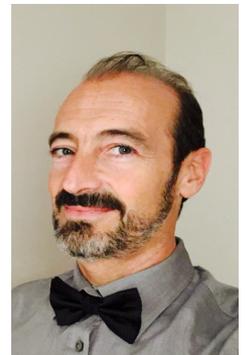


Nuevos marcadores en el diagnóstico del Cáncer de próstata.



**“El presente del cáncer de próstata”
COMB 18 Febrero 2016**



Dr JG Pereria
S^o Urología Hospital Galdakao-Usánsolo
Urología Clínica Bilbao. Clínica IMQ Zorrotzaurre

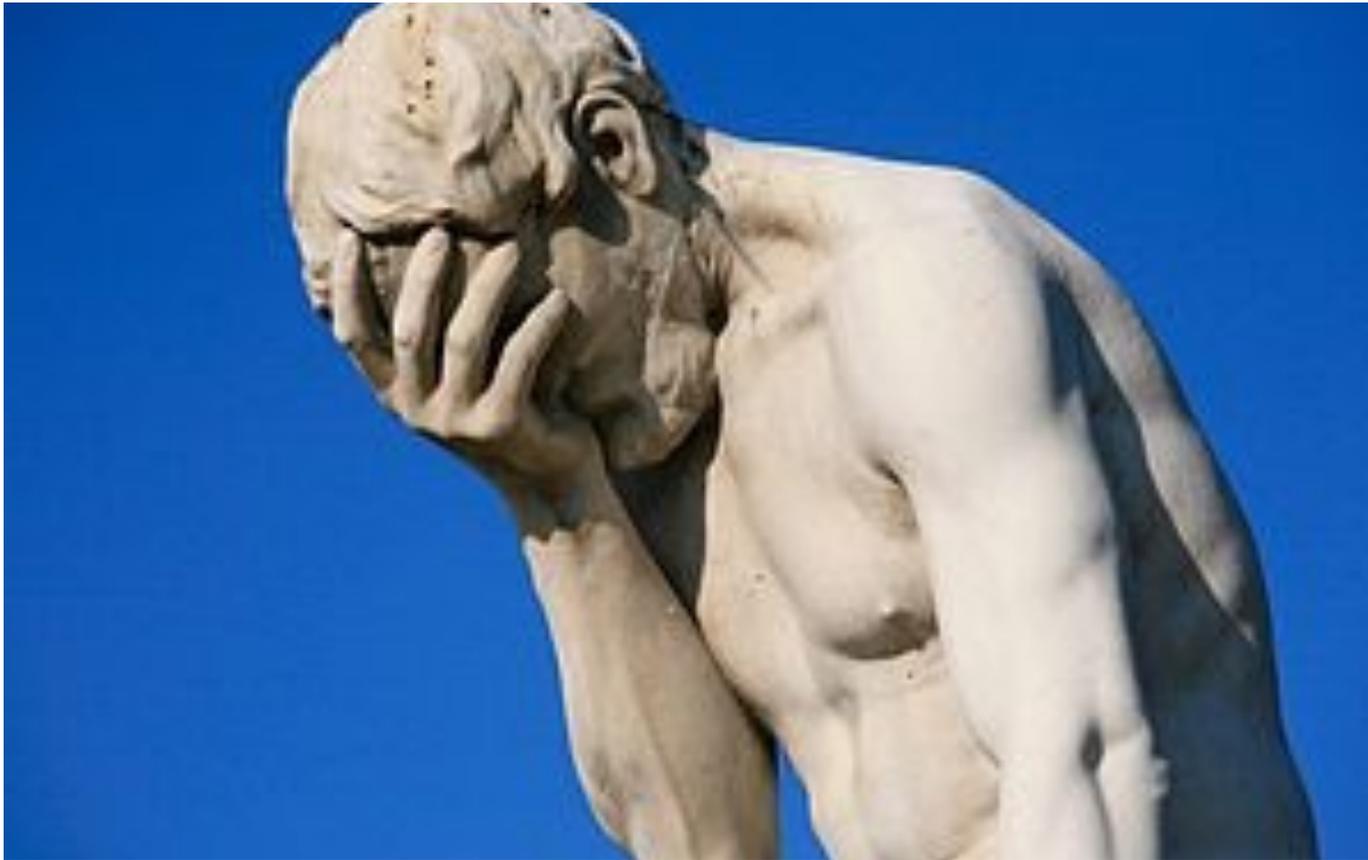
¿Qué le pedimos a un biomarcador?



- Que mejore el diagnóstico
- Que mejore el estadiaje
- Que mejore pronóstico de enfermedad (*diferencie CaP indolente de CaP clínicamente relevante*)
- Que seleccione pacientes para diferentes opciones terapéuticas
- Que monitorice la respuesta al tratamiento
- Que sea validado en los ensayos clínicos

Nuevos marcadores: ¿Son necesarios?

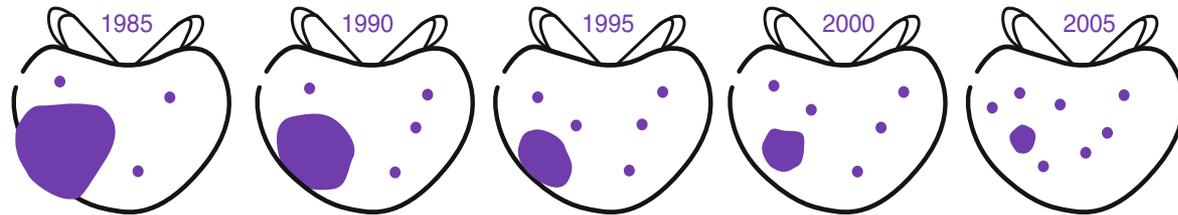
PSA



¿Qué nos ha aportado el PSA?

PSA

- Incremento de la **incidencia** del Ca Próstata.
- Incremento en el diagnóstico de CaP más precoces y de mayor bajo grado en varones más jóvenes (**migración de estadios**).



- **Incremento en los tratamientos con intención curativa** (*Prostatectomía radical, RDT, BQT,...*)
- **Facilidad** para el **seguimiento terapéutico** e identificación de recidivas y resistencia a la castración.
- Mayor sensibilidad profesional y social hacia la enfermedad.

