AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI PARMA

PERCORSO PDTA
TUMORE DELLA PROSTATA

NUOVI BIOMARCATORI

Dott.ssa Rosalia Aloe

Responsabile

Struttura Semplice Dipartimentale Biochimica ad Elevata Automazione

Valutazione dello stato della prostata

PSA + fPSA

Esplorazione rettale (presenza di eventuali noduli)

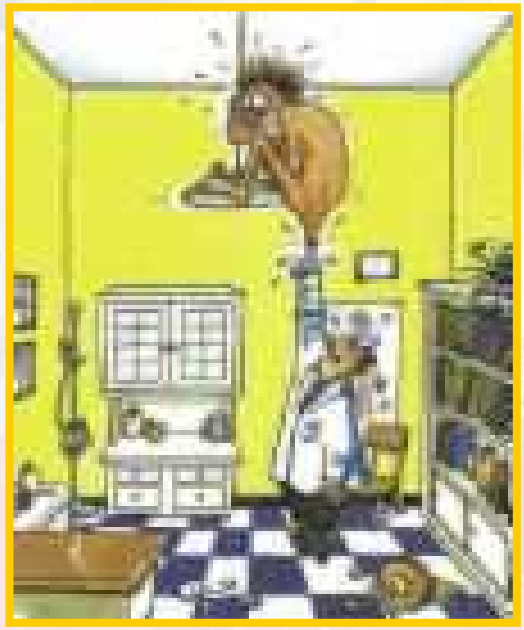
Storia clinica, familiarità.

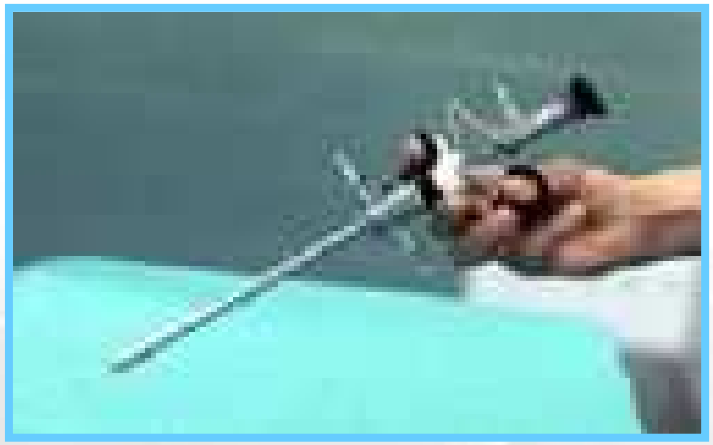
→ se sorge il sospetto di tumore →

L'unico esame in grado di identificare con certezza la presenza di cellule tumorali è la **biopsia della prostata su guida ecografica** :

Perché “ci piace” il PSA?

Perché evita in prima battuta alcuni trattamenti “noiosi” per il paziente e costosi per la società.





La storia del PSA

1971-1979

Isolata e purificata la molecola

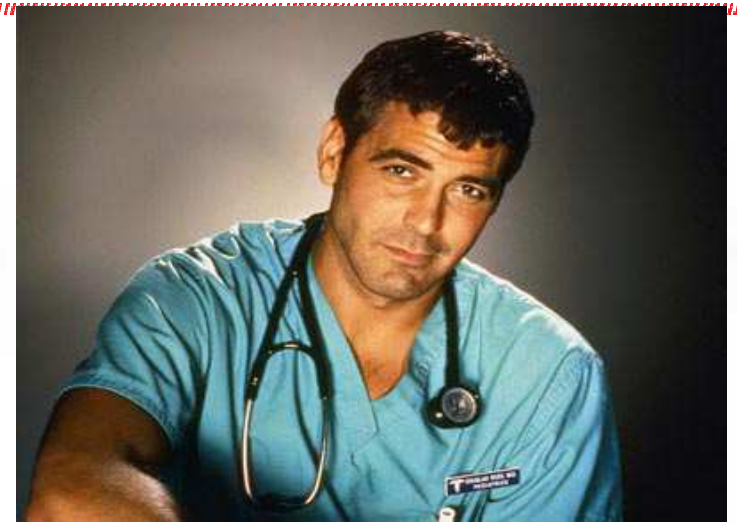
1984 -1986

Standardizzazione Hybritech e approvazione FDA

1994 -1999

Validazione cut-off a 4ng/ml

PSA



Dalla fine degli anni 1980, la maggior parte degli uomini di età superiore ai 50 anni hanno dosato un antigene prostatico specifico (PSA)

Circa il 95% degli urologi maschi e il 78% dei MMG > 50 anni riferiscono di aver eseguito un PSA

Ross LE, Berkowitz Z, Ekwueme DU. Use of the prostate specific antigen test among U.S. men: findings from the 2005 National Health Interview Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:636-44

PSA

I campioni di sangue per la determinazione del PSA devono essere prelevati prima delle **manipolazioni prostatiche**, quali:

esplorazione rettale (DRE),

massaggio prostatico,

ecografia transrettale (TRUS)

biopsia prostatica,

perche' **possono provocare un aumento temporaneo dei valori di PSA**, per cui in questi casi si consiglia un periodo di **pausa di almeno sei settimane** prima di ripetere il prelievo per la misurazione del PSA.

