

PROSTATA

# Il PSA slope è migliore del PSA velocity

L. BENECHCHI, A.M. PIERI, M. POTENZONI, C. DESTRO PASTIZZARO, N. ULIANO, D. MARTENS, A. SAVINO, A. PRATI, D. POTENZONI

Divisione di Urologia, Ospedale di Fidenza, Parma

---

## PSA slope and PSA velocity

**ABSTRACT:** *The aim of our study is to evaluate how much the PSA rise evaluated with 3 assays rise can compare different tools for evaluate PSA increase or decrease, such as PSA velocity and PSA slope. This study was conducted on 312 male patients evaluated with transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate with 6 or more cores. Patients with at least 3 consecutive PSA measurements in at least 18 months entered the study. PSA slope was estimated by the slope of the least squares regression line fit to PSA versus time in years; PSA velocity was calculated as the running average of the rate of change during at least 3 consecutive assays.*

*Median age was 66 years (range 45 to 86). Overall 67 patients were affected by primary prostate cancer, 245 were controls without prostate cancer. PSA slope and PSA velocity were significantly higher in patients with prostate cancer than in controls. At the ROC analysis PSA slope evidenced better results than PSA velocity (AUC 0.743 for PSA slope; AUC 0.663 for PSA velocity;  $p=0.037$ ). At PSA slope (calculated with the least square fit) equal to zero, the sensitivity resulted as being 94% with a specificity of 38.8%.*

*PSA slope calculated with 3 or more PSA assays permits longitudinal evaluation of PSA for prostate diagnosis. PSA slope improves both sensitivity and specificity in prostate cancer diagnosis compared with PSA velocity. (Urologia 2007; 74: S51-5)*

**KEY WORDS:** *Prostate cancer, PSA slope, PSA velocity*

---

**PAROLE CHIAVE:** *PSA, Tumore della prostata, PSA velocity, PSA slope*

## Introduzione

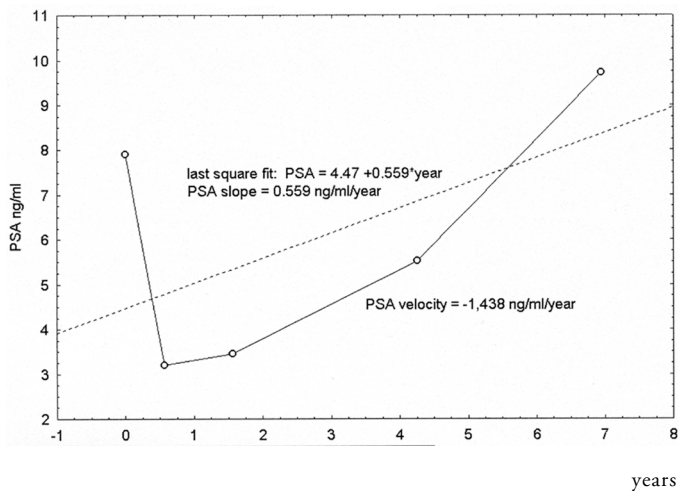
L'utilizzo del PSA nella diagnostica del tumore della prostata è caratterizzato da una relativamente bassa specificità, che comporta un elevato numero di falsi positivi con un conseguente elevato costo in termini di biopsie non necessarie (1).

Allo scopo di incrementare questa bassa specificità (2-4) sono stati utilizzati numerosi metodi derivati dal PSA come ad esempio il PSA velocity, la densità del

PSA, la densità della zona di Transizione, il PSA riferito all'età, la percentuale di PSA libero, il PSA complessato (5) e le reti neurali (6).

Carter definì il metodo per calcolare il PSA velocity (7). Malgrado l'iniziale entusiasmo per il Psa velocity, i brillanti risultati suggeriti dai primi lavori non risultarono riproducibili (2, 8).