¿Qué problemas nos ha dejado el PSA?

PSA

- **SOBREDIAGNÓSTICO** (**25%** (55 años) y **56%** (75 años))

CaP alta prevalencia (30-50% en 50-70 años)

No siempre progresa o lo hace lentamente.

Se ha incrementado la esperanza de vida.

- **SOBRETAMAMIENTO (5-46%)**

- Incremento en la incidencia de CaP indolentes
- Punto de corte PSA ideal todavía no identificado
- Baja especificidad (biopsias innecesarias)

El test de PSA no es blanco ni negro

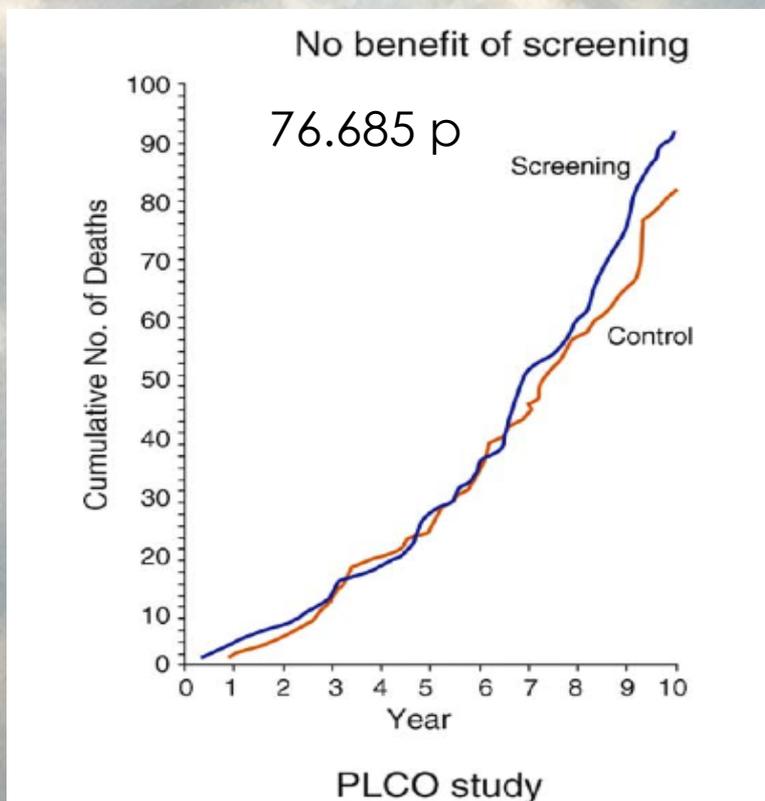
No todo paciente que tiene el PSA elevado necesita una biopsia.



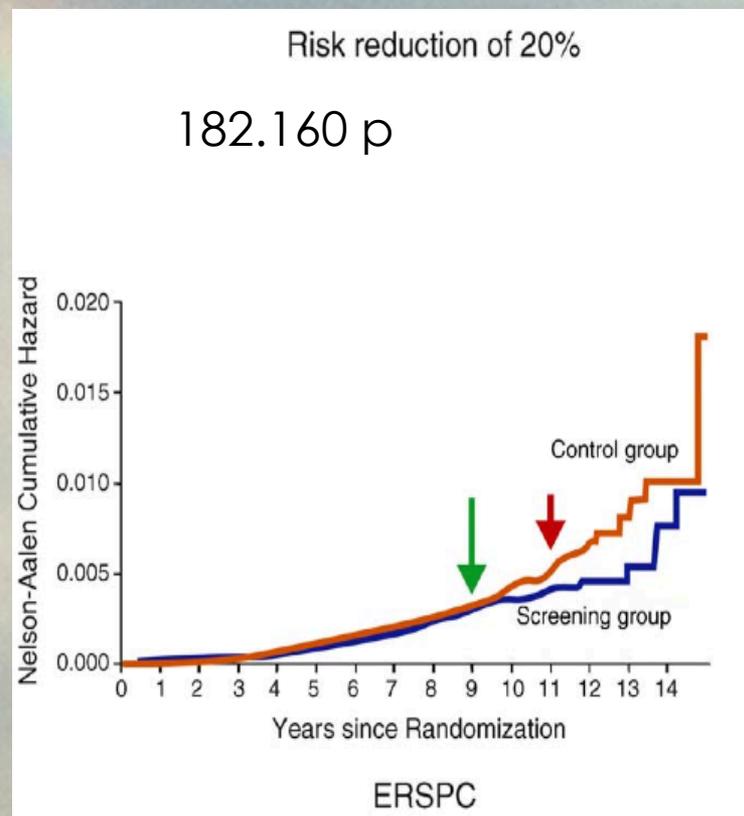
Ni todo paciente con diagnóstico de CaP necesita un tratamiento.

339 estudios, 10 revisiones y 2 ensayos clínicos desde 1991

PCLO Study



ERSPC



Reducción 21% la mortalidad por CaP en grupo screening, pero NNT es de 48 y NNS de 1.068

Screening

Name	Characteristics	Intervention	Outcomes
ERSPC	Initiated 1994; $n = 162; 243$ men randomised; 8 European countries; core age group: 55–69 yr	PSA screening every 2–4 yr, biopsy indication ≥ 3.0 – 4.0 ng/ml, other measures such as DRE also tested	Report in 2014 [27]: Relative risk reduction PCa-specific mortality of 21% for screening group compared with control group. Overdiagnosis estimates up to 50%.
PLCO	Initiated 1993; $n = 76; 693$ men randomised; 10 US centres; age group: 55–74 yr	PSA screening annually for 6 yr, biopsy indication ≥ 4.0 ng/ml, DRE for 4 yr	Report in 2012 [29]: No significant reduction in PCa-specific mortality between screening and control group. High rates of prescreening.
Norrkoping	Initiated 1987; $n = 9026$; Sweden; age group: 50–69 yr	DRE screening in every 6th man included, PSA added later, biopsy indication >4.0 ng/ml	Report in 2011 [4]: No significant difference in PCa-specific death between screening and control. PSA omitted initially.
Quebec	Initiated 1988; $n = 46\ 486$; Canada; age group: 45–80 yr	PSA screening annually, biopsy indication >3.0 ng/ml or rising 20%, and DRE	Report in 2004 [5]: Significant reduction PCa-specific death of 62% in screening group compared with control group. High-risk (selection) bias, low rate of acceptance of screening.
Stockholm	Initiated 1988; $n = 27\ 146$; Sweden; age group: 55–70 yr	Onetime PSA screening, in every 10th man included, biopsy indication >10.0 ng/ml	Report in 2009 [6]: No impact on PCa-specific death between screening and control group. Low screening frequency, high PSA threshold, and risk of bias.