Molti soggetti con livello di PSA alto non hanno un PCa perchè il livello di PSA sierico si alza anche per patologie prostatiche benigne:

iperplasia prostatica benigna (BPH,)

prostatite (infiammazione della prostata)

Anche Soggetti con un livello di PSA nella norma possono avere un Pca

PSA libero e rapporto libero/totale

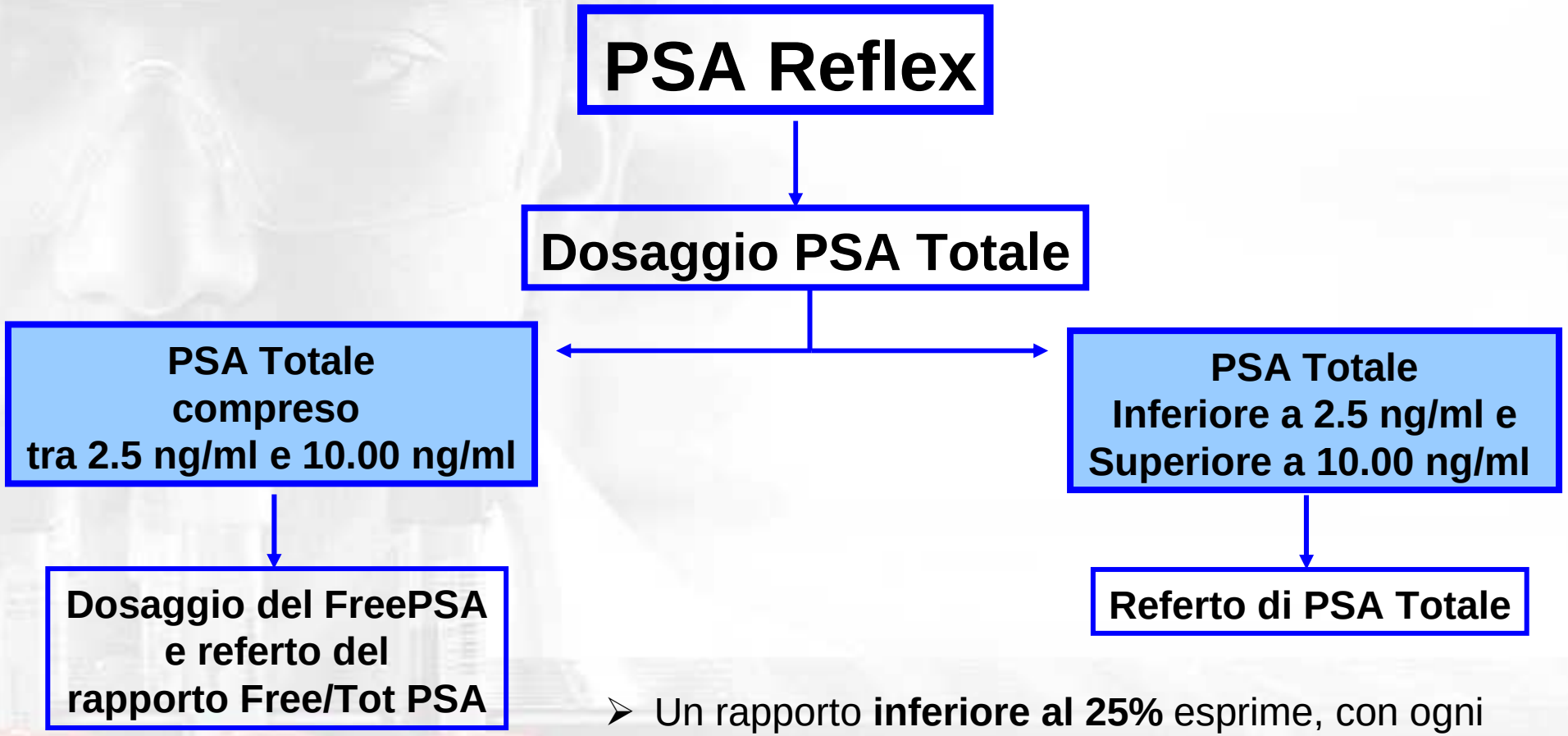
Il tradizionale cut-off di 4 ng/mL in molte realta' nazionali e internazionali è integrato dalla determinazione del **rapporto libero/totale,** che viene effettuato per valori di PSA totale compresi tra 2,5 ng/mL e 10 ng/mL.

PSA Reflex

La determinazione del PSA libero non deve essere richiesta in modalita' isolata in quanto **priva di significato clinico**.

L'introduzione del rapporto ha migliorato l'identificazione del PCa in uomini con un valore di PSA totale compreso tra 2.5 e 10 ng/mL

