

MARTEDÌ DELL'ORDINE

9 maggio 2017

**RM MULTIPARAMETRICA
UN NUOVO APPROCCIO DIAGNOSTICO
NEL TUMORE DELLA PROSTATA**

**PSA e nuovi marcatori tumorali
nel tumore della prostata**

Luigi Ippolito

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- Esplorazione Digito Rettale
- Dosaggio del PSA
- Tecniche di immagini
- Agobiopsia prostatica



Linee guida

CARCINOMA DELLA PROSTATA

Edizione 2016



Validazione di nuovi marcatori di neoplasia: la posizione ufficiale dell'“European Group on Tumor Markers”

Michael J. Duffy¹, Catharine M. Sturgeon², György Sölétormos³, Vivian Barak⁴, Rafael Molina⁵, Daniel F. Hayes⁶, Eleftherios P. Diamandis⁷, Patrick M.M. Bossuyt⁸

¹Clinical Research Centre, St Vincent's University Hospital e UCD School of Medicine and Medical Science, Conway Institute of Bimolecular and Biomedical Research, University College Dublin, Dublin, Ireland

²Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK

³Department of Clinical Biochemistry, University of Copenhagen North Zealand Hospital, Hillerød, Denmark

⁴Oncology Department, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel

⁵Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁶University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, USA

⁷Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Canada

⁸Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

biochimica clinica, 2017, vol. 41, n. 1

I biomarcatori:

- in soggetti asintomatici → screening di tumori allo stato iniziale
- in pazienti sintomatici → diagnosi differenziale tra malattie benigne e maligne (definire la prognosi e le terapie più appropriate)
- in pazienti trattati con eradicazione del cancro → “follow-up”
→ diagnosi precoce di recidive
- in pazienti in trattamento sistemico → monitoraggio della risposta tumorale

BIOMARCATORI: caratteristiche ideali

- Produzione esclusiva e precoce da parte della cellula tumorale (specificità 100%)
- Non misurabile in soggetti senza tumore (sensibilità 100%)
- Concentrazione correlata allo stadio della malattia
- Variazioni di concentrazione in relazione all'efficacia della terapia e all'andamento della malattia

Parametri utilizzati nella validazione analitica di un biomarcatore misurato con un dosaggio quantitativo.

Parametro	Definizione
Accuratezza	Quanto vicino al valore vero è il risultato misurato
Precisione/imprecisione	Variabilità tra una serie di misure ripetute su uno stesso campione in specifiche condizioni. Dipende dalla ripetibilità e dalla riproducibilità del dosaggio
Ripetibilità	Descrive misure eseguite in condizioni costanti
Riproducibilità	Descrive misure eseguite in condizioni differenti
Selettività analitica	Capacità di un dosaggio di distinguere l'analita di interesse da altre molecole strutturalmente simili
Sensibilità analitica	Capacità di un dosaggio di rilevare piccole quantità di un analita
Limite di rilevabilità	La più piccola quantità di analita che può essere misurata in modo attendibile
Interferenza (crossreazione) ^a	Effetto di una sostanza in un campione che altera il corretto valore di un risultato
Trascinamento	Avviene quando una parte di campione o di reagente è involontariamente trasferita da una reazione di dosaggio a un'altra
Linearità	Abilità di un dosaggio di dare concentrazioni direttamente proporzionali ai livelli dell'analita in base alle diluizioni del campione
Robustezza	Precisione di un dosaggio al variare delle condizioni analitiche, ad es., variazione della temperatura ambientale o delle condizioni di conservazione dei reagenti

^aPuò essere dovuta a molecole similari o ad anticorpi eterofili o umani anti-topo.

Parametri utilizzati nella valutazione della validità clinica di un biomarcatore

Parametro	Definizione
Sensibilità clinica	Percentuale di veri positivi: quanto l'esame è capace di riconoscere individui che hanno la condizione ricercata
Specificità clinica	Percentuale di veri negativi: quanto l'esame è capace di riconoscere individui senza la condizione ricercata
Valore predittivo positivo ^a	Percentuale dei risultati positivi che sono corretti
Valore predittivo negativo ^a	Percentuale dei risultati negativi che sono corretti
Rapporto di probabilità positivo	Quanto è più probabile trovare un risultato positivo in un individuo affetto dalla condizione di interesse rispetto a un individuo senza la condizione ricercata
Rapporto di probabilità negativo	Quanto è più probabile trovare un risultato negativo in un individuo senza la condizione di interesse rispetto a un individuo affetto dalla condizione di interesse
Analisi della curva ROC	Un approccio grafico che mostra l'accuratezza lungo tutto l'intervallo di concentrazioni del marcatore
Area sotto la curva ROC	E' utilizzata per confrontare esami differenti. Un valore di area prossimo a 1 indica un ottimo potere discriminante, mentre un'area di 0,5 non fornisce alcuna informazione diagnostica utile
"Hazard ratio"	Probabilità di un evento (ad es., recidiva, morte) che si verifica nel braccio di trattamento diviso per la probabilità del verificarsi dell'evento nel braccio di controllo, o viceversa
Rischio relativo	Rapporto tra la probabilità di un evento (ad es., recidiva, morte) che si verifica nel gruppo trattato e la probabilità che l'evento si verifichi nel gruppo di controllo