PSA

Sólo el **ERSPC** y el ensayo de **Quebec** han arrojado ventajas en **reducir mortalidad en 21% y 62% en screening.**

¿ Porqué necesitamos nuevos marcadores ?

PSA

- Para **mejorar la especificidad** del PSA en la zona gris (4-10 ng/ml) y **evitar biopsias innecesarias**. (*VPP con PSA (4-10 ng/ml) bajo 21%*).
- Para **mejora la sensibilidad** en la detección de CaP significantes **con PSA bajos**. (*PSA 2,5 -4 ng/ml hay 25% de CaP*).
- Para seleccionar pacientes adecuados para las terapias disponibles y **reducir el riesgo de sobretatamiento** y sus secuelas (*Vigilancia activa y terapia focal*)

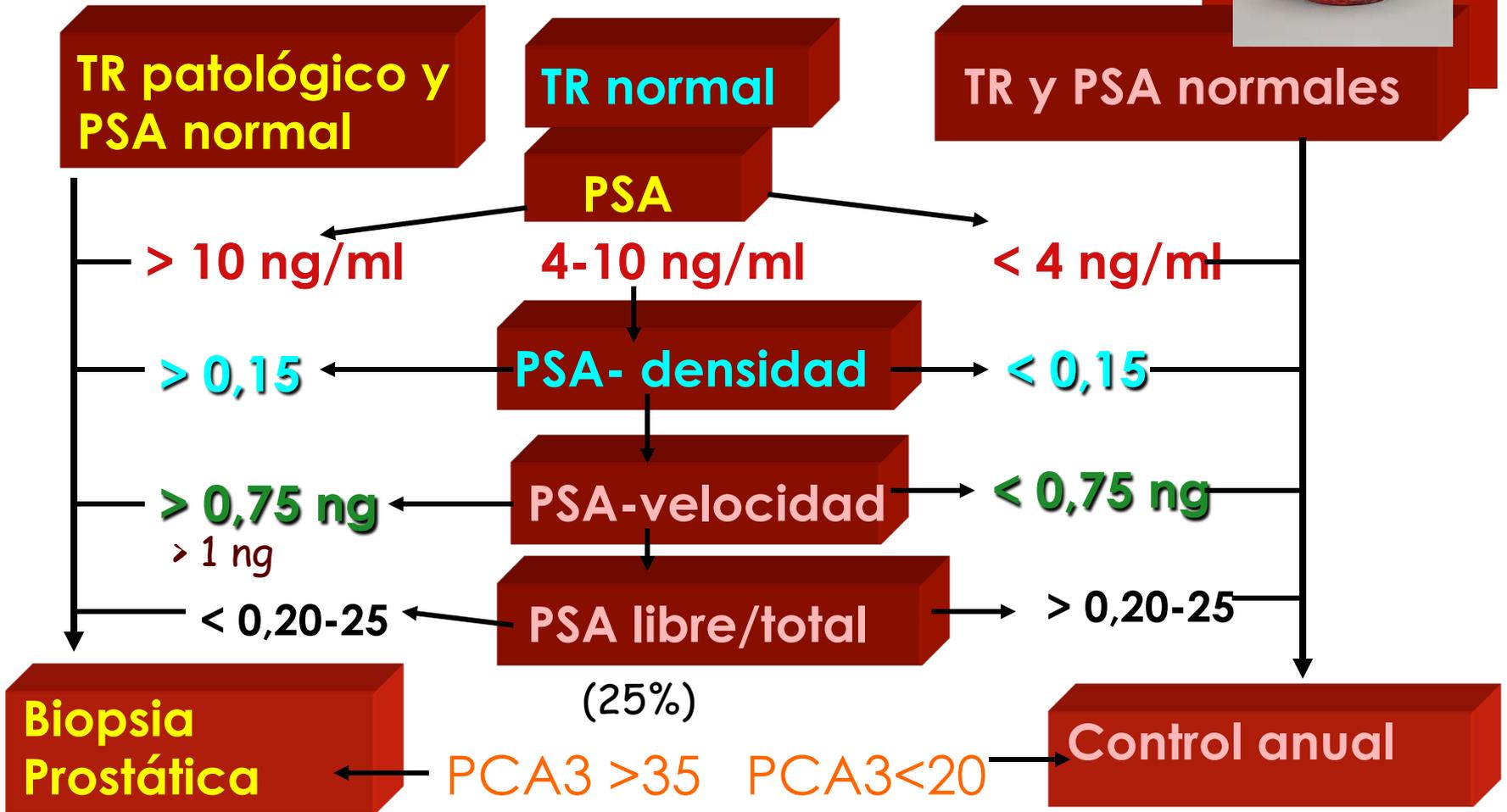
La búsqueda del santo grial de la especificidad...



- **PSA-DENSIDAD** (Benson 1992) > **0,15 ng/ml/cc**
- **PSA-VELOCIDAD** (Carter 1992) > **0,75 ng/ml**
- **Psa-Rango edad** (Oesterling 1993)
- **PSA D/volumen ZT** (Djavan 1998) > **0,25 ng/ml/cc**
- **%PSA LIBRE/PSA TOTAL** (Catalona 1998) < **0,20**
- **PSA-Doubling time**

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998;279:1542-7.

Manejo PSA y Tacto Rectal



March 10, 2010

OP-ED CONTRIBUTOR

The Great Prostate Mistake

By RICHARD J. ABLIN

I never dreamed that my discovery four decades ago would lead to such a profit-driven public health disaster. The medical community must confront reality and stop the inappropriate use of P.S.A. screening. Doing so would save billions of dollars and rescue millions of men from unnecessary, debilitating treatments.