D'Amico ha analizzato i valori del PSA effettuati un anno prima della diagnosi di tumore prostatico con la regressione lineare ed ha riscontrato che correla con il

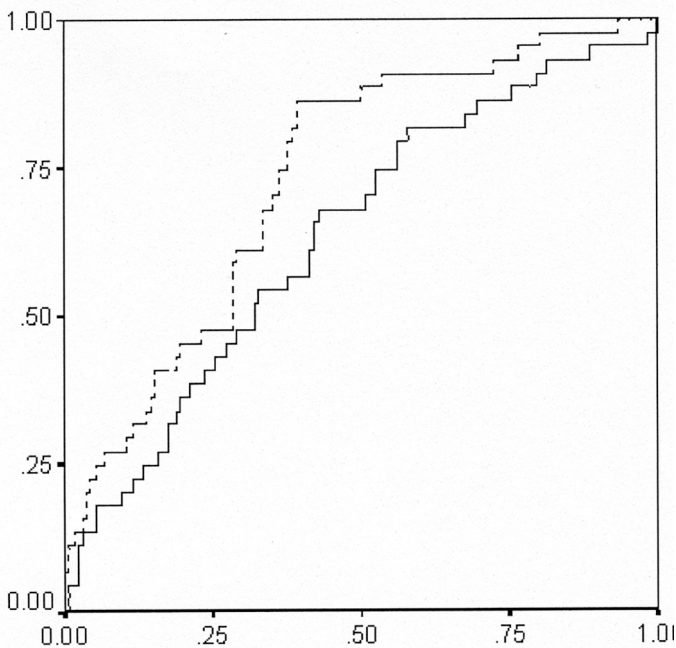


**Fig. 1** - Un esempio di calcolo del PSA slope e del PSA velocity. I cerchietti sono i valori di PSA la linea tratteggiata è la retta dei minimi quadrati ( $PSA = 4.47 + 0.559 \cdot t$ ), la pendenza di tale retta è il PSA slope (0.559 ng/mL/anno).

La linea spezzata indica il PSA velocity = -1.438 ng/mL/anno. Patient G.C. 66 anni, tumore della prostata T1cN0M0G6(3+3).

rischio di morte per tumore prostatico (9).

Il PSA slope calcolato con la regressione lineare esprime le variazioni di PSA per anno. Il PSA slope ed il PSA velocity sono misurati con la stessa unità di misura, ma il metodo di calcolo è completamente differente. Nessun precedente studio ha analizzato le possibilità



**Fig. 2** - Curve ROC del PSA slope edel PSA velocity ( $p = 0.037$ ).

diagnostiche del PSA slope. Lo scopo di questo studio è quello di paragonare tra loro differenti metodiche di valutazione della cinetica del PSA come ad esempio il PSA slope ed il PSA velocity.

## Materiali e Metodi

Tra il gennaio 2001 e giugno 2005 tutti i pazienti sottoposti presso il nostro istituto a biopsia prostatica ecoguidata transrettale con almeno 6 prelievi e nei quali fossero disponibili almeno 3 dosaggi di PSA eseguiti presso il laboratorio centralizzato del nostro ospedale nell'arco di almeno 18 mesi, sono entrati in questo studio retrospettivo. I pazienti che hanno rifiutato di sottoporsi agli accertamenti urologici proposti sono stati esclusi dallo studio così come abbiamo escluso i pazienti in terapia con inibitori della 5 alfa reduttasi o quelli affetti da prostatite acuta.

Tutti i pazienti erano stati programmati per la biopsia transrettale per alterazioni riscontrate alla esplorazione rettale o per alterati valori di PSA. 312 uomini sono stati inclusi in questo studio.

Il dosaggio del PSA e del PSA libero è stato effettuato utilizzando la metodica della chemiluminescenza (Immulite, Diagnostic Products Corp. Los Angeles CA, USA), seguendo le indicazioni del produttore. Il dosaggio è stato condotto con un analizzatore automatico con valori soglia di 0.02 e 0.03 microG/l per il PSA ed il PSA libero rispettivamente. Abbiamo incluso anche dosaggi effettuati precedentemente al 2001 purché sempre eseguiti nel nostro laboratorio centralizzato con il metodo Immulite.

Il PSA slope è stato calcolato per ogni paziente come la pendenza della retta di regressione del PSA *versus* il tempo. In particolare per ogni paziente abbiamo calcolato la retta di regressione  $y = a + bx$ , dove  $y$  indica il PSA,  $a$  l'intercetta ed il coefficiente  $b$  è il PSA slope che indica l'aumento del PSA in 1 anno.

Il PSA velocity è stato calcolato seguendo le indicazioni di Khan e Carter, per esempio con 3 valori di PSA l'equazione è:  $0.5 \{ [(PSA2 - PSA1) / (\text{tempo in anni})] + [(PSA3 - PSA2) / (\text{tempo in anni})] \}$ , dove il PSA 1 è il primo PSA, PSA2 è il secondo e PSA 3 è il terzo. Solo i PSA con un intervallo di tempo di almeno 6 mesi dal precedente sono stati presi in considerazione per il calcolo del PSA velocity.