PSA Reflex

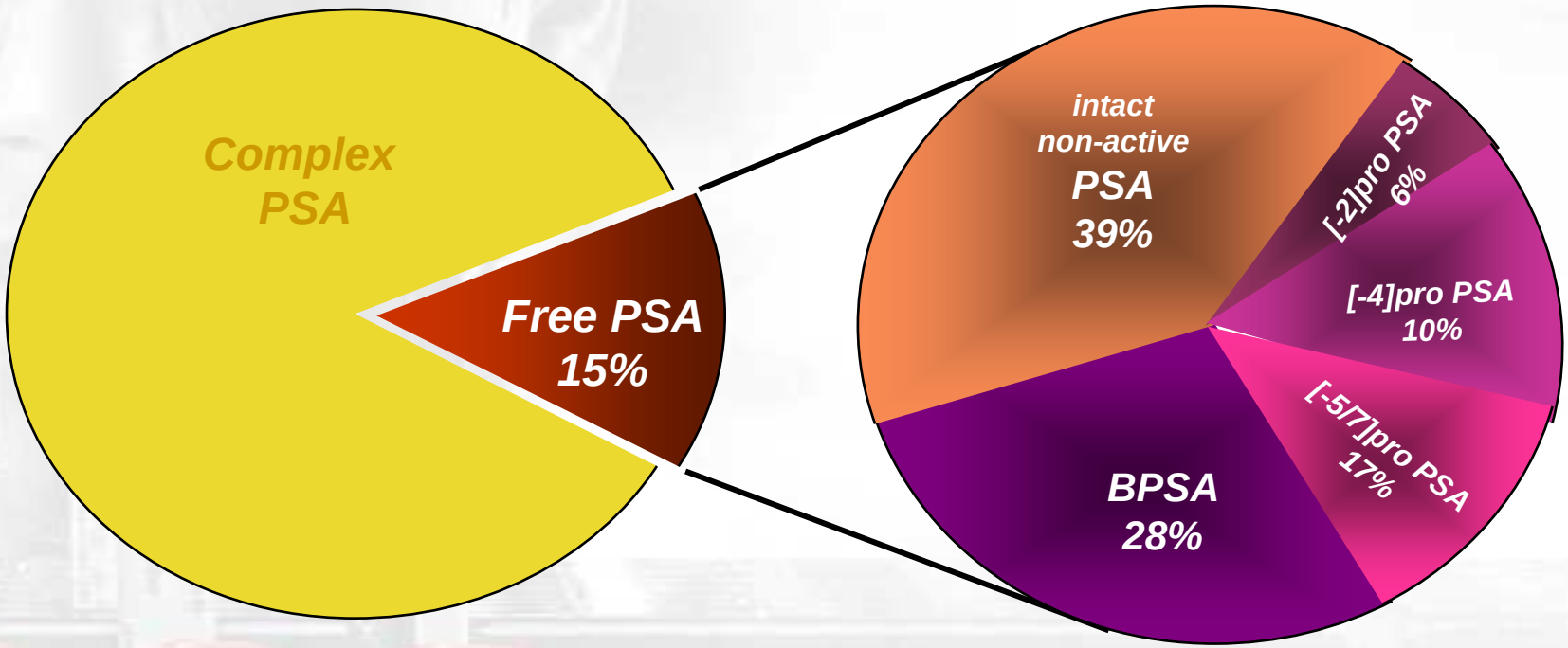


- Un rapporto **inferiore al 25%** esprime, con ogni probabilità, una patologia maligna
- Un rapporto **superiore al 25%** è associato, quasi sempre, ad una patologia benigna della prostata.

Oltre il PSA: [-2]proPSA

Le isoforme del FreePSA

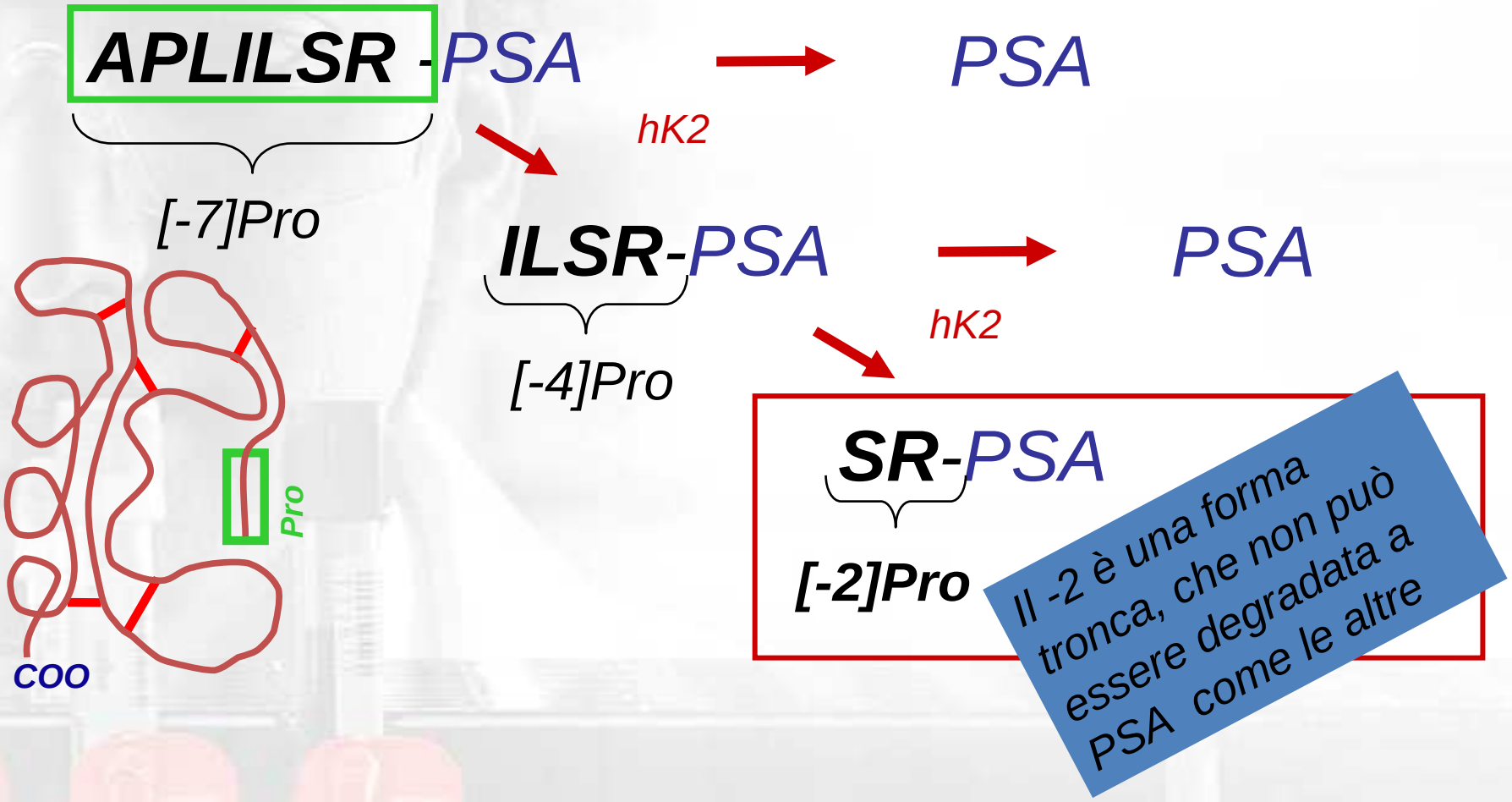
% isoforme di FreePSA nel siero di pazienti con cancro per valori di TPSA compresi tra 4 e 10 ng/mL



Quale isoforma di FPSA offre il maggior valore diagnostico per i differenti stati della malattia?