PSA is “the most meaningful and useful tumor marker all of cancer biology.”

---Thomas A. Stamey, 1989

Serum PSA levels are no longer related to prostate cancer....There is an urgent need for a better marker.

---Thomas A. Stamey, 2004

PSA is Dead, Long Live PSA

Andrew J. Vickers^{a,}, Hans Lilja^{b,c,d}*



PSA no es buen predictor de CaP en la **biopsia**
PSA no diferencia entre **cánceres indolentes** versus ausencia de Ca
PSA no diferencia que CaP pueden **amenazar la vida del paciente**



Puede ser útil examinar distintas fracciones del PSA por separado
Y el empleo de las **isoformas del PSA** parece ser más útil en la toma de decisiones.



Screening poblacional no puede ser recomendado todavía, pero el **diagnóstico precoz oportunístico individual consensuado** puede ser útil.

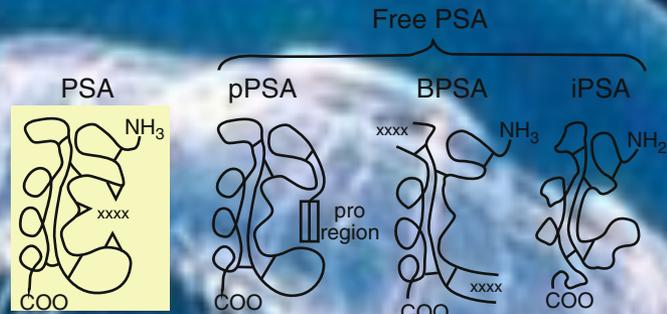
¿ Qué nuevos marcadores tenemos?



- **Marcadores bioquímicos** (PCA3 orina, -2ProPSA, 4Kscore)
- **Marcadores tisulares** (PSMA, AMACr, p53, p63, BCL-2, Ki67..)
- **Marcadores genéticos** (pTEN, TMPRSS2-ERG, Prolaris*, Oncotype DX*, Confrim DX*, Decipher*)

Diagnostic substrates	Invasive	Clinical decision
Urine	-	Biopsy
Blood	-	Biopsy
Biopsy specimen	+	Treatment
Prostatectomy specimen (Gleason score + pTNM)	++	Adjuvant treatment

Isoformas del PSA



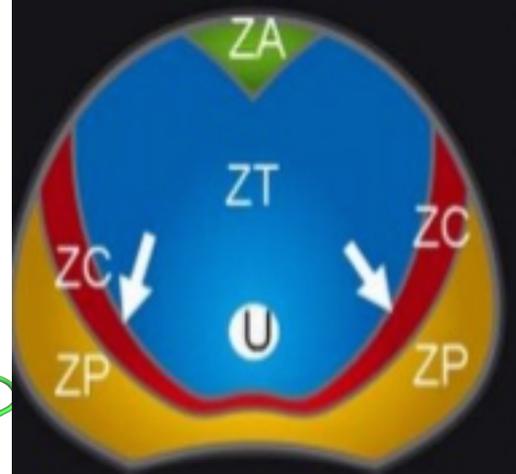
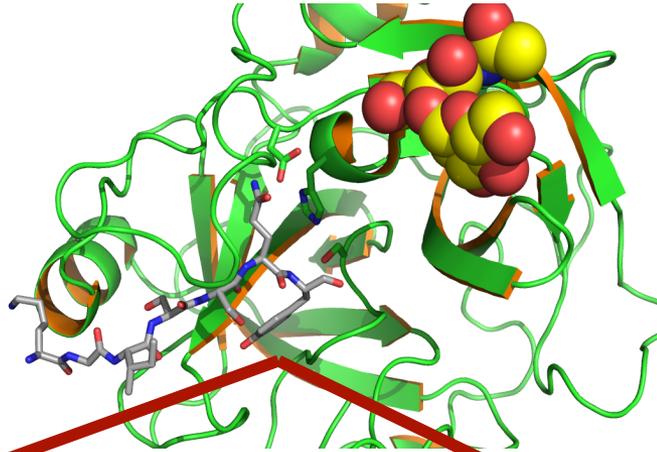
aa's	237	238-244	237	232-237?
Complex	yes	no	no	no
Disease	•	Cancer	BPH	?

*Not found as free PSA in serum, but is present as PSA-ACT

PSA (hK3)

261 aa

cromosoma 19q13.4



(65-95%) **PSA COMPLEX**
Unido a proteasas séricas

(5-35%) **PSA LIBRE**
inactivo

PSA-ACT (70%)
PSA-AMG (5-10%)
PSA-AP1 (1-2%)

PSA INTACTO
bPSA (Benigno)ZT
proPSA(-1,-2,-4,-5,-7)ZP

¿Cómo podemos mejorar el rendimiento del PSA?

-2 ProPSA

■ Isoformas del PSA (-1,-2,-4,-5,-7)

- **(-)²proPSA**, es la que **más se eleva** en CaP, la **más estable** y la más común en **zona periférica**.
- **Cociente -²proPSA/%PSAlibre** tiene **mejor S y E** que **%PSAlibre, bPSA, -²pPSA/bPSA** y **%bPSA**.
- Mejor capacidad diagnóstica y mejor correlación con **tumores más agresivos**.

¿Cómo podemos mejorar el rendimiento del PSA?