Le differenze tra i gruppi sono state valutate con il Mann-Wintney U test (Statistica ver. 6). Le curve ROC sono state ottenute valutando la sensibilità *versus* 1-specificità (MedCalc 7.0).

Le aree sotto le curve ROC sono state paragonate secondo le indicazioni di Hanley e McNeil (12-13).

## Risultati

IL PSA mediano prima della biopsia è risultato di 7.1 (range 0.74-47.2 microg/L). Il PSA mediano è risultato 6,8 nei controlli e 8,01 nei soggetti affetti da tumore della prostata. Nella Tabella I sono riportati i dati relativi ai 312 uomini di tale studio.

L'età mediana è risultata di 66 anni (range 45-86), 67 pazienti sono risultati affetti da carcinoma prostatico, 245 sono stati considerati controlli. Il PSA slope è risultato maggiore nei pazienti con tumore della prostata rispetto ai controlli (Mann Whitney U test  $p < 0.001$ ). Alla ROC analisi il PSA slope ha evidenziato risultati migliori del PSA velocity (AUC 0.743 per il PSA slope; AUC 0.663 per il PSA velocity;  $p = 0.037$ ).

## Discussione

IL PSA slope è risultato significativamente più elevato nei soggetti affetti da tumore della prostata rispetto ai controlli. In questo studio il PSA slope è stato in grado di discriminare meglio i pazienti con tumore della prostata rispetto al PSA velocity. Attualmente tutte le procedure diagnostiche utilizzate per il tumore della

prostata sono caratterizzate da un elevato numero di risultati falsi positivi e falsi negativi (3, 9, 14).

Per incrementare la specificità del PSA sono stati utilizzati numerosi derivati come la percentuale di PSA libero (15), il PSA density (5), la densità della zona di transizione (16).

Un altro metodo per incrementare la specificità è stato il PSA velocity, cioè l'incremento di PSA nel tempo, sicuramente tale concetto ha un senso logico (1). Una persona che sviluppa un tumore della prostata può raggiungere valori di PSA sempre più elevati e sicuramente questo incremento è differente rispetto ad una persona che non sviluppa tumore della prostata (1). Questo concetto fu dapprima riportato da Carter (17) studiando una serie di soggetti il cui siero era stato congelato in previsione di uno studio sull'invecchiamento. Sulla base di tale studio fu dimostrato che un incremento maggiore di 0.75 ng/mL/anno aiutasse nella diagnosi di tumore prostatico. Il gruppo di Seattle non fu in grado di confermare i risultati di Carter (18, 19). Similmente, Catalona utilizzando intervalli di tempo minore, non fu in grado di supportare i risultati di Carter (20). In una successiva analisi Carter et al riferirono che il PSA velocity era utile solo quando almeno 3 misurazioni di PSA erano state fatte in un arco di tempo di al-

**TABELLA I** - DATI DESCRITTIVI DEI 312 UOMINI INCLUSI IN QUESTO STUDIO. NELL'ULTIMA COLONNA È RIPORTATA IL VALORE P DELLE DIFFERENZE TRA CONTROLLI E PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA (MANN WITNEY U TEST),  $P < 0.05$

	Tutti		Tumore della prostata		Controlli		P
	N°	Median (range)	N°	Median (range)	N°	Median (range)	
età (anni)	312	66.3 (45.2-86.8)	67	66.6 (50.1-82.4)	245	66.2 (45.2-86.8)	0.83
PSA (ng/mL)	312	7.17 (0.74-47.2)	67	8.01 (3.2-47.2)	245	6.86 (0.74-35.2)	0.035*
Percentuale di PSA libero (%)	266	16.6 (4.05-41.8)	58	11.9 (4.17-35.76)	208	18.3 (4.05-41.8)	
Intervallo tra il primo e l'ultimo PSA (giorni)	312	959 (547-3723)	67	804 (547-3723)	245	982 (547-3476)	0.40
Numero di dosaggi di PSA per paziente	312	5 (3-28)	67	5 (3-12)	245	5 (3-28)	0.29
PSA velocity (ng/mL/anno)	299	0.27 (-12.84-15.31)	59	0.73 (-12.84-15.29)	240	0.09 (-8.5-15.3)	0.0001*
PSA slope (ng/mL/anni)	312	0.403 (-8.7-18.07)	67	0.87 (-0.53-18.07)	245	0.20 (-8.7-6.67)	0.00000002*
PSA intercetta	312	6.12 (-294.2-169.67)	67	5.56 (-58.3-19.05)	245	6.2 (-294-169)	0.12
Prostate volume (cm <sup>3</sup> )	225	50 (10-151)	47	40 (10-130)	178	52.9 (22-151)	0.0000013*
PSA density	225	0.153 (0.021-1.01)	47	0.236 (0.062-1.01)	178	0.14 (0.02-0.70)	0.0000017*
Transition zone volume (cm <sup>3</sup> )	143	32.3 (4-110)	34	15.6 (7.4-60)	109	35.2 (4-110)	0.0000010*
PSA transition zone density	143	0.265 (0.037-1.3)	34	0.481 (0.076-1.3)	109	0.23 (0.037-1.3)	0.000054*