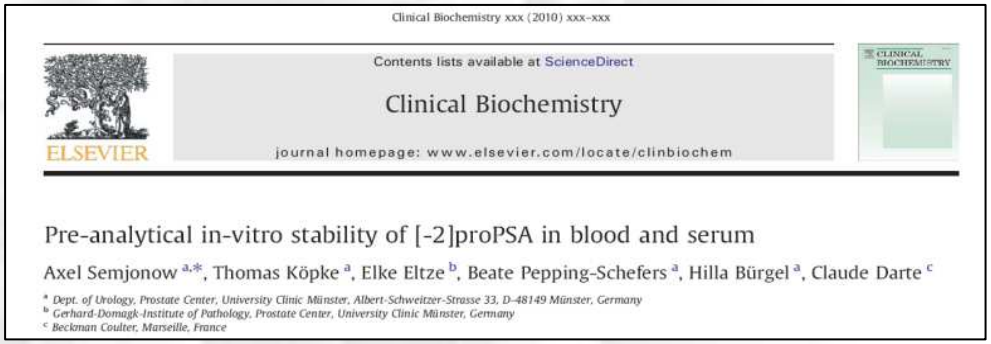
Mikolajczyk et al; Meeting of the Keio Medical Society, Tokyo, 2002

Perchè il (-2)proPSA?



Con un semplice prelievo di sangue

Lo stesso prelievo utilizzato per il dosaggio di PSA totale e free PSA



Clinical Biochemistry xxx (2010) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinbiochem

Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum

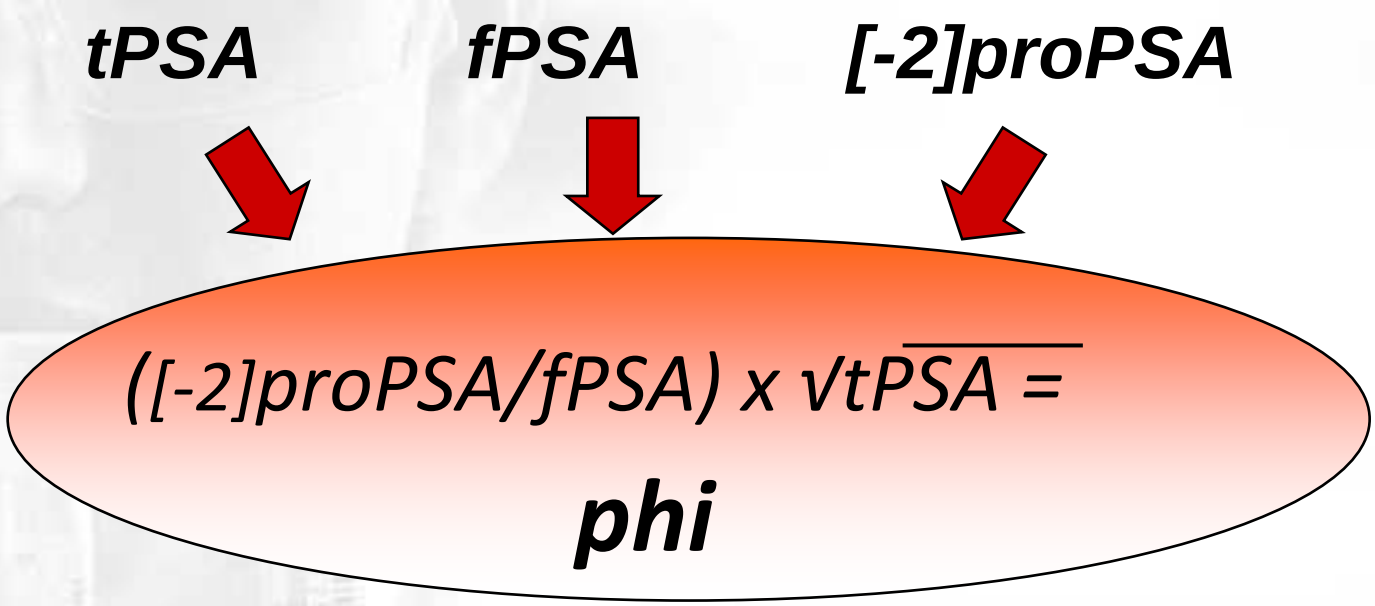
Axel Semjonow [a,*], Thomas Köpke [a], Elke Eltze [b], Beate Pepping-Schefers [a], Hilla Bürgel [a], Claude Darte [c]

[a] Dept. of Urology, Prostate Center, University Clinic Münster, Albert-Schweitzer-Strasse 33, D-48149 Münster, Germany
[b] Gerhard-Domagk-Institute of Pathology, Prostate Center, University Clinic Münster, Germany
[c] Beckman Coulter, Marseille, France

Stabilità nota
e studiata

Dal [-2]proPSA al *phi*

phi(Indice di salute prostatica)

