipo di approccio terapeutico di tipo immunologico assolutamente innovativo al tumore della prostata. In quel momento comunque l'azienda non fu però in grado di fornire evidenti risultati prospettici, pertanto non riuscì ad ottenere il lasciapassare all'ulteriore sviluppo di un prodotto i cui risvolti economici avrebbero dovuto essere quantomeno consistenti.

In realtà, a partire dal 1986 si dimostrò una sempre più ampia tendenza nella comunità urologica internazionale ad utilizzare il PSA anche al di fuori delle sue indicazioni specifiche (indicatore di recidiva), quindi più genericamente in tutti i pazienti con tumore in atto od anche solo il suo sospetto. Contemporaneamente, molte aziende oltre la Hybritech iniziarono a produrre i kit. Dopo una fase molto controversa, nel 1994 il dosaggio del PSA venne approvato dalla FDA per l'uso routinario nei soggetti superiori ai 50 anni, di fatto come uno screening per la diagnosi precoce. La decisione fu comunque già allora tenacemente avversata da alcuni oppositori, che stigmatizzavano la scarsa specificità del marcatore, fino al 78% di falsi positivi.

Nel suo recente libro, il Dr. Ablin afferma che di fatto il PSA rischia di fornire indicazioni errate nell'80% dei casi. Sempre nel libro è riportata parte dei verbali delle sedute dell'FDA che portarono all'approvazione (si tratta di documenti pubblici), dai quali parrebbe emergere un clima caotico “da arena sportiva” con tanto di lobby rumoreggianti e roboanti proclami del tipo “*ogni pochi minuti un uomo muore di tumore alla prostata*”. L'approvazione avvenne quindi sotto la possente spinta di quest'onda emozionale. Inoltre, arrivare

all'approvazione dell'FDA per un'azienda poteva avere costi nell'ordine del milione di dollari: questo fa percepire la presenza anche di qualche interesse di tipo non prettamente umanitario.

Al congresso annuale degli urologi statunitensi (AUA) del 2013 si iniziò a percepire evidentemente che l'era del PSA si avviasse al crepuscolo e che il test non dovesse essere più utilizzato per lo screening. Nel libro ci si chiede apertamente per quale ragione questo utilizzo, alla prova dei fatti non idoneo, fosse proseguito addirittura per due decenni. Il Dr. Ablin evoca a questo riguardo in modo abbastanza spregiudicato un mix di paura ed interessi economici. Si parla di enormi investimenti in marketing delle ditte farmaceutiche, tesi a sensibilizzare l'opinione pubblica nei confronti di campagne di screening. Oggigiorno l'utilizzo del PSA nello screening continua ad essere ancora molto radicato, vuoi per le abitudini inveterate degli urologi meno aggiornati, sia per l'appoggio dei pazienti che affermano di essere scampati al tumore della prostata grazie al PSA. Ovviamente, sull'altro piatto della bilancia ci sono tutti i casi di incontinenza urinaria, impotenza erettile ed altre complicazioni di varia natura che si sono manifestati in chi è stato sottoposto a terapie di tutti i generi tese a rimuovere una malattia dalle caratteristiche biologiche tuttora abbastanza misteriose.

Si è sviluppata negli ultimi anni una tendenza di pensiero, di cui il Dr. Ablin è uno dei portavoce, che tende ad evidenziare il fallimentare rapporto costo/beneficio risultato dall'adozione dello screening tramite il PSA per il tumore della prostata, fino a definirlo apertamente *“un vero disastro della sanità pubblica, costato molti miliardi di dollari l'anno”*. I termini economici vengono puntualizzati, riferendo che il budget annuale del National Cancer Institute statunitense è di 5 miliardi di dollari l'anno, dei quali 300 milioni vanno alla ricerca urologica.

Nello stesso periodo vengono spesi 3 miliardi di dollari per lo screening del tumore della prostata, la stessa cifra impiegata per l'Human Genome Project (la mappatura del codice genetico umano) nel corso di 13 anni.

### **In sintesi, il PSA non viene ritenuto idoneo per lo screening poiché:**

1. non è tumore-specifico;
2. non vi è un cut-off univocamente determinato;
3. non è possibile differenziare l'aggressività del tumore;
4. il tumore della prostata è correlato all'età: se si sottoponessero a biopsia cento uomini a caso tra i 60 ed i 70 anni, si troverebbero tracce di tumore nel 65% dei casi.

La impossibilità di differenziare a priori l'aggressività è certamente il problema maggiore che affligge l'attuale gestione diagnostica del tumore prostatico: a tutt'oggi sono state proposte più di 10 alternative che potrebbero candidarsi a sostituire il PSA, ma nessuna di queste è ancora accreditata di sufficiente validità, tenendo anche conto che certamente si farebbe più attenzione di vent'anni fa prima di fare una scelta. Messo alle strette, il Dr. Ablin chiaramente afferma che l'interesse a proseguire con lo screening del tumore della prostata nei modi in cui lo si è fino ad oggi inteso è spinto da precisi ed inequivocabili interessi di carattere economico, considerando tutti coloro che si avvantaggiano più o meno direttamente dal fatto che gli interventi e le cure continuino a moltiplicarsi all'infinito. Per il momento il libro sta iniziando a ricevere degli apprezzamenti positivi, ma non pare per ora aver ancora sollevato l'attenzione dei professionisti del settore.

### **Commento**

*Abbiamo la netta impressione che i toni talora enfatici ed acrimoniosi del libro non siano unicamente basati sull'evidenza scientifica, ma possano sottendere antiche ruggini fra l'Autore ed gli interessi di un establishment di cui lo scopritore del PSA ha potuto approfittare forse meno di quanto si attendesse. Ciononostante, le verità vi sono e non costituiscono affatto una novità.*

*Abbiamo l'impressione che la comunità urologica consideri oggi il PSA come "il meno peggio" tra i marcatori ed abbia tutto sommato imparato a barcamenarsi tra i suoi risultati incerti e talora contraddittori. E' comunque evidente che negli ultimi due decenni siano stati operati o comunque trattati una discreta parte di pazienti che non ne avrebbero avuto bisogno, mettendo a serio repentaglio la loro qualità di vita.*