meno 2 anni con un intervallo tra i prelievi di almeno 6 mesi. Questi risultati furono supportati solo sulla base dei dati di casi con PSA velocity maggiore di 0.75 ng/mL (11).

Ci sono inoltre alcune considerazioni sul PSA velocity innanzitutto per ragioni matematiche. Il PSA velocity calcolato con tre misurazioni (calcolato secondo le indicazioni Khan e Carter) è contestabile, infatti è una media di 2 o più medie. Inoltre nella nostra casistica in ben 13 casi non è stato possibile calcolare il PSA velocity a causa del fatto che uno degli intervalli tra i dosaggi di PSA era troppo breve (minore di 6 mesi), mentre il PSA slope è stato calcolato in tutti i soggetti senza problemi. D'Amico ha valutato il PSA velocity un anno prima della diagnosi di tumore della prostata in 1095 pazienti che poi sono stati sottoposti a prostatectomia radicale (9). D'Amico ha utilizzato come metodo di calcolo la regressione lineare per cui il PSA velocity da lui calcolato può essere considerato come PSA slope. Raaijmakers et al hanno riportato che la dinamica del PSA è di utilità ridotta, ma il limite di questo studio è che sono stati valutati solo 2 misurazioni di PSA per ogni caso (21). In questo lavoro il termine PSA slope non è appropriato in quanto indica solo il reciproco del valore del PSA doubling time (21).

Nel nostro studio, noi abbiamo valutato per ogni paziente sia il PSA velocity che il PSA slope, i migliori risultati sono stati per il PSA slope, il PSA slope può essere facilmente calcolato come la pendenza della retta di regressione del PSA sul tempo, noi consigliamo per un più agevole computo di utilizzare un comune foglio di calcolo elettronico (22). Oggi molti pazienti si presentano ad una visita urologica con molti valori di Psa a volte accuratamente annotati nel corso degli anni precedenti e si aspettano che l'urologo elabori tali dati per poi formulare una risposta definitiva, in questi casi la risposta può essere ottenuta solo utilizzando il PSA slope.

Il limite del calcolo del PSA slope è che sono necessari almeno 3 valori di PSA provenienti dallo stesso laboratorio di analisi e dosati con la stessa metodica.

In presenza di solo 2 valori di PSA è meglio utilizzare il calcolo del PSA velocity con il metodo aritmetico "semplice".

## Conclusioni

Il PSA slope calcolato con 3 o più valori di PSA permette una valutazione ottimale delle variazioni di PSA nel tempo. Il PSA slope permette una migliore discriminazione dei pazienti affetti da carcinoma prostatico dai controlli rispetto all'utilizzo del PSA velocity.

## Riassunto

Lo scopo del nostro studio è quello di confrontare differenti possibilità di valutazione di serie di PSA come il PSA velocity ed il PSA slope

Tale studio retrospettivo è stato condotto su 312 pazienti nei quali fossero disponibili almeno 3 dosaggi di PSA eseguiti presso il laboratorio centralizzato del nostro ospedale nell'arco di almeno 18 mesi. I pazienti che hanno rifiutato di sottoporsi agli accertamenti urologici proposti sono stati esclusi dallo studio così come abbiamo escluso i pazienti in terapia con inibitori della 5 alfa reduttasi. Il PSA slope è stato calcolato per ogni paziente come la pendenza della retta di regressione del PSA versus il tempo.