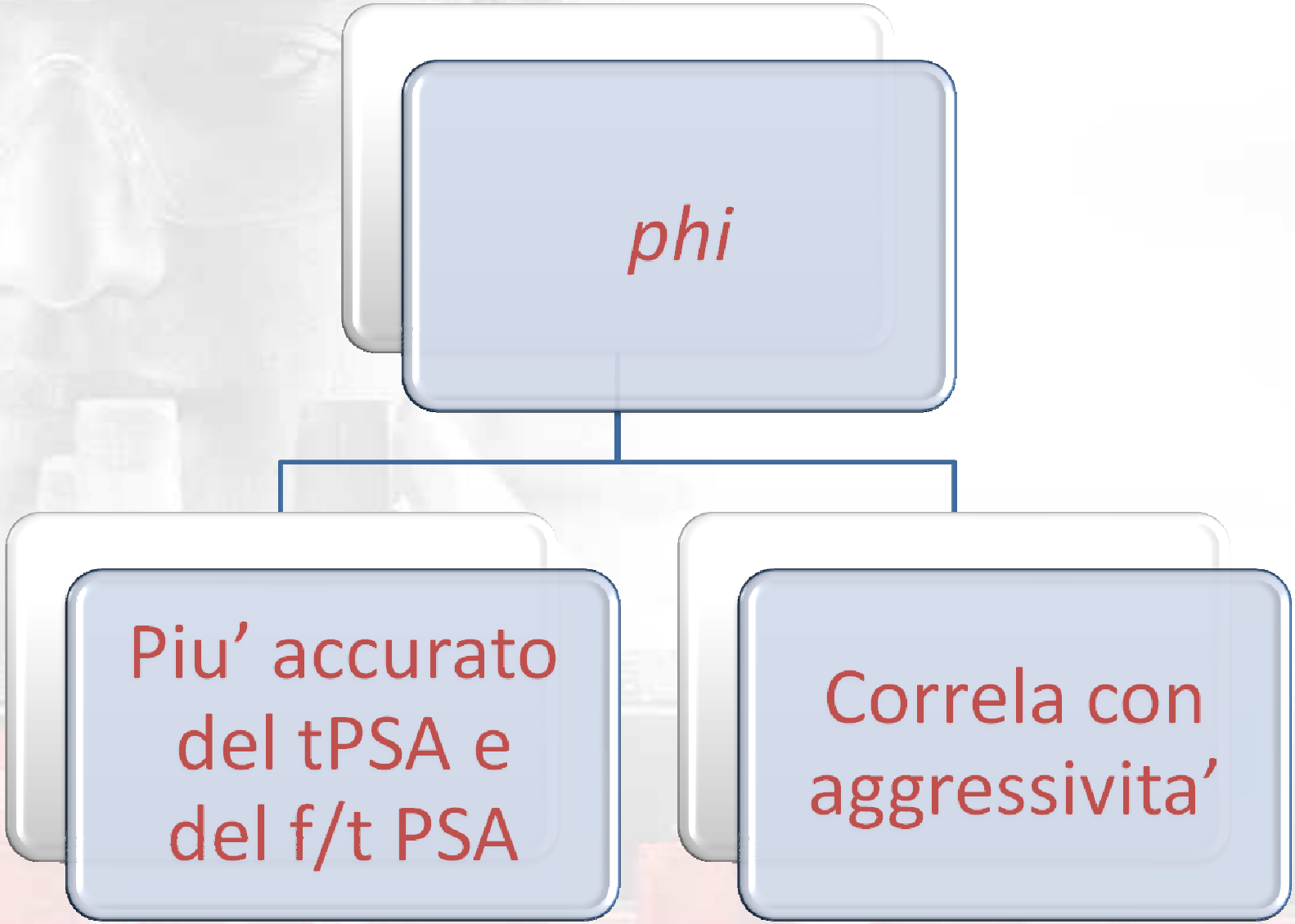


Qual è l'applicazione del phi?

1. *>50 anni*
2. *2ng/ml< tPSA <10ng/ml*
3. *DRE non sospetta*

phi!

Perché il phi?


phi
Piu’ accurato del tPSA e del f/t PSA
Correla con aggressivita’

Platinum Priority – Prostate Cancer
Editorial on pp. x–y of this issue

Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA Significantly Improves the Prediction of Prostate Cancer at Initial Extended Prostate Biopsies in Patients with Total PSA Between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a Prospective Study in a Clinical Setting

Giorgio Guazzoni[a], Luciano Nava[a], Massimo Lazzeri[a,], Vincenzo Scattoni[b], Giovanni Lughezzani[a], Carmen Maccagnano[b], Fernanda Dorigatti[c], Ferruccio Ceriotti[c], Marina Pontillo[c], Vittorio Bini[d], Massimo Freschi[e], Francesco Montorsi[b], Patrizio Rigatti[b]*

Primo lavoro del gruppo di Guazzoni 2010

Conferma la superiorità del phi sul PSA totale per la diagnosi primaria

A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range

William J. Catalona,*,† Alan W. Partin,‡ Martin G. Sanda,‡ John T. Wei,§ George G. Klee,‡ Chris H. Bangma, Kevin M. Slawin,‖ Leonard S. Marks, Stacy Loeb, Dennis L. Broyles,‡ Sanghyuk S. Shin,‡ Amabelle B. Cruz,‡ Daniel W. Chan, Lori J. Sokoll, William L. Roberts,¶ Ron H. N. van Schaik and Isaac A. Mizrahi‡

Lavoro multicentrico americano del 2011 su 1372 pazienti

All'aumentare del phi aumenta la probabilità di avere il cancro: con un phi di 50 la probabilità è 1 su 2.

Il phi aumentato è associato a:

un rischio 4,7 volte superiore di PCa

1,61 volte superiore di avere un Gleason >=7

In questo studio il phi non è risultato essere in associazione con età e volume prostatico

Prostate Cancer

Preoperative Prostate-Specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer

Giorgio Guazzoni[a], *Massimo Lazzeri*[a,*], *Luciano Nava*[b], *Giovanni Lughezzani*[a], *Alessandro Larcher*[a], *Vincenzo Scattoni*[c], *GiulioMaria Gadda*[a], *Vittorio Bini*[d], *Andrea Cestari*[a], *Nicolò Maria Buffi*[a], *Massimo Freschi*[e], *Patrizio Rigatti*[c], *Francesco Montorsi*[c]

Secondo lavoro del gruppo di Guazzoni G. 2012

Conferma che il phi correla con il PCa in una popolazione di soggetti prostatectomizzati.