-2 ProPSA

■ **PHi (Prostate Health index)** FDA (*junio 2014*)

■ Fórmula con PSA total, %PSA libre y -2proPSA

■ **Cociente $-2\text{proPSA}/\text{PSA libre} \times \sqrt{\text{PSA total}}$**

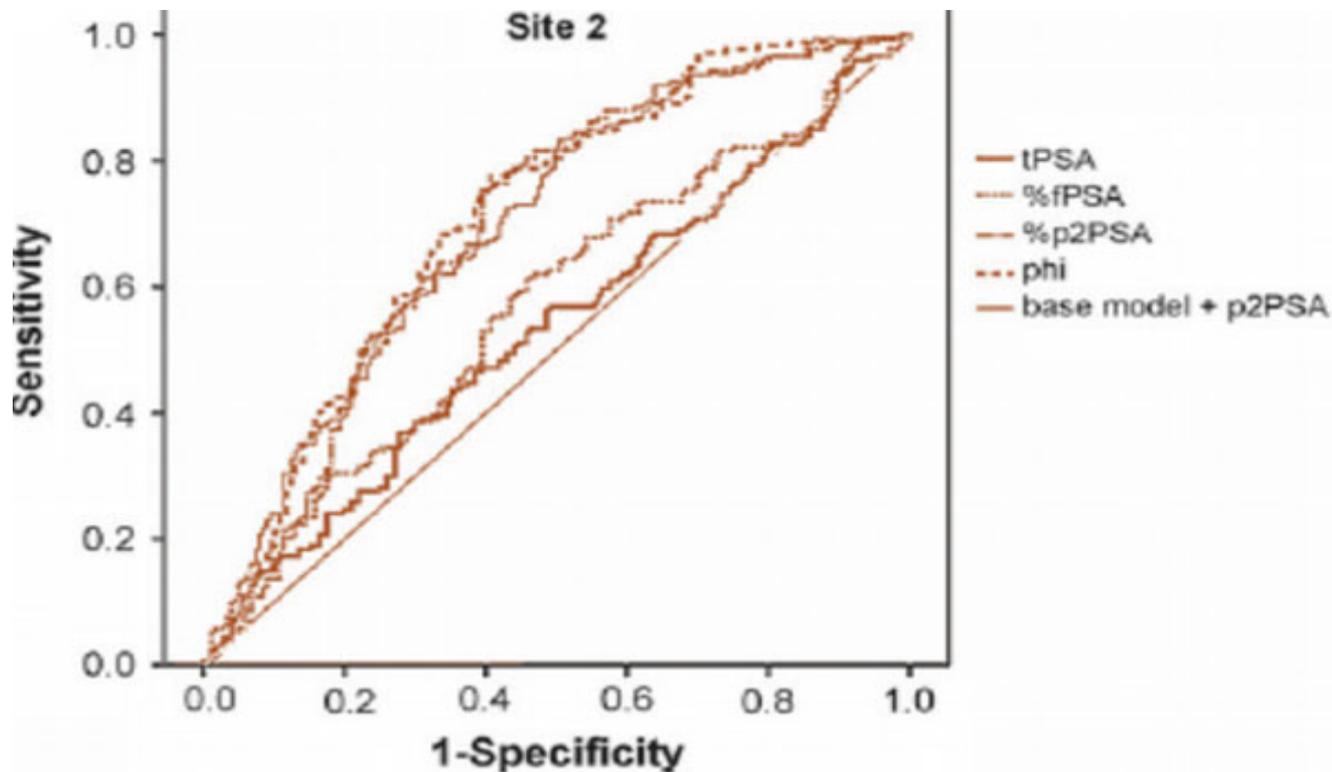
■ Phi < 25 (11%)
25-35 (18,1%)
35-55 (32,7%)
> 55 (52,1%)

■ **Phi >40** reduce un **20-25%** biopsias innecesarias (AUC **0.80**)

PHindex

- En varones con PSA entre 2-10 ng/ml ha demostrado la mayor AUC en S y E.

-2 ProPSA



Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol.* 2010;57(6):921-7.

¿Qué
nuevos
marcadores
tenemos?



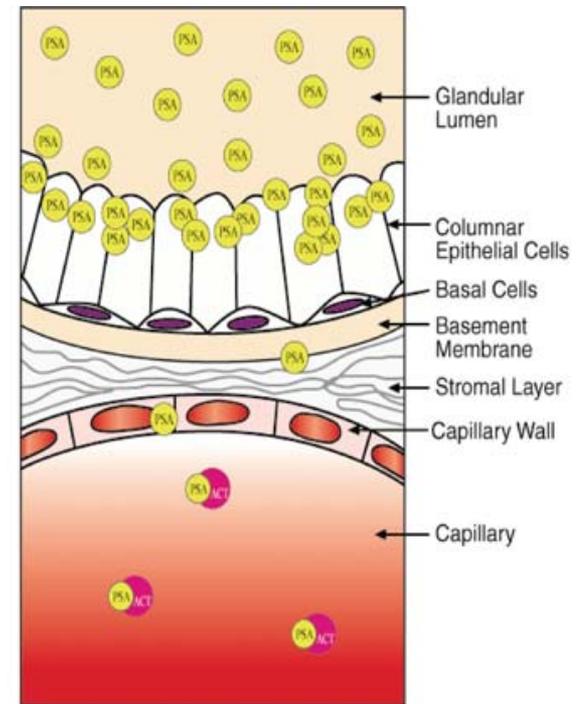
PCA3



- **Prostate Cancer Antigen 3** DD3(ARNm no codificado) en 1.999, en 2003 se comercializa y en Europa en 2006.
- Mejora indicación de rebiopsia luego de una primera negativa.
- Incluido también en nomogramas para 1ª biopsia con VPP 80% evitando 55% de biopsias innecesarias, reduciendo un 25% el sobrediagnóstico.
- Se obtiene en orina luego de masaje prostático centrípeto.

Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999;59(23):5975–9.