^a*È necessario definire la popolazione alla quale si applicano.*

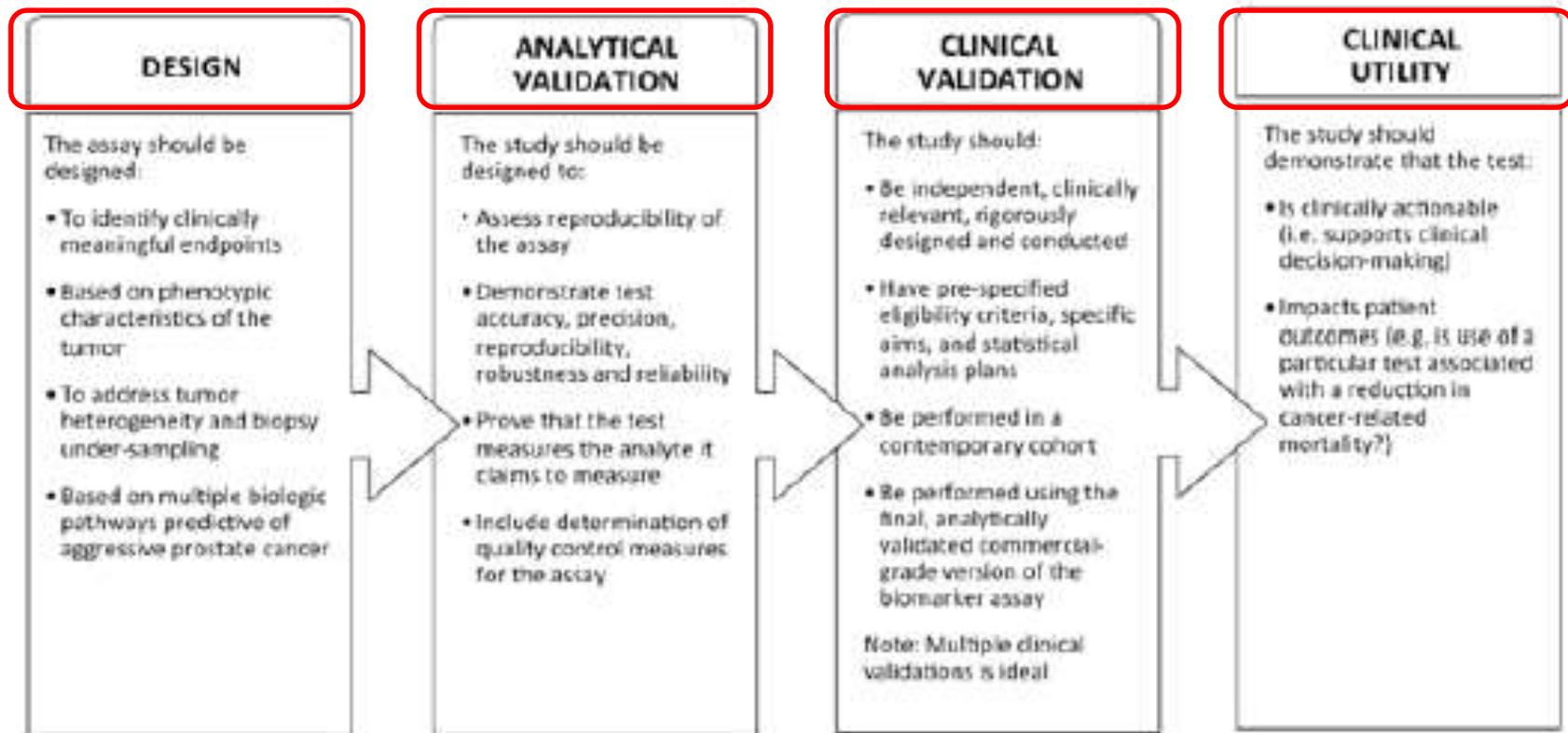


Figure 1: Phases of biomarker assay development and evaluation in prostate cancer [7].

Biomarcatori del carcinoma della prostata: la caccia è sempre aperta

Alberto Dolci¹, Maria Teresa Sandri², Mauro Panteghini^{1,3}

¹Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano

²Unità di Medicina di Laboratorio, IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano

³Dipartimento di Scienze Cliniche 'Luigi Sacco', Università degli Studi, Milano

biochimica clinica, 2011, vol. **35**, n. 5

Diagnostica Neoplasia Prostatica → Laboratorio Clinico → Quale relazione?

PSA: marker non specifico per l'adenocarcinoma prostatico (CP)

Incremento in → condizioni fisiologiche (eiaculazione recente o l'attività fisica intensa)
→ malattie benigne (ipertrofia prostatica, prostatite, infarto prostatico, ritenzione urinaria)

PSA

- ❖ CP → neoplasia maligna più frequente nell'uomo
- ❖ CP → 2° causa di morte nel mondo occidentale

Efficacia diagnostica complessivamente bassa

- Valore predittivo positivo <37%
- PSA < 4 ng/ml → CP nel 15% dei soggetti
- Livello decisionale di PSA per escludere CP → non esiste

Screening tumorale e Diagnosi precoce

Programma di screening (individuale e di popolazione)

Efficace → riduzione della mortalità

Rapporto costi/benefici → confermati da studi prospettici randomizzati.

Biomarcatori → strumenti essenziali per la valutazione:

- comportamento delle malattie
- diversità dei trattamenti
- qualità della vita

.

Dosaggio del PSA: riduzione mortalità per CP

Trial randomizzati

- Studio ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)
- Studio USA → PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial)

ERSPC

Soggetti randomizzati

→ 182.000

→ età 50-70 anni

→ PSA ogni 4 anni

→ biopsia per PSA > 3 ng/ml

Dopo 13 anni di follow-up **mortalità** per CP diminuita del 21%

Elevato rischio di sovradiagnosi e di overtreatment (~ 50%)