L'età mediana è risultata di 66 anni (range 45-86), 67 pazienti sono risultati affetti da carcinoma prostatico, 245 sono stati considerati controlli. Il PSA slope è risultato maggiore nei pazienti con tumore della prostata rispetto ai controlli (Mann Wintney U test  $p < 0.001$ ). Alla ROC analisi il PSA slope ha evidenziato risultati migliori del PSA velocity (AUC 0.743 per il PSA slope; AUC 0.663 per il PSA velocity;  $p = 0.037$ ).

Il PSA slope calcolato con 3 o più valori di PSA permette una valutazione ottimale delle variazioni di PSA nel tempo; inoltre permette una migliore discriminazione dei pazienti affetti da carcinoma prostatico dai controlli rispetto al PSA velocity.

Indirizzo degli Autori:  
Luigi Benecchi, M.D.  
Divisione di Urologia,  
Ospedale di Fidenza, Parma  
*benecchi.luigi@libero.it*

## Bibliografia

1. Kirby S.R, Christmas T.J. and Brawer M.K.: Prostate Cancer (second edition). Mosby 2001
2. Young J (Ed): Cancer incidence in five continents. Lyon,

France, International Agency for Research on Cancer, vol VII 1997.

3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL; Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 324: 1156-1161, 1991.
4. Woolf SH: screening for prostate cancer with prostate-specific

- antigen. An examination of evidence. *N Engl J Med* 1333: 1401-1405 1995.
5. Karazanashvili G., Abrahamsson P.A.: Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. *J Urol* 169, 445-457, 2003.
  6. Benecchi L, Pieri A.M.: Utilizzo pratico di una semplice rete neurale nella diagnosi dell'adenocarcinoma prostatico. *Urologia* 72(1) 78-84, 2005.
  7. Carter HB, Pearson Jd, Metter EJ, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 267: 2215-20, 1992.
  8. Roobol M.J, kranse R., De Koning H.J., Schroder F.H.: Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigens levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (Rotterdam). *Urology* 63(2), 2003.
  9. D'Amico A.V, Ming-Hui Chen, Roehl K.A., Catalona W.J.: Preoperative PSA velocity and the risk of Death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Eng J Med* 351:125-35 2004.
  10. Khan M.A., Carter H.B., Epstein J.I., Miller M.C., Landis P, Walsh P.W., Partin A.W., Veltri R.W.: Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J.Urol* 170:2274-78 2003.
  11. Carter H.B., Pearson J.D., Waclawiw Z., Metter E.J., Chan D.W., Guess H.A., Walsh P.C.: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 45: 591-96 1995.
  12. Hanley J.A. and McNeil B.J.: A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 148: 839, 1983.
  13. Hanley J.A. and McNeil B.J.: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143: 29, 1982.
  14. Catalona WL Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening *JAMA* 1993; 270:948-54.
  15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151:1283-90.
  16. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, Fink K, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Colleselli K, Holtl L, Bartsch G: Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 48: 62-6 1996.
  17. Carter H, Morell CH, Pearso JD, et al: Estimation of prostatic growth using serial PSA measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;160:77-82.
  18. Brawer M., Beatie J., Wener M., Vessella R., Preston S., Lange P.: Screening for prostatic carcinoma with PSA: results of the second year. *J Urol* 150(1):106-109 1993.
  19. Porter J.R., Hayward R., Brawer M.K.: The significance of short term PSA change in men undergoing ultrasound guided prostate biopsy. *J.Urol* 164:293A 1994;
  20. Smith D.S., Catalona W.J.: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol.* 1994 Oct;152(4):1168-9.
  21. Raaijmakers R., Wildhagen M.F., Ito K., Paez A., de Vries S.H., Roobol M., Schroder F.H.: Prostate Specific Antigen in the European randomized study of screening for prostate cancer, Section Rotterdam. *Urology* 63 (2) 2004.
  22. Takamiya R., Weinberg V., Young D., Sandler H., McLaughlin P, Roach M.: A zero PSA slope in posttreatment prostate-specific antigen supports cure of patients with long-term follow-up after external beam radiotherapy for localized prostate cancer . *Int J Radiation Oncology Biol Phys* Vol 56 num 4, 1073-78 2003.
  23. Komatsu K., Wehner N., Prestigiacomo A.F.: Physiologic (intra-individual) variation of serum prostate-specific antigen in 814 men from a screening population. *Urology* 47:343-346, 1996.