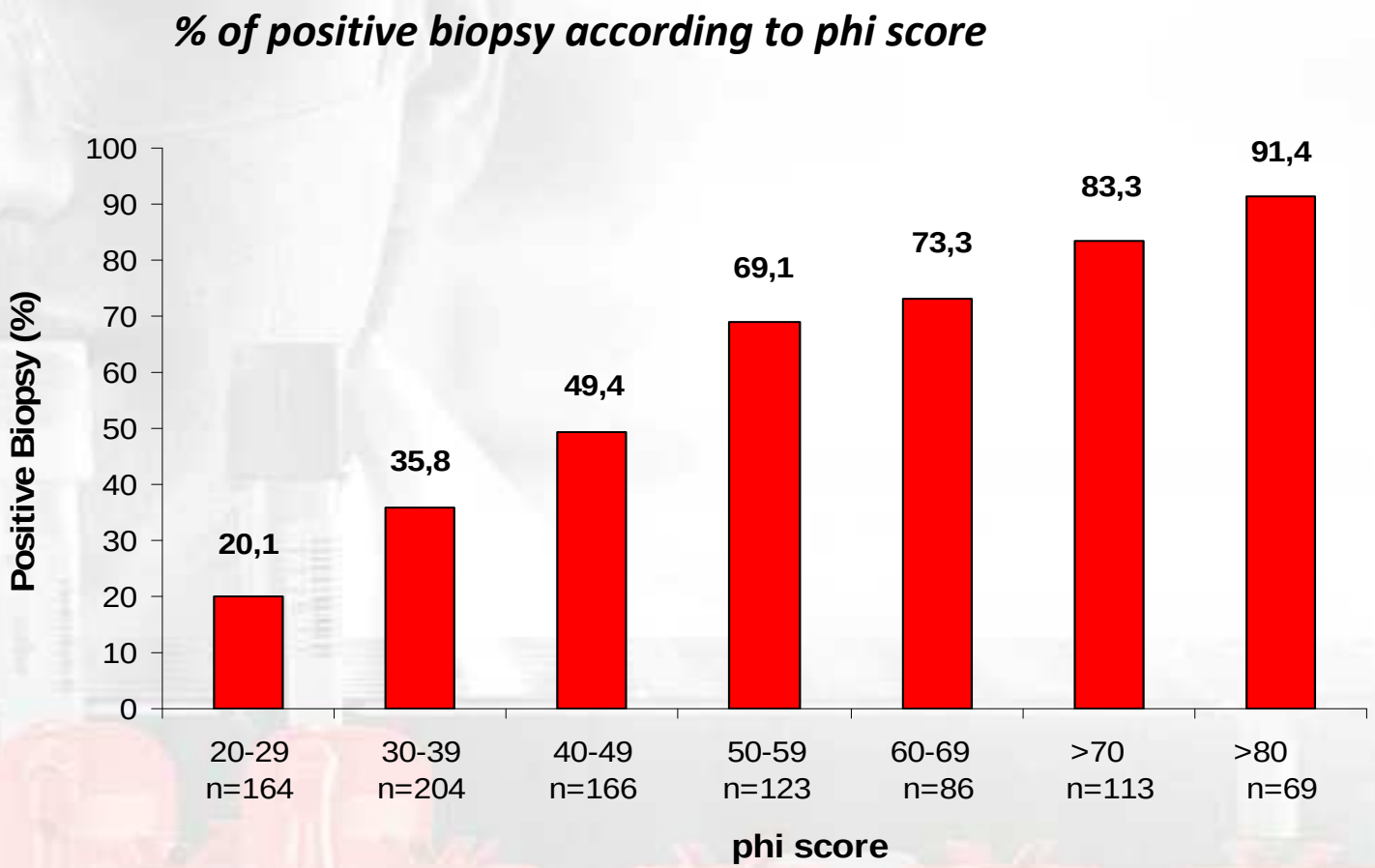
Come si referta il phi?

FAC SIMILE REFERTO *phi* standard Hybritech

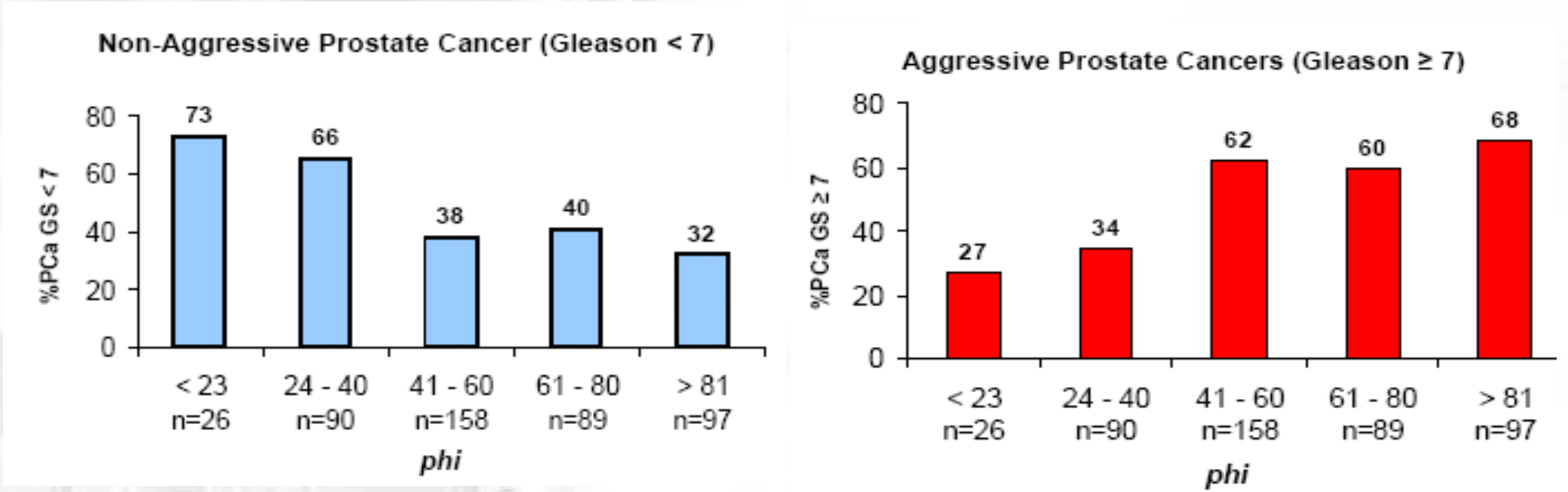
Analisi	Esito	UdM	Range riferimento	Note
PSA Totale	XXX	ng/ml	<4.0	standard Hybritech
PSA libero	XXX	ng/ml		
Rapporto PSA libero/totale	XXX	%	>25%	
[-2]proPSA	XXX	pg/ml		
phi	XXX		0-20,9	rischio basso
			21-39,9	rischio medio
			>40	rischio alto

Il *phi* (Prostate Health Index, indice di salute prostatica) è una combinazione matematica multifattoriale delle concentrazioni di PSA totale, PSA libero, e [-2]proPSA studiata quale ausilio nella valutazione del rischio di cancro alla prostata. I valori del *phi* devono sempre essere interpretati dal proprio medico / specialista.