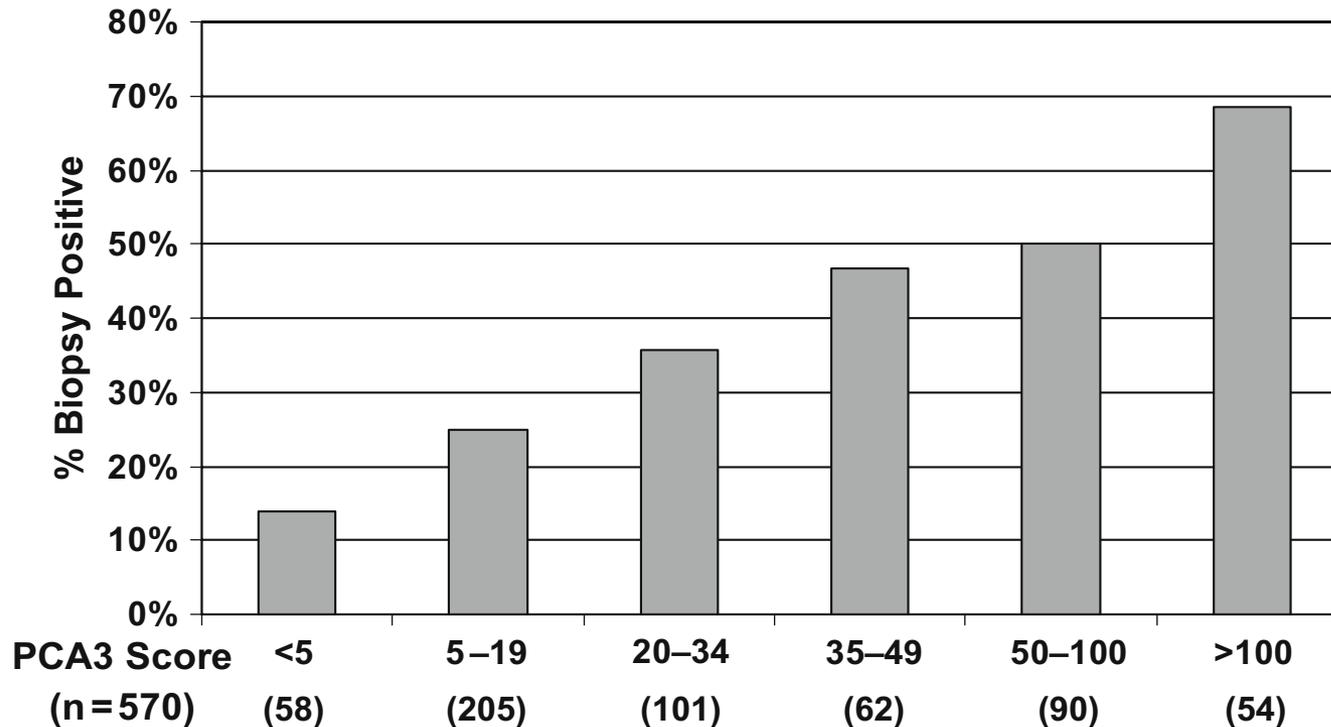
PCA3



Truong M, Yang B, Jarrard DF. Toward the detection of prostate cancer in urine: a critical analysis. J Urol. 2013;189(2):422-9.

PCA3

% biopsias positivas en función de niveles de PCA3



Hansen J, AuPrich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol.* 2013;63:201-9.

PCA3

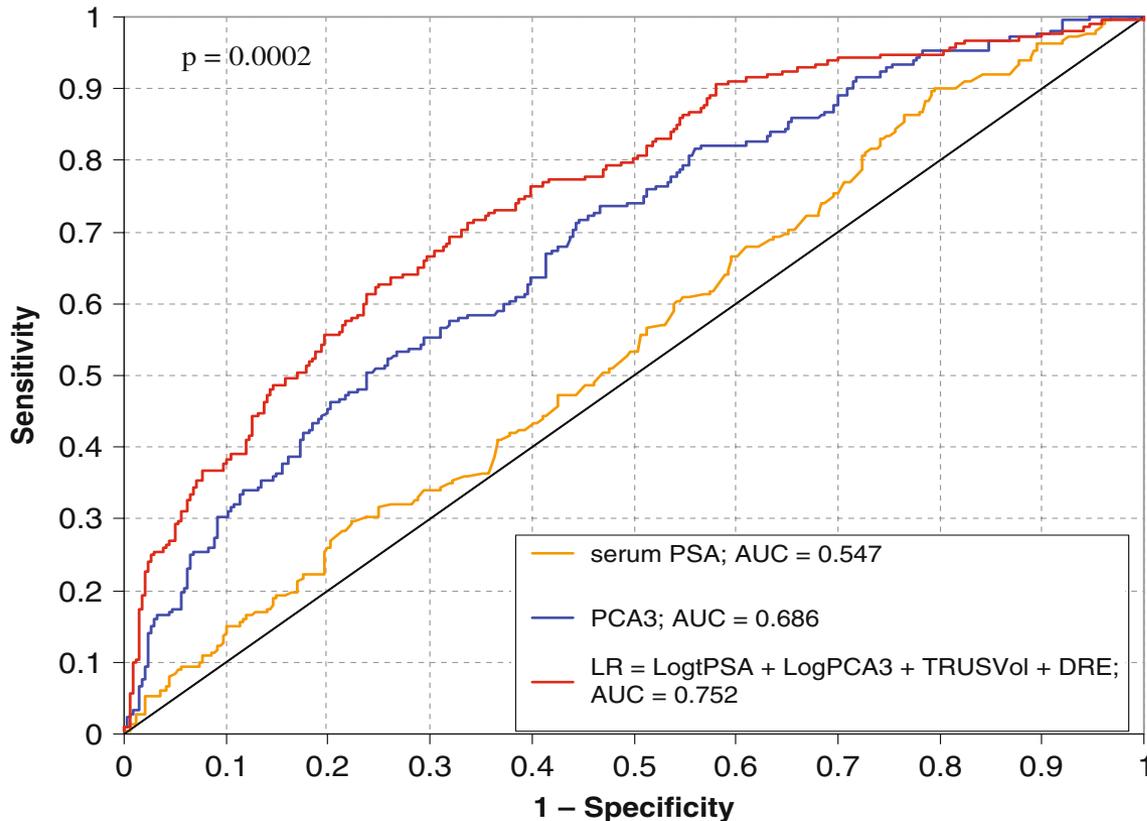
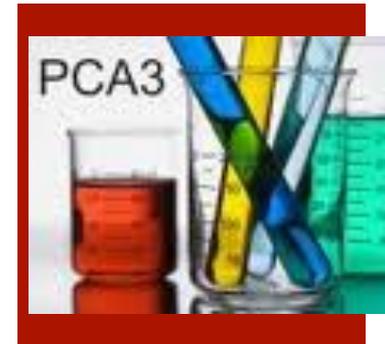


Fig. 3. ROC curves for serum PSA, PCA3 Score, and the logistic regression (LR) model incorporating serum PSA, PCA3 Score, diagnostic DRE result, and prostate gland volume. (see Color Plate 6)

