



## r-21proPSA e phi-PSA

"I più recenti marcatori di rilevazione precoce del tumore della prostata (PCa)"

D. Labe//a

La diagnosi precoce dei tumori maligni della prostata rappresenta uno degli obiettivi più perseguiti dalla comunità scientifica mondiale, questo perché: il carcinoma della prostata è il secondo tipo di neoplasia più diffusa tra gli uomini, seconda solo al tumore del polmone. Il cancro alla prostata (PCa) è in tutto il mondo una delle principali cause di decesso per gli uomini.

La patologia colpisce ogni anno in Italia più di 11.000 uomini con più di 6.000 decessi. Una diagnosi precoce, seguita da intervento chirurgico, radio o chemioterapia può portare alla guarigione. Nella maggior parte dei casi il PCa è asintomatico quindi riuscire a diagnosticarlo nelle fasi iniziali è fondamentale per la cura e la risoluzione della patologia.

A partire dagli anni 90 l'FDA (Food and Drug Administration) statunitense approvò l'uso del dosaggio clinico del PSA (antigene prostatico specifico) come marcatore precoce per la diagnosi del PCa, in seguito è divenuto un marcatore di screening della prostata nei pazienti maschi con età superiore ai 50 anni. Successivamente i dati clinici evidenziarono che tale marcatore da so/o non era in grado di diagnosticare adeguatamente i/ PCa da/ momento che un suo aumento anche considerevole era associato non so/o a//e patologie tumorali ma anche e soprattutto a//e ipertrofie de//a prostata benigne ed a diverse forme di infezioni o infiammazioni (prostatiti) acute o croniche.

In aggiunta la percentuale di tumori negli uomini con un livello di PSA compreso tra 2,5 e 4 ng/mL sottoposti a sistematica biopsia è di circa 20-23% (BabaJan R.T. et d. : J. Of Uro/ogy 2001-165; Cata/ona w.J. a/. : JAMA 1997-277; ). Negli studi di screening sulle popolazioni è stato stimato che circa dei tumori sfuggiti allo screening e con livelli di PSA da 0-4 ng/mL hanno caratteristiche aggressive e sono organo-confinati. La valutazione del rapporto tra la quantità della forma libera di tale proteina (free-PSA) e la totale (PSA) è riuscita, ma solo in parte, a discriminare le alterazioni dovute ad ipertrofia di tipo benigno da quelle correlate a tumore maligno.

bi recente sono stati messi in evidenza e resi disponibili altri due importanti marcatori della malattia prostatica: il pro-PSA ed il rapporto PHI (Prostate Health Index).

Il [-2]proPSA è costituito da un peptide nativo tronco contenente due amino acidi, prodotto dal tessuto prostatico. La forma matura manca del peptide definito proleader, che viene rimosso a livello extracellulare.



Il [-2] proPSA è un precursore del PSA libero, il cui aumento è strettamente associato al tessuto canceroso prostatico; studi clinici hanno evidenziato che la sua concentrazione aumenta nel siero dei pazienti con cancro della prostata (PCa). Il dosaggio del solo [-2] proPSA, se impiegato come unico marcatore, non dà però informazioni migliori del rapporto f/tPSA oggi in uso. Studi clinici hanno però messo in risalto che il dosaggio del [-2]proPSA combinato a quelli di P SA totale e libero in un algoritmo a fornire il Prostate Health Index (phi) calcolato secondo la relazione:

„Phi (p2PSA/fPSA ) \* (tPSA", migliora significativamente sia la specificità clinica relativa del tPSA e del f/tPSA per l'identificazione del PCa, che la sensibilità.

Al 95% di sensibilità clinica, la specificità clinica del Phi per valori di PSA totale compresi tra 2 e 10 ng/mL è del 18.2%, mentre quella del f/tPSA è del 6,6%. Il miglioramento della specificità clinica del Phi nei confronti del f/tPSA rappresenta un sostanziale avanzamento nelle indagini eseguite con l'intento di aiutare a distinguere il PCa dalle condizioni prostatiche benigne in uomini con età uguale o superiore a 50 anni, tPSA tra 2 e 10 ng/mL e riscontro dall'esplorazione digitorettale (DRE) non sospetto per neoplasia.

In letteratura è riportata anche l'associazione dell'incremento del [-2]proPSA e dell'indice Phi con l'aggressività del PCa.

IL dosaggio viene eseguito su siero da prelievo venoso pertanto non richiede alcuna particolare preparazione del paziente, ma (come per PSA totale e libero) occorre eseguire il prelievo di sangue per il dosaggio prima di manipolazioni prostatiche quali DRE, massaggio prostatico, ecografia prostatica transrettale e biopsia prostatica, che hanno dimostrato di causare aumenti transitori di queste molecole. Si consiglia pertanto un intervallo di almeno quattro sei settimane fra le manipolazioni della ghiandola e il prelievo.

$$phi = \frac{p2PSA}{fPSA} * \sqrt{tPSA}$$

#### Bibliografia:

1. Ligand Assay 16 (1) 2011 63
2. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, et al. Identification of precursor forms of prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. Cancer Res 2001 ;61:957-62
3. 2. De Vries SH, Raaijmakers R, Blijenberg BG, et al. Additional use of [-2] precursor prostate-specific antigen and "benign" PSA at diagnosis in screen-detected prostate cancer. Urology 2005;65:
4. 3. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. Cancer Res 2000;60:756-9
5. 4. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific



9. serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001 ;61:6958-63
10. 5. Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksell K, et al. Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. *Urology* 2003;62:
11. 6. Sokoll [J, Wang Y, Feng Z, et al. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008.
12. 7. Access Hybritech p2PSA Instruction for Use, Beckman Coulter Inc, WBA80984B, 2009.
13. 8. Brian V. Le, Christopher R. Griffin, et al. [-2]Proenzyme Prostate Specific Antigen is More Accurate Than Total and Free Prostate Specific Antigen in Differentiating Prostate Cancer From Benign Disease in a Prospective Prostate Cancer Screening study. *J Urol*. 2010;18
14. 9. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:1193-200
15. 10. Semjonow A, Ko"pke T, Eltze E, et al. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum. *Clin Biochem* 2010;47:926-8
16. 11. Catalona VVJ, Partin A W, Sanda MG, et al. 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. *J Urol* 2011;185:1650-1655
17. 12. Isharwal S, Makarop DV, Sokoll LJ, et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program. *Urology*. 2011 28. Mar;77(3):763.e1-6.
18. 13. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. 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. *Eur Urol*. 2011 Aug;60(2):214-22.



**MeriGen**

**Diagnostica Clinica e Biologia Molecolare**

**MeriGen Research srl – Ricerca e Sviluppo Diagnostico**

**Laboratorio “Cesare Pandolfi & C.” sas – Centro Diagnostico Accreditato  
SSN Settori Specialistici A1, A2, A3, A4, A6, R**

**Traversa Michele Pietravalle, 11 – 80131 – Napoli**

**Tel. 0815465026**

**email: [info@merigen.it](mailto:info@merigen.it)**

**sito web: [www.merigen.it](http://www.merigen.it)**