USA - PLCO

Soggetti randomizzati

→ 77.000

→ età 55-74 anni

→ PSA 1 volta/anno per 6 anni

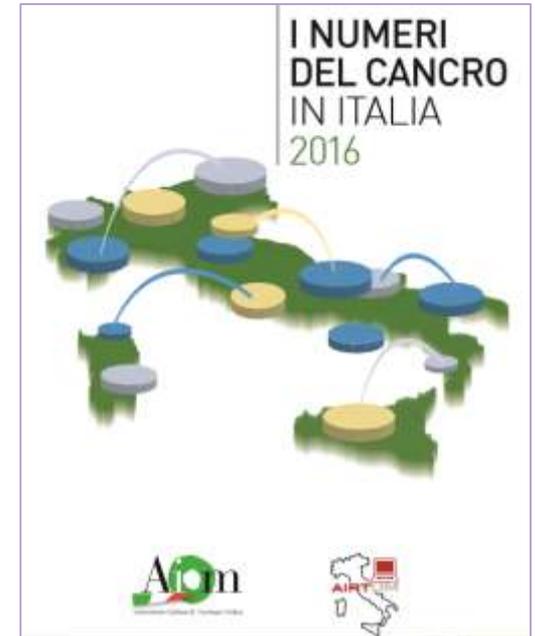
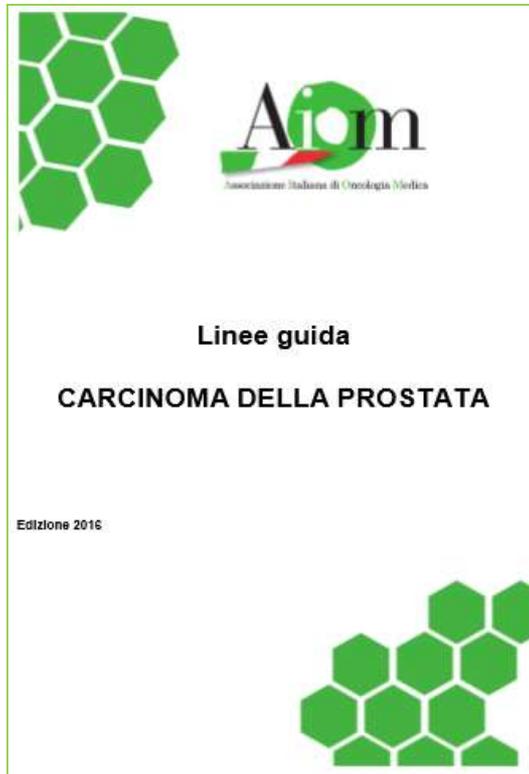
→ biopsia per PSA > 3 ng/ml

Dopo 13 anni di follow-up **mortalità** per CP

No differenze fra soggetti sottoposti e non a screening con PSA

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA

Ministero della Salute 6^a ed. vol. numeri delle neoplasie nel nostro Paese: AIOM e AIRTUM
Tumori: **“No al PSA indiscriminato”**



Non sembra opportuno adottare politiche di screening di popolazione (cinque linee guida pubblicate dal 2008 al 2014 sono concordi nel non raccomandarlo)

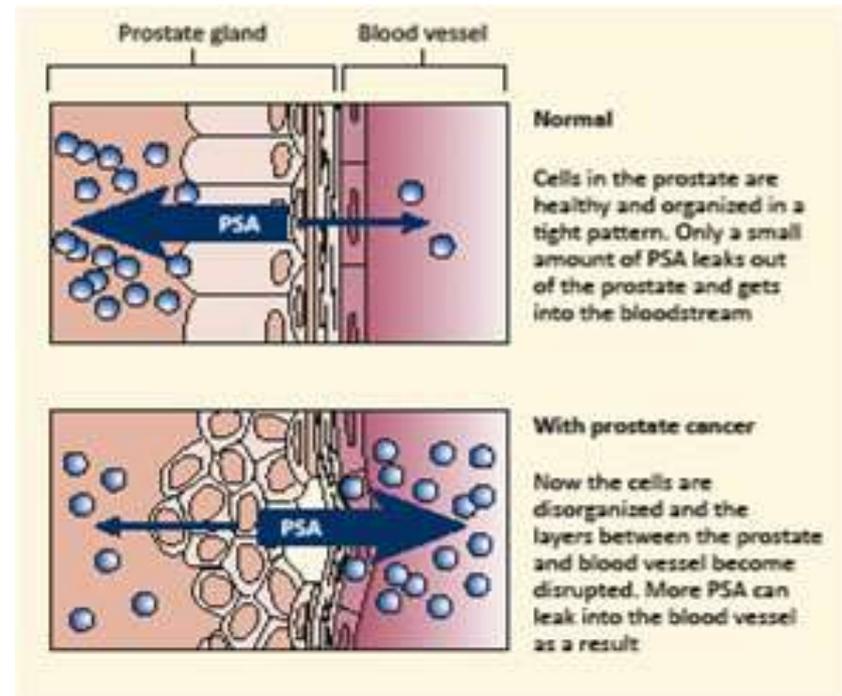
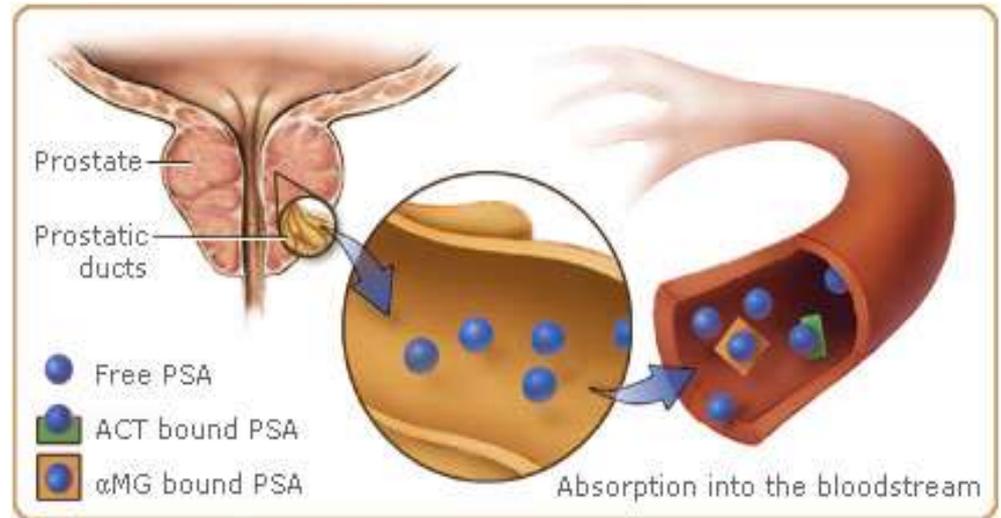
LINEE GUIDA

1. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17;157(2):120-34.
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, 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 Jan;65(1):124-37.
3. Horwich, A., Hugosson, J., de Reijke, T., Wiegel, T., Fizazi, K., and Kataja, V. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol.* 2013;24:1141-1162
4. Linee Guida su “Carcinoma prostatico: diagnosi, stadiazione e terapia” 2008
5. Conferenza di Consenso sullo screening dei tumori della prostata. Osservatorio Nazionale Screening (ONS) 2010