Van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T, et al. The relationship between prostate cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int.* [Meta-Analysis]. 2012;109(3):360–6

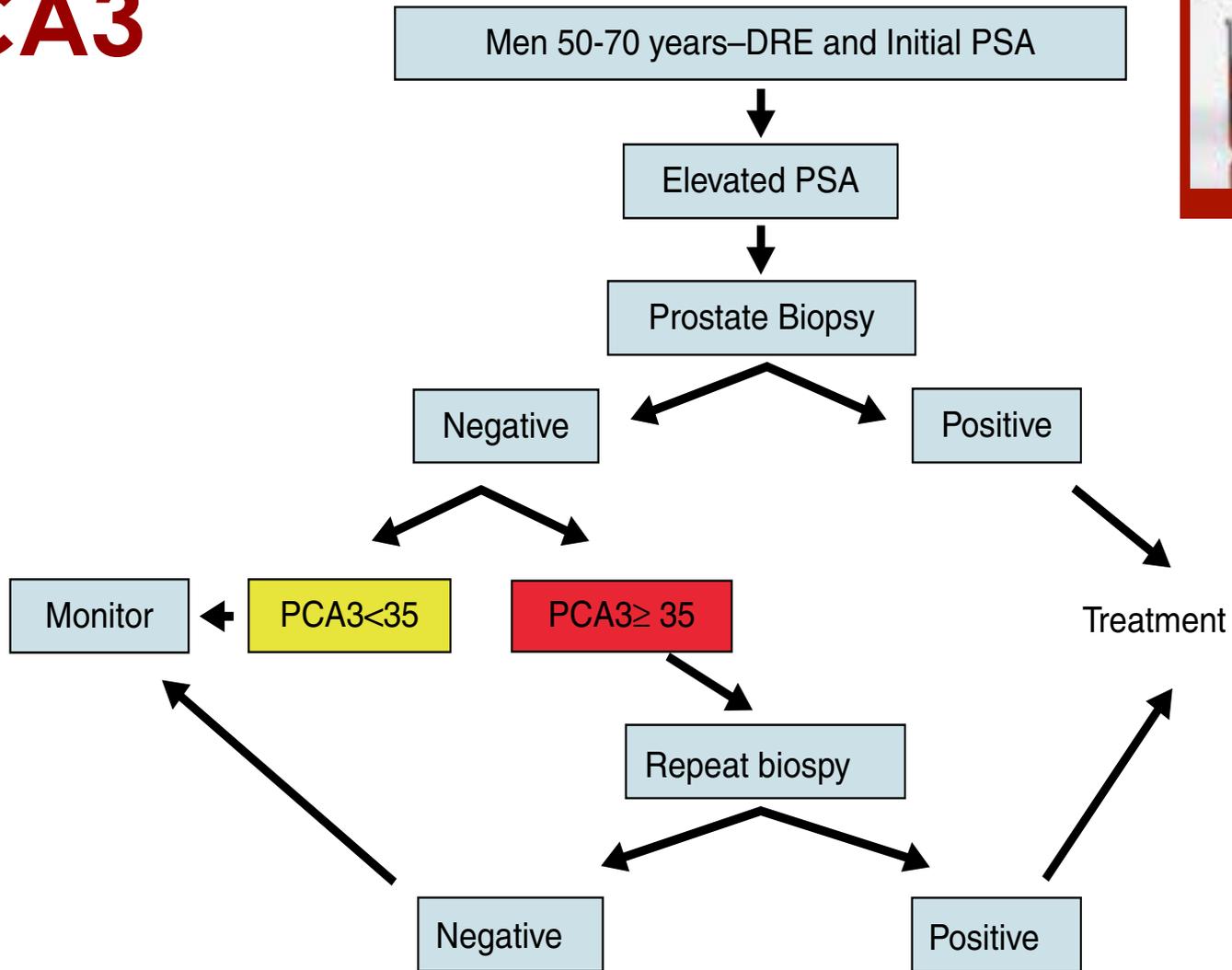
PCA3 score



- PCA3 Score: $PCA3/PSA \text{ total} \times 1000$
- Se han testado Cut-of de **17** (AUC 0.63), **20** (AUC 0.62), **24** (AUC 0.62) en diferentes nomogramas mejorando 5% diagnóstico de CaP (**73% precisión**).
- **PUNTO DE CORTE 20-35** (**< 20** poco probable (VPN 88%) y **>35** alta probabilidad (**S 58%** y **E 72%**, precisión del 66%) y con valor pronostico cuantitativo (Gleason).
- **No** depende del volumen prostático ni del nivel de PSA, no le afecta la biopsia, la inflamación, trauma o **empleo de 5ARI**.

Hansen J, AuPrich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. Eur Urol. 2013;63:201-9.

PCA3



PCA3 < 20 vigilancia activa y PCA3 > 50 tratamiento activo

.... ¿ Alguno más ?



4KScore

The logo for the 4Kscore Test, featuring the text "4Kscore Test" in a blue, sans-serif font on a white background, which is set within a red rectangular border.

- **PSA Total, PSA Libre, HK2, PSA intacto** (panel de las 4 calicreínas)

- 4KScore > **20%** (*51,3%* de biopsias innecesarias perdiendo sólo el *12%* de CaP Gleason >7)
- 4KScore > **9%** (*43%* de biopsias innecesarias y sólo pierde *2,4%*).

- **PUNTO DE CORTE 7-10%**

- **No si toma 5ARI** o ha recibido algún tto quirúrgico sobre la próstata en los 6 meses anteriores.

A Multi-institutional Prospective Trial in the USA Confirms that the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-grade Prostate Cancer

Dipen J. Parekh^{a,*}, Sanoj Punnen^a, Daniel D. Sjoberg^b, Scott W. Asroff^c, James L. Bailen^d, James S. Cochran^e, Raoul Concepcion^f, Richard D. David^g, Kenneth B. Deck^h, Igor Dumbadzeⁱ.