phi correla con la percentuale di biopsie positive

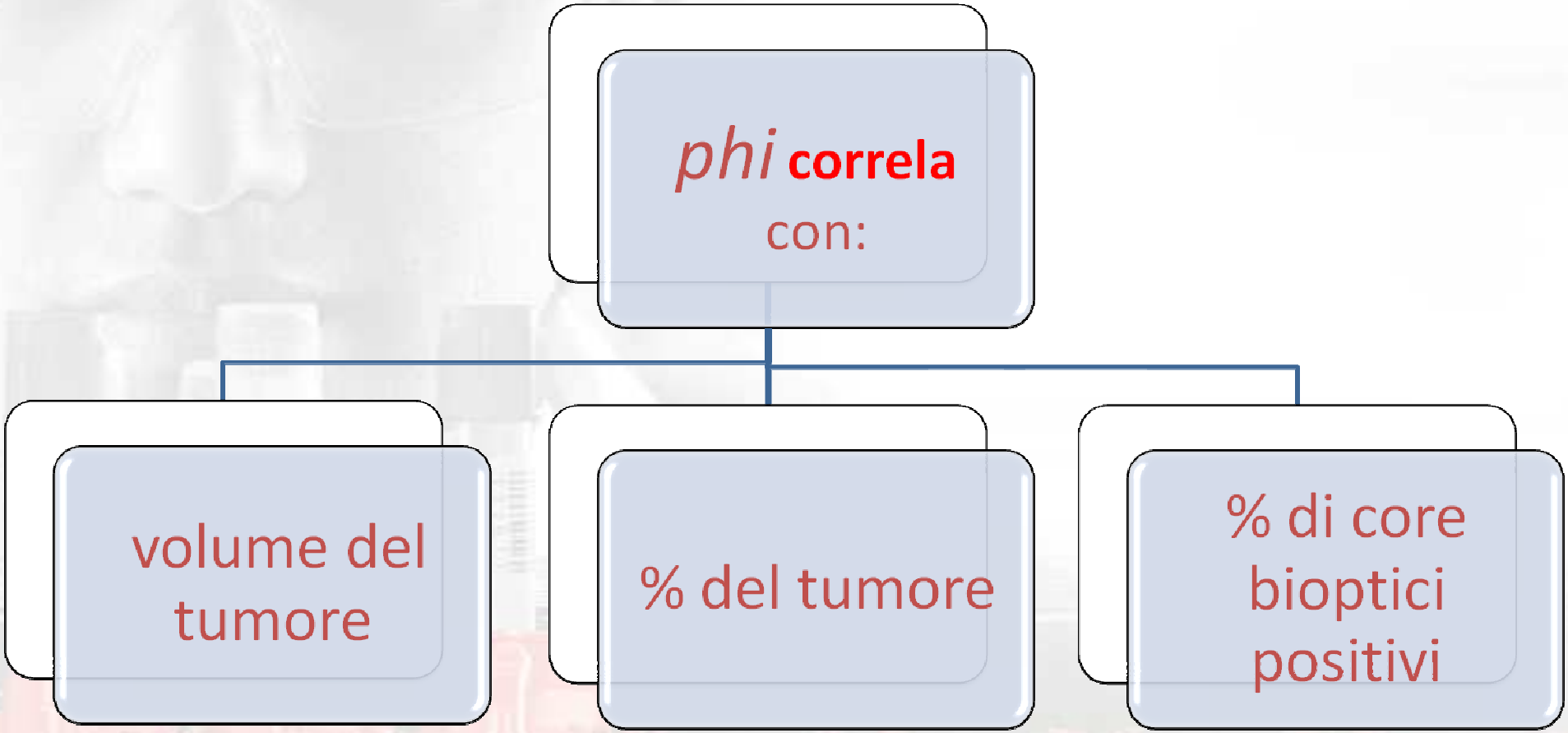


phi rileva cancri prostatici aggressivi

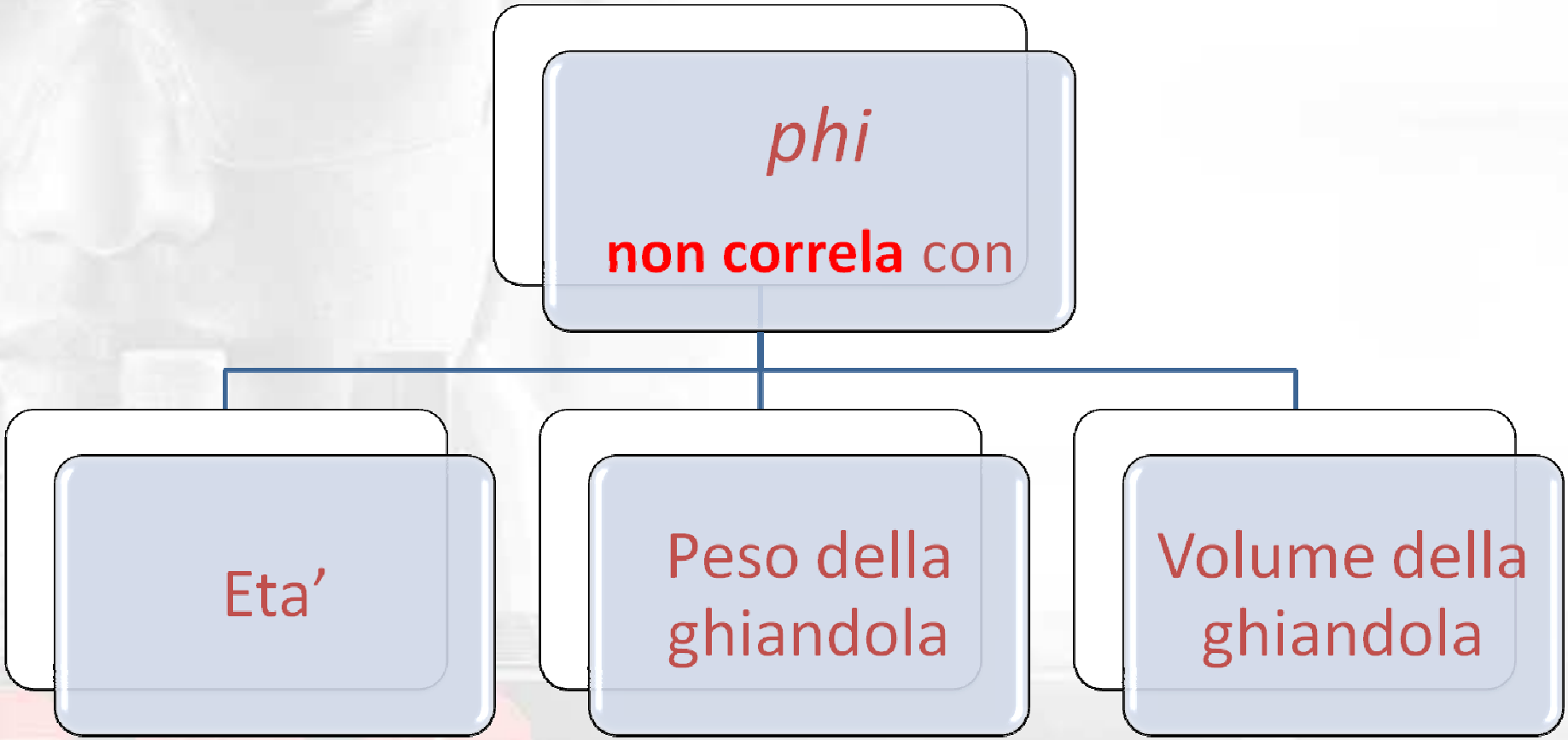


Stephan et al. Eur. Urol. Suppl. 2011;10(2):65

Riassumendo……

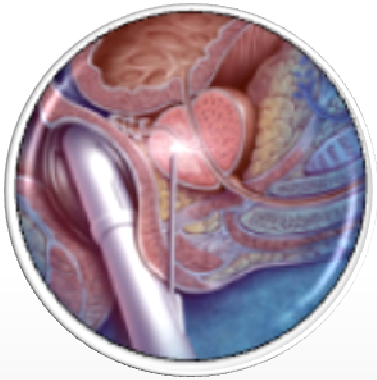


Riassumendo……



Conclusioni

PHI e’ piu accurato del PSA nell’ identificazione precoce del PCa



PHI potrebbe evitare biopsie non necessarie sia iniziali che ripetute

PHI potrebbe indicare la strategia per il trattamento

PHI potrebbe avere un impatto positivo sui costi sanitari

grazie

PCA-3: Quali limiti?

Limiti Pratici:

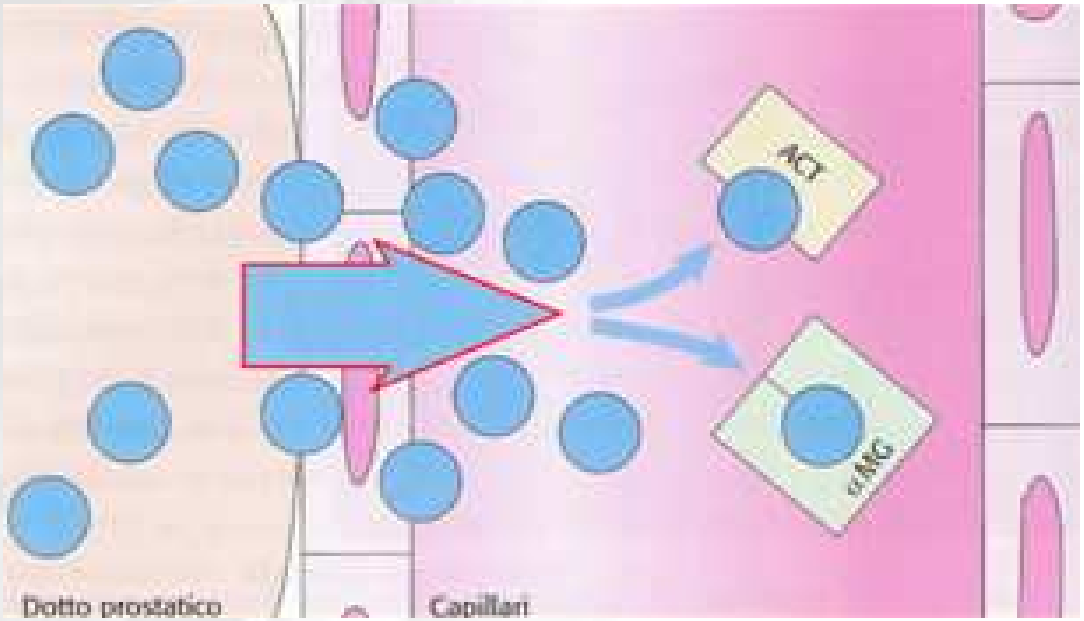
- **Necessita presenza urologo**
- **Dipende dall'operatore (massaggio prostatico)**
- **Metodologia: necessari operatore esperto per l'esecuzione del test (Biologia Molecolare)**
- **Test costoso ed a carico del paziente (in Italia circa 350€)**

PCA-3: Quali limiti?

Limiti di efficacia:

- **Nessun miglior vantaggio, paragonato al PSA, in termini di Sensibilità, specificità, PPV, NPV, accuratezza se utilizzato come primo test di screening**
- **Nessun dato di letteratura evidente nella chiara decisione se utilizzarlo per una diagnosi iniziale o nella re-biopsia.**
- **Non è possibile utilizzarlo nel paziente prostatectomizzato**

PSA: Fisiologia



Il PSA rilasciato nel sangue circola sia libero che legato ad inibitori enzimatici (che ne prevengono l'attività proteolitica) quali:

1. ***l'alfa-1-antichimotripsina***
2. *l'**alfa-2-macroglobulina***

(che avvolge completamente la proteina, ingombrandola stericamente e quindi mascherandone ogni sito di legame).