.... “gli uomini dovrebbero essere informati e dovrebbero avere accesso al test del PSA, se lo desiderano”



- PSA glicoproteina prodotta principalmente dal tessuto ghiandolare prostatico
- PSA secreto nel liquido seminale e, in condizioni fisiologiche, solo quantità minime di antigene raggiungono il circolo ematico
- PSA in forma **libera** e **coniugata** (antichimotripsina e α -2-macroglobulina)
- Il sovvertimento della normale istoarchitettura prostatica determina un incremento dei livelli ematici di PSA



Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

La complessità biochimica di molti marcatori fa sì che a tutt'oggi esistano materiali internazionali di riferimento solo per CEA, AFP, hCG, Tireoglobulina e PSA (WHO 96/670)

Negli altri casi, le concentrazioni dei marcatori vengono calcolate usando calibratori preparati dall'industria e vengono espresse in unità arbitrarie

Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

- materiale di riferimento WHO 96/670
- ricalibrazione di tutti i metodi commerciali
- le concentrazioni misurate di PSA diminuiscono di ~20%-25%
- cut-off tradizionale di 4,0 ng/ml
(ancora raccomandato nelle linee guida)
- portato intorno a 3,0 - 3,1 ng/ml
- (ri)validato in studi clinici appropriati

Diagnostica Biochimica nell'Adenocarcinoma Prostatico

- a. l'unico marcatore sufficientemente validato è il PSA (totale e nella forma libera)
- b. non esistono evidenze scientifiche che giustifichino l'utilizzo del PSA totale nello screening di popolazione del CP
- c. il cut-off da utilizzare per considerare la **biopsia** è 4,0 ng/ml e, se i valori sono compresi tra 4,0 ng/ml e 10,0 ng/ml, torna utile utilizzare, associato all'**esplorazione rettale**, il rapporto PSA libero/PSA totale

Valutazione di un unico referto: il problema del valore soglia

PSA → livelli soglia stratificati per età

PSA → concentrazioni più elevate nei soggetti più anziani,
anche in assenza di patologia prostatica

livelli soglia più bassi nel giovane → > sensibilità

livelli soglia più alti nell'anziano → > specificità

PSA → livelli soglia stratificati per volume prostatico

Rapporto PSA ed età → non evidente

Valutazione di referti seriat

- valutazione di eventuale malattia residua dopo chirurgia
- evidenziazione precoce della ricaduta della malattia
- monitoraggio dell'efficacia della terapia nella malattia avanzata (radioterapia, terapia ormonale, chemioterapia)

Free PSA o PSA Libero

- ❑ Misurato nel sangue con metodi di dosaggio caratterizzati da variabilità analitica significativa
- ❑ L'adozione dello standard WHO non sembra migliorare significativamente la confrontabilità fra risultati ottenuti con metodi differenti
- ❑ Nella valutazione del rapporto PSA libero/PSA totale vanno pertanto considerati i metodi usati per entrambi i dosaggi (PSA libero e PSA totale) e il tipo di standardizzazione utilizzato in ciascuno
- ❑ Il rapporto PSA libero/PSA totale assume valore discriminante solo per valori estremi (<10% o >25%).
- ❑ PSA libero è costituito da una miscela di molecole diverse, che comprendono **BPSA**, **IPSA** (espressione di tessuto prostatico benigno) e **proPSA** (associato con il carcinoma della prostata)

L'effetto dell'esplorazione rettale
nell'incremento del PSA sembra limitato, è
tuttavia raccomandabile eseguire il prelievo
per il PSA prima dell'esplorazione rettale, o
almeno 20-30 gg dopo la manovra.

Per contro, i livelli di PSA possono
diminuire in circolo in seguito all'impiego di
inibitori della 5- α -reduttasi (finasteride,
dutasteride) utilizzati nel trattamento
dell'ipertrofia prostatica benigna

Dosaggio
dell'
Antigene
Prostatico
Specifico
(PSA)

n. 1 del 05.01.2011 periodico (Parte Seconda)

Regione Emilia-Romagna

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 NOVEMBRE 2010, N. 1779

Inserimento nel nomenclatore tariffario regionale delle prestazioni specialistiche ambulatoriali delle prestazioni TSH - Reflex e PSA - Reflex

[Al. 1 - DGR 1779/2010](#)

APPROPRIATEZZA NELLA EROGAZIONE DELLE PRESTAZIONI DI MEDICINA DI LABORATORIO – primi provvedimenti

Se PSA \leq 2,5 ng/ml o \leq 10,0 ng/ml, referto del solo PSA

Se PSA $>$ 2,5 ng/ml e $<$ 10,0 ng/ml, esecuzione automatica di fPSA, referto di PSA + fPSA con calcolo del rapporto fPSA/PSA.

Nel paziente che è stato sottoposto a *prostatectomia* la prestazione da richiedere è il PSA totale.

In questo caso, infatti, rilevare la presenza di PSA dopo l'intervento è in ogni caso indice di presenza di tessuto prostatico residuo, indipendentemente dalla concentrazione del PSA libero. La recidiva è, infatti, eventualmente indicata dalla ripresa della secrezione del PSA e non dalla quota non legata alle proteine vettrici.

Data di Stampa: 09/05/2017 Ore: 15:17

Sig.

Sesso M Data Nascita: 08/11/1970

Ristampa

Provenienza:

Data prelievo: Ore:

Routine

Id.Paziente:

Richiesta:

09/05/2017

Ore: 07:30

Esame

Esito

U.M.

Riferimento

Immunochimica

PSA totale

0.67

ng/mL

0.00 - 3.00

Validazione clinica eseguita da:
Dott. Jacopo Uggeri

Referto Completo

Dirigenti Fidenza

Dott.ssa Sabina Teresa Caravetta
Dott.ssa Giulia Grandi
Dott.ssa Monica Malpeli
Dott. Fabio Maradini
Dott.ssa Silvia Preti
Dott. Jacopo Uggeri

Coordinatore Tecnico Fidenza

Paola Baistocchi

Data di Stampa: 09/05/2017 Ore: 15:17

Sig.

Sesso M Data Nascita

Ristampa

Provenienza:

Data prelievo:

Ore:

Routine

Id.Paziente:

Richiesta:

09/05/2017

Ore: 07:30

Immunochimica

PSA totale

2.94

ng/mL

0.00 - 3.00

PSA-libero

0.89

ng/mL

<0.42

Rapporto PSA libero/PSA totale

30

> 25 = Negativo

10 - 25 = Dubbio

< 10 = Positivo

*variazione clinica eseguita da:
Dott. Jacopo Uggeri*

Referto Completo

Dirigenti Fidenza

Dott.ssa Sabina Teresa Caravetta

Dott.ssa Giulia Grandi

Dott.ssa Monica Malpeli

Dott. Fabio Maradini

Dott.ssa Silvia Preti

Dott. Jacopo Uggeri

Coordinatore Tecnico Fidenza

Paola Baistocchi

Derivati del PSA

PSAV (velocity) sospetto se > 0.75 ng/ml/anno

La PSA velocity esprime il tasso di incremento del PSA nel tempo e viene in genere valutata su base annuale

PSAD (density) sospetto se > 0.15 ng/ml/gr

esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente e si basa sull'osservazione che la quantità di PSA prodotto e rilasciato in circolo per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica

Tempo di raddoppio del PSA utile nel valutare la risposta al trattamento o nelle recidive. E' calcolato da una formula:

$$[\log(2) * T2T1(\text{time difference})] / [\log \text{PSA2} - \log \text{PSA1}]$$

The Present and Future of Biomarkers in Prostate Cancer: Proteomics, Genomics, and Immunology Advancements

[Pierre-Olivier Gaudreau](#),¹ [John Stagg](#),² [Denis Soulières](#),^{1,3} and [Fred Saad](#)⁴

I biomarcatori, oltre alle loro utilità diagnostiche e prognostiche, sono anche predittivi della risposta al trattamento chirurgico, radioterapico e con blocco androgenico

Le piattaforme tecnologiche ad alto rendimento in proteomica e genomica hanno accelerato lo sviluppo dei biomarcatori. Inoltre, i successi recenti di diversi nuovi agenti nel PC, inclusa l'immunoterapia, hanno stimolato la ricerca di predittori di risposta e di resistenza e hanno migliorato la comprensione dei meccanismi biologici studiati.

Summary of selected contemporary proteomic/genomic prostate cancer biomarkers.

BIOMARKER	DESCRIPTION	APPLICATIONS	SAMPLING SPECIMEN	COMMERCIAL AVAILABILITY	PROGNOSTIC	PREDICTIVE	PHARMACODYNAMIC	SURROGATE
Prostate specific antigen (PSA)	Prostate specific antigen	Diagnostic of PC PC follow-up	Serum	Yes	Yes	Yes	Yes	FSN
Free PSA (fPSA)	PSA not bound to plasma proteins	Diagnostic of PC	Serum	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
[-2]proPSA	Incompletely processed single-chain form of PSA	Diagnostic of PC	Serum	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
Prostate health index (PHI)	Mathematical formula of three biomarkers: $([-2]proPSA/fPSA) \times PSA^{1/2}$	To distinguish benign and malignant prostatic conditions in patients ≥ 50 years old with a serum PSA between 4–10 ng/mL and a normal digital rectum examination	Serum	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
4K Score	Immunoassay of four kallikrein: tPSA, fPSA, intact PSA and kallikrein-related peptide 2 (hK2)	To provide an estimate of the probability of having aggressive PC ($GS \geq 7$) on first or repeat biopsy	Blood plasma	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
Progensa Prostate cancer antigen 3 (PCA3) Assay	Nucleic acid amplification test measuring the concentration of PCA3 and PSA RNA molecules in urine	To help with repeat biopsy decisions in men ≥ 50 years old with ≥ 1 negative prostate biopsies	Urine	Yes	FSN	FSN	FSN	FSN
Prostarix	Logistic regression algorithm combining four urinary metabolites: sarcosine, alanine, glycine and glutamate	To provide help in the decision for initial or repeat biopsy in patients with a negative digital rectal examination and mildly elevated PSA levels	Urine	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
TMPRSS2: ERG	Fusion gene of ERG and Transmembrane Protease, Serine 2	Prognostic and predictive utility at different stages of disease	Urine, Blood, Tissue	No	Yes	Yes	FSN	FSN

PRO-PSA

Identificate e studiate tre isoforme troncate di proPSA

- [- 2] proPSA rappresenta la forma più stabile
- [- 4] proPSA
- [- 5,- 7] proPSA.

[-2]proPSA

- ❖ descritto per la prima volta da Mikolajczyk et. al. nel 1997
- ❖ non viene trasformata in PSA
- ❖ rappresenta nel plasma una frazione del PSA libero
- ❖ è rilasciato in circolo in maggior quantità in soggetti affetti da CP
- ❖ non è tanto la misura del [-2]proPSA a essere particolarmente utile
- ❖ calcolo dell'Indice di Salute Prostatica (“Prostate Health Index”, PHI)
- ❖ $PHI = ([-2]proPSA/PSA \text{ libero}) \times \sqrt{PSA \text{ totale}}$
- ❖ ha superiorità diagnostica non solo rispetto al PSA totale, ma anche al rapporto PSA libero/PSA totale

OPKO 4Kscore® Recommended in National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Prostate Cancer Early Detection

June 26, 2015

- Rappresenta una combinazione di 4 kallikreine ricercate nel sangue: PSA Totale, PSA Libero, PSA Intatto e Kallikreina 2 umana (hK2)
- Il test 4Kscore è stato studiato su oltre 22.000 pazienti con risultati pubblicati in 12 pubblicazioni scientifiche
- Comprende anche informazioni cliniche (come l'età, l'EDR e la biopsia negativa precedente)
- Fornisce una stima della probabilità del CP aggressivo prima di una prima biopsia della prostata o dopo una biopsia negativa
- Il 4K score ha migliorato l'accuratezza predittiva per CP clinicamente diagnosticati rispetto al totale PSA e all'età (studio retrospettivo che utilizza il Registro cancro svedese, Vickers et altri)
- Il 48% -56% delle biopsie potrebbe essere evitato usando questo strumento di previsione

Basi molecolari e applicazioni cliniche della determinazione dell'antigene 3 del carcinoma prostatico (PCA3)

Maurizio Ferrari^{1,2,3}, Ivana Spiga³

¹Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

²IRCCS San Raffaele, Unità di Genomica per la Diagnosi delle Patologie Umane, Centro di Genomica Traslazionale e Bioinformatica, Milano

³Diagnostica e Ricerca San Raffaele SpA, Milano

biochimica clinica, 2011, vol. 35, n. 5

PCA3 è uno dei geni con maggior specificità per il CP

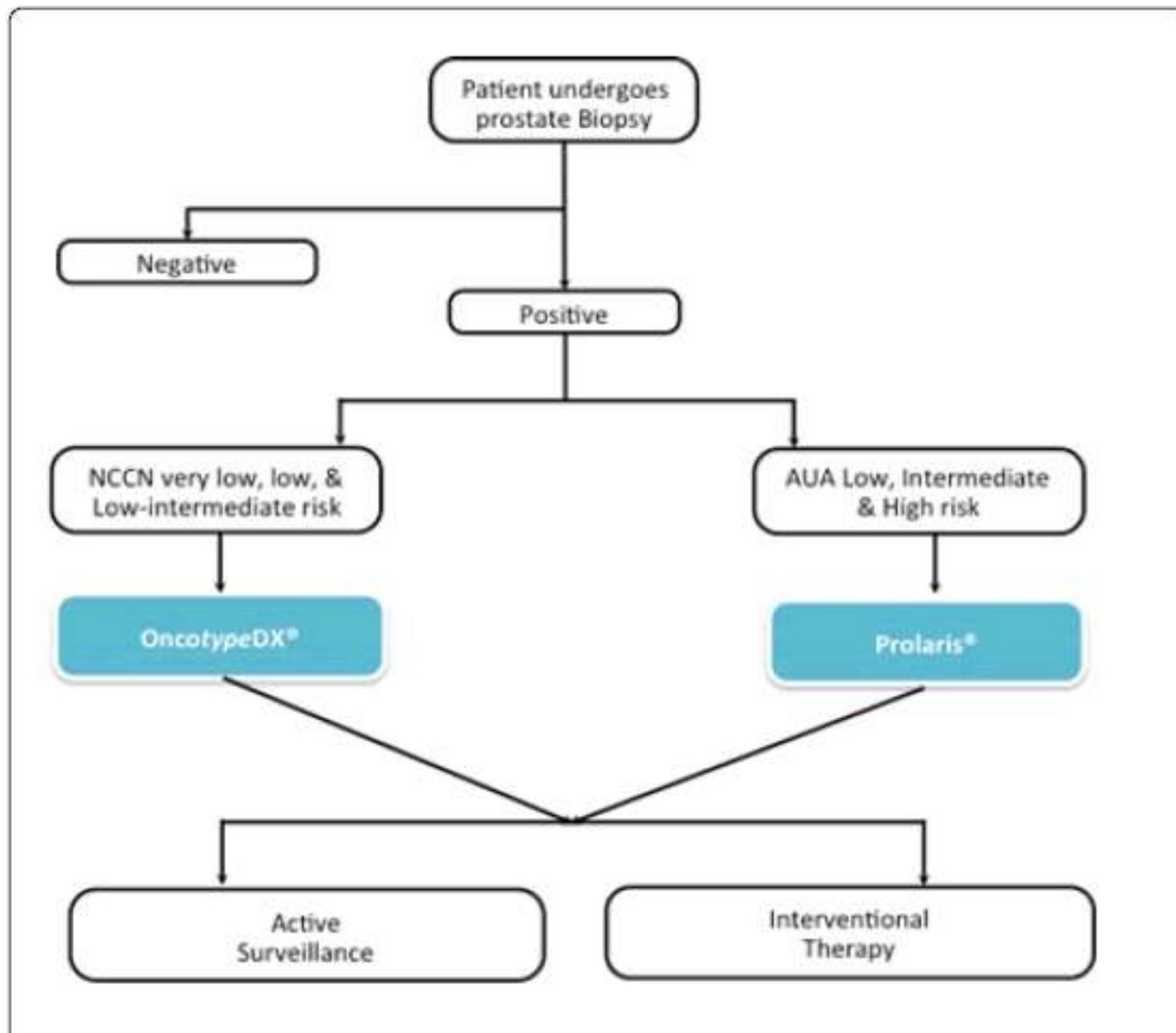
- inizialmente denominato “differential display code 3” (DD3)
- identificato nel 1999 da Bussemakers et al.

mRNA non codificante : **prodotto quasi esclusivamente nella prostata e altamente sovra espresso nel CP, comprese le sue metastasi, a differenza che nel tessuto prostatico non neoplastico**

Summary of selected contemporary proteomic/genomic prostate cancer biomarkers.

BIOMARKER	DESCRIPTION	APPLICATIONS	SAMPLING SPECIMEN	COMMERCIAL AVAILABILITY	PROGNOSTIC	PREDICTIVE	PHARMACODYNAMIC	SURROGATE
Mi-Prostate Score urine test	Multiplex analysis of urine tests for PCA3, TMRSS2-ERG and PSA levels	To determine the probability of detecting prostate and aggressive disease (GS \geq 6) on needle biopsy after PSA testing	Urine	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
ProMark	8-biomarker proteomic assay	To differentiate indolent from aggressive disease on intact tissue biopsies	Tissue	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
ConfirmMDx	Multiplex DNA methylation assay	To help with repeat biopsy decisions	Tissue	Yes	FSN	FSN	FSN	FSN
Prostate Core Mitomic Test	Genomic test measuring molecular alterations based on mitochondrial DNA	To help with repeat biopsy decisions	Tissue	Yes	FSN	FSN	FSN	FSN
Oncotype DX	Measures the expression of 17 genes related to 4 different molecular pathways	To personalize PC treatment based on assessment of disease aggressiveness	Tissue	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
Prolaris	Cell cycle progression (CCP) score based on the expression of 46 genes	To personalize PC treatment based on assessment of disease aggressiveness	Tissue	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
Decipher	Genomic test measuring 22 RNA biomarkers in multiple biological pathways	To classify post-surgery, intermediate- and high-risk patients into genomic risk categories for metastasis	Tissue	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
Circulating tumor cells (CTCs)	Cancer cells found in peripheral circulation	Detection media for various biomarkers	Serum	Yes	Yes	Yes	FSN	Yes
Androgen receptor splice variant 7 (AR-V7)	Androgen receptor variant	Possible predictive utility in patients receiving enzalutamide, abiraterone, or galaterone	Tissue	No	FSN	Yes	FSN	FSN

Abbreviations: PC, prostate cancer; FSN, further studies needed.



Role for prostate biomarkers in the positive biopsy setting

Summary of selected contemporary immunologic prostate cancer biomarkers.

BIOMARKER	DESCRIPTION/EXAMPLES	APPLICATIONS	SAMPLING SPECIMEN	ROUTINE CLINICAL AVAILABILITY	PROGNOSTIC	PREDICTIVE	PHARMACODYNAMIC	SURROGATE
Inflammatory biomarkers								
Individual inflammatory cytokines	IL-6, IL-8, TGF-β1	Diagnostic and prognostic utility in various stages of disease Prediction of responses with chemotherapy, vaccines and Sipuleucel-T	Serum	No	Yes	Yes	FSN	FSN
C-reactive protein (CRP)	Acute-phase protein involved in inflammation, necrosis and carcinogenesis	Prognostic utility in various stages of disease	Serum	Yes	Yes	FSN	FSN	FSN
Toll-like receptors (TLRs)	Family of transmembrane proteins that can recognize highly conserved molecules in invading pathogens	Post-diagnostic prognostic utility	Serum	No	Yes	FSN	FSN	FSN
Neutrophil-to-lymphocyte ratio	Ratio of peripheral neutrophil to lymphocyte count	Post-diagnostic prognostic utility Possible predictive value in enzalutamide-treated-patients	Serum	Yes	Yes	Yes	FSN	FSN
Cellular response to PC								
Increase in Th1 T cell response	Subtype of T-helper cell response	Possible favorable prognostic utility	Serum	No	Yes	FSN	FSN	FSN
Increase in Th2 T cell response	Subtype of T-helper cell response	Possible negative prognostic utility	Serum	No	Yes	FSN	FSN	FSN
Cellular response to immunotherapeutic agents								
Increase in various T cell responses	Cytotoxic and T-helper lymphocytes	Possible prognostic and pharmacodynamic utility in patients treated with vaccines	Serum	No	Yes	FSN	Yes	FSN
Decrease in Treg response	Regulatory T cells	Role to be defined in patients treated with ipilimumab, Sipuleucel-T, and other vaccines	Serum	No	FSN	FSN	FSN	FSN
Increase in eosinophil response	Peripheral eosinophil count	Possible prognostic and predictive utility in Sipuleucel-treated patients	Serum	No	Yes	FSN	FSN	FSN

Summary of selected contemporary proteomic/genomic prostate cancer biomarkers.

BIOMARKER	DESCRIPTION	APPLICATIONS	SAMPLING SPECIMEN	COMMERCIAL AVAILABILITY	PROGNOSTIC	PREDICTIVE	PHARMACODYNAMIC	SURROGATE
Humoral response to PC								
Tumor-associated antigens (TAAs) other than PSA	p90, p62	Possible diagnostic and prognostic utility	Serum	No	Yes	FSN	FSN	FSN
Auto-antibody signatures	Combination of various serum auto-antibodies	Possible diagnostic and prognostic utility	Serum	No	Yes	FSN	FSN	FSN
Humoral response to immunotherapeutic agents								
Antigen spreading	Vaccine-associated response to ubiquitously expressed self-antigens	Possible pharmacodynamic, prognostic and predictive utilities in patients treated with vaccines including Sipuleucel-T	Serum	No	FSN	FSN	FSN	FSN
Immune checkpoints								
PD-1/PD-L1 (B7-H1)	PD-1: Immunoglobulin superfamily member PD-L1: Ligand of PD-1, member of the B7 super-family of costimulatory molecules	Predictive role in patients treated with Anti-PD-L1 and Anti-PD-1 monoclonal antibodies Possible predictive role in enzalutamide-resistant patients Possible prognostic role in ipilimumab- and Sipuleucel-T-treated patients	Tissue	Yes	Yes	Yes	FSN	FSN
CD276 (B7-H3)	Member of the B7 super-family of costimulatory molecules	Possible post-diagnostic, prognostic and predictive roles New immunotherapy target	Tissue	No	Yes	Yes	FSN	FSN
CD73	Ectonucleotidase catabolizing the hydrolysis of extracellular adenosine monophosphate (AMP) to adenosine	Possible post-diagnostic, prognostic and predictive roles New immunotherapy target	Tissue	No	Yes	Yes	FSN	FSN
Immunologic biomarkers of tumor microenvironment								
Tumor-associated macrophages (TAMs)		Possible adverse prognostic role	Tissue	No	Yes	FSN	FSN	FSN
Cytotoxic CD8 tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)		Possible adverse prognostic role	Tissue	No	Yes	FSN	FSN	FSN
Mast cells		Role remains to be defined	Tissue	No	FSN	FSN	FSN	FSN

Abbreviations: PC, prostate cancer; FSN, further studies needed.

L'uso "spontaneo" del dosaggio del PSA come test di screening in uomini asintomatici

- Non avviare allo screening soggetti >75 anni e/o con una attesa di vita <10 anni (eventuali benefici sono marginali rispetto ai rischi)
- PSA proposto agli uomini con una attesa di vita >10 anni che lo desiderino, purchè essi siano informati dei rischi (prevalenti) e dei benefici (limitati) legati alla somministrazione del test e con le azioni conseguenti al risultato
- In uomini di età compresa fra 40 e 50 anni, con fattori di rischio come la familiarità o la razza, l'opportunità di un monitoraggio con PSA dovrebbe essere discussa caso per caso spiegando all'interessato i potenziali rischi (sovradiagnosi-sovratrattamento) e i possibili benefici
- PSA come test di screening in uomini asintomatici dovrebbe essere sconsigliato sotto i 50 anni
- In assenza di sintomi e comunque di sospetto diagnostico, il dosaggio del PSA **non dovrebbe** essere inserito nei controlli ematologici di routine



Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator Version 2.0

PCPT Risk Calculator [Home](#) [Map](#) [About](#)

Characteristics

Race
Caucasian

Age
60

PSA [ng/ml]
2

Family History of Prostate Cancer
No

Digital rectal examination
Normal

Prior biopsy
Never had a prior biopsy

Percent free PSA available?

[Calculate Risk](#)

[Result](#) [More Information](#)

Risk of prostate cancer if biopsy were to be performed

Based on the provided risk factors a prostate biopsy performed would have a

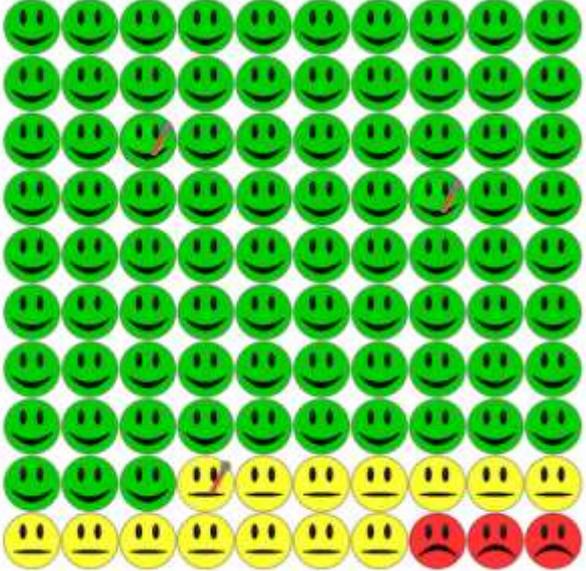
-  3% chance of high-grade prostate cancer.
-  14% chance of low-grade cancer.
-  63% chance that the biopsy is negative for cancer.

 About 2 to 4% of men undergoing biopsy will have an infection that may require hospitalization.

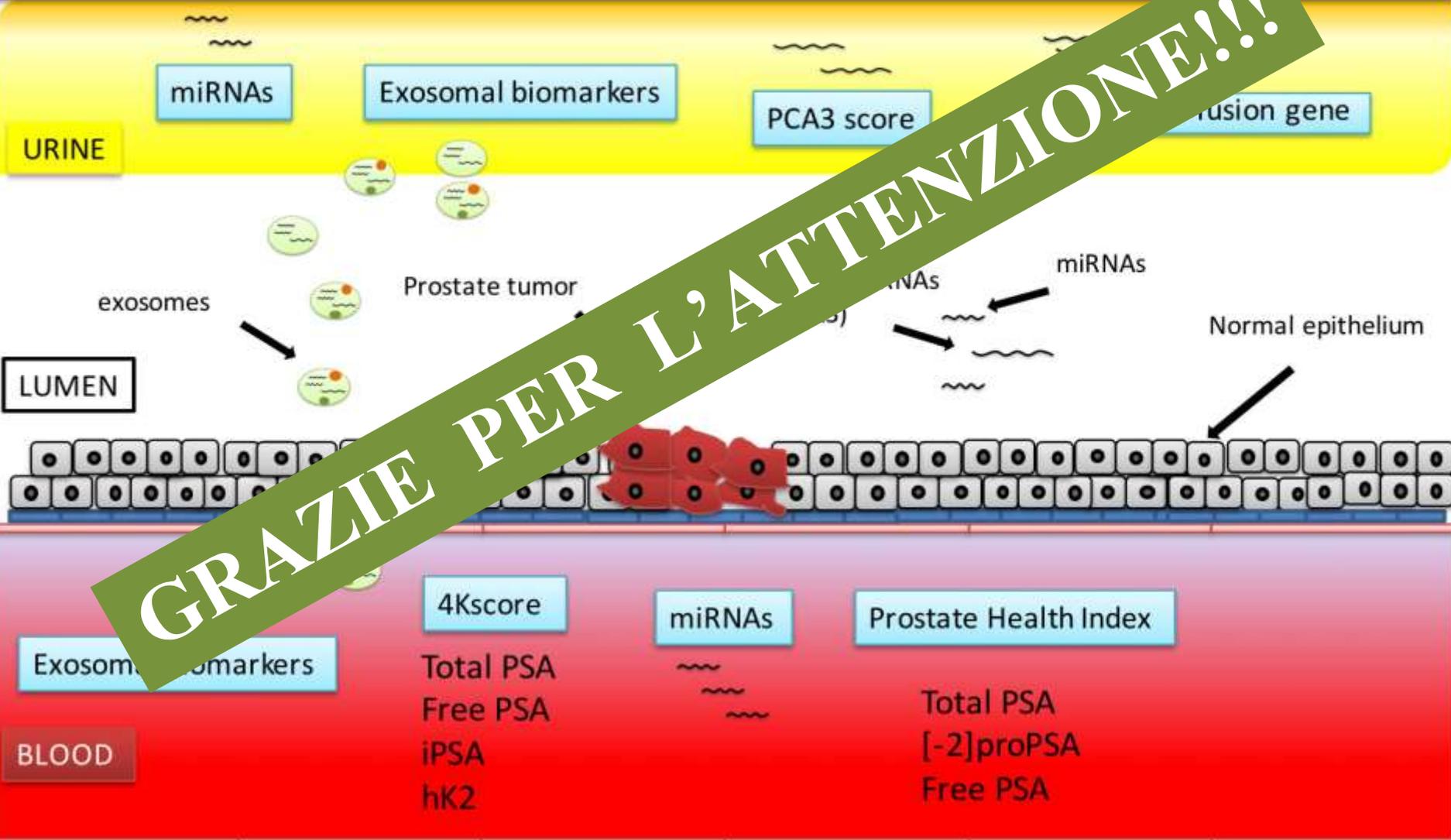
Please consult your physician concerning these results.

[Click here to watch a video overview of these results.](#)

If you are Caucasian, click [here](#) for a new update to the PCPTRC that incorporates detailed family history into a risk of prostate cancer



Prostate cancer biomarkers



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!