- En ERSPC (0.84), Göteborg (0.83) con **36-82%** de biopsias evitadas de Cap Gleason > 7.
- En 26 centros en USA y 1032 pacientes **AUC 0.82** con **43%** de biopsias evitadas.
- 4Kscore es **el único marcador que predice un riesgo individualizado de CAP clínicamente relevante** para cada paciente (**Varones mayores 15% y jóvenes 6%**).

4Kscore cutoff	Biopsies performed (n)	Biopsies avoided, n (%)	Gleason ≥ 7 cancers, n (%)	
			Detected	Delayed diagnosis
0%	1012	0 (0)	231 (23)	0 (0)
$\geq 6\%$	705	307 (30)	218 (22)	13 (1.3)
$\geq 9\%$	578	434 (43)	207 (20)	24 (2.4)
$\geq 12\%$	499	523 (51)	199 (20)	32 (3.2)
$\geq 15\%$	421	591 (58)	183 (18)	48 (4.7)

4Kscore determina probabilidad de CaP de alto riesgo

Clinical & Specimen Information

Prior Biopsy: Yes
Age: 76
DRE: Neg.
Received: Whole blood in K₂EDTA

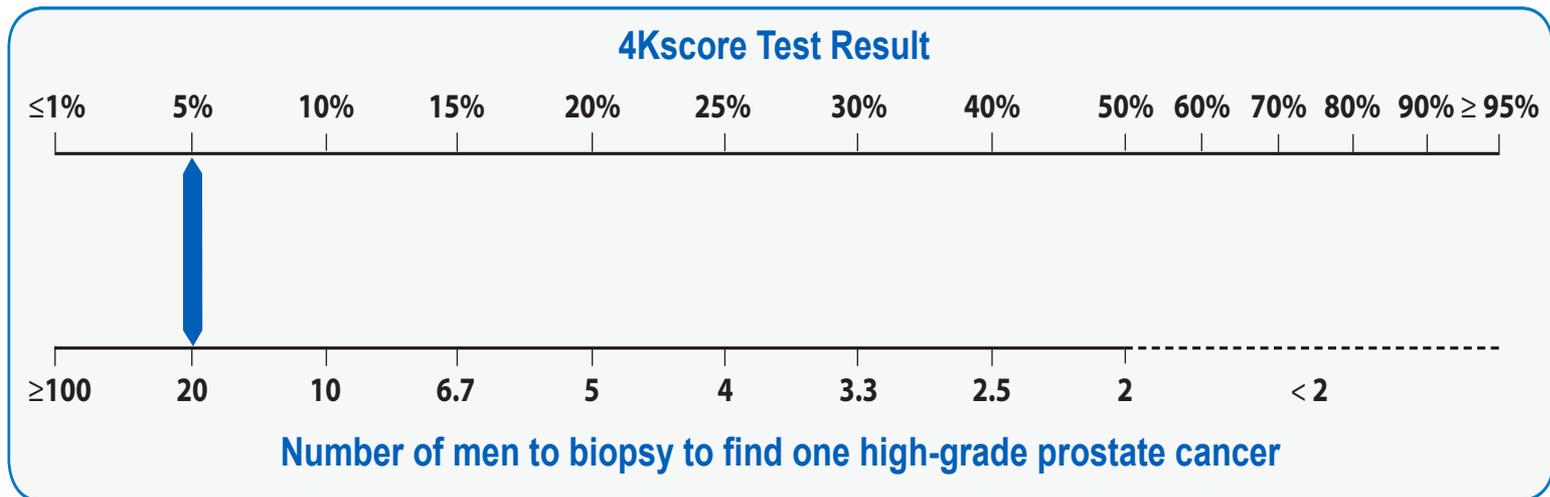
Total PSA and Free PSA Results

Total PSA: 6.23 (Reference Range 0.0 – 4.0 ng/mL)
F/T PSA Ratio: 21% (Reference Range > 25%)

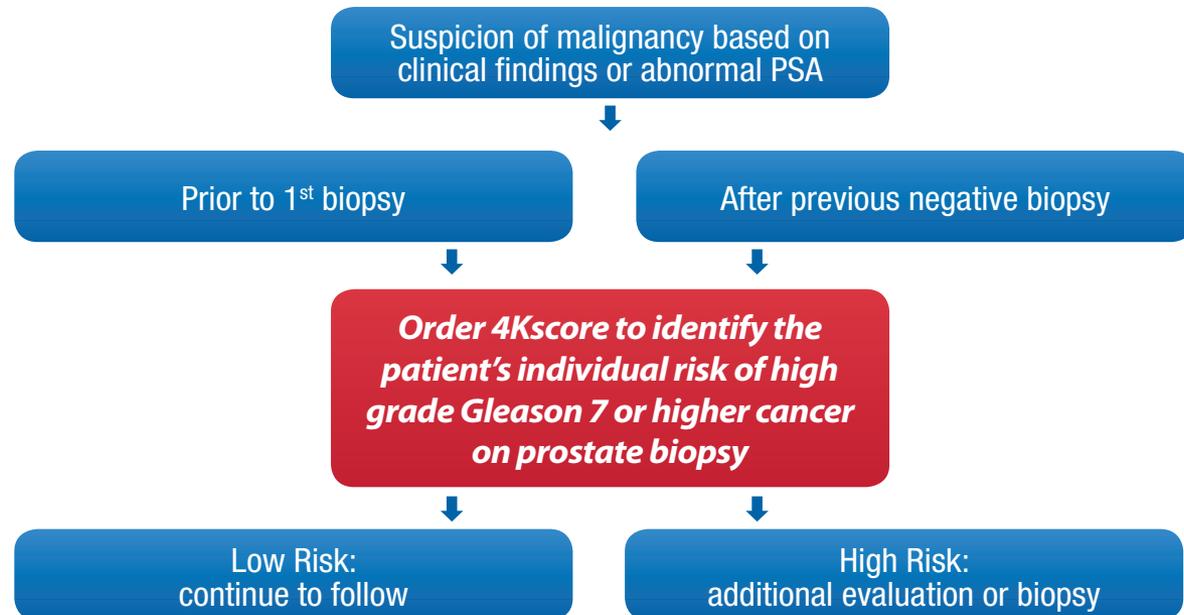
4Kscore Test Result & Interpretation

The patient's **4Kscore Test** result is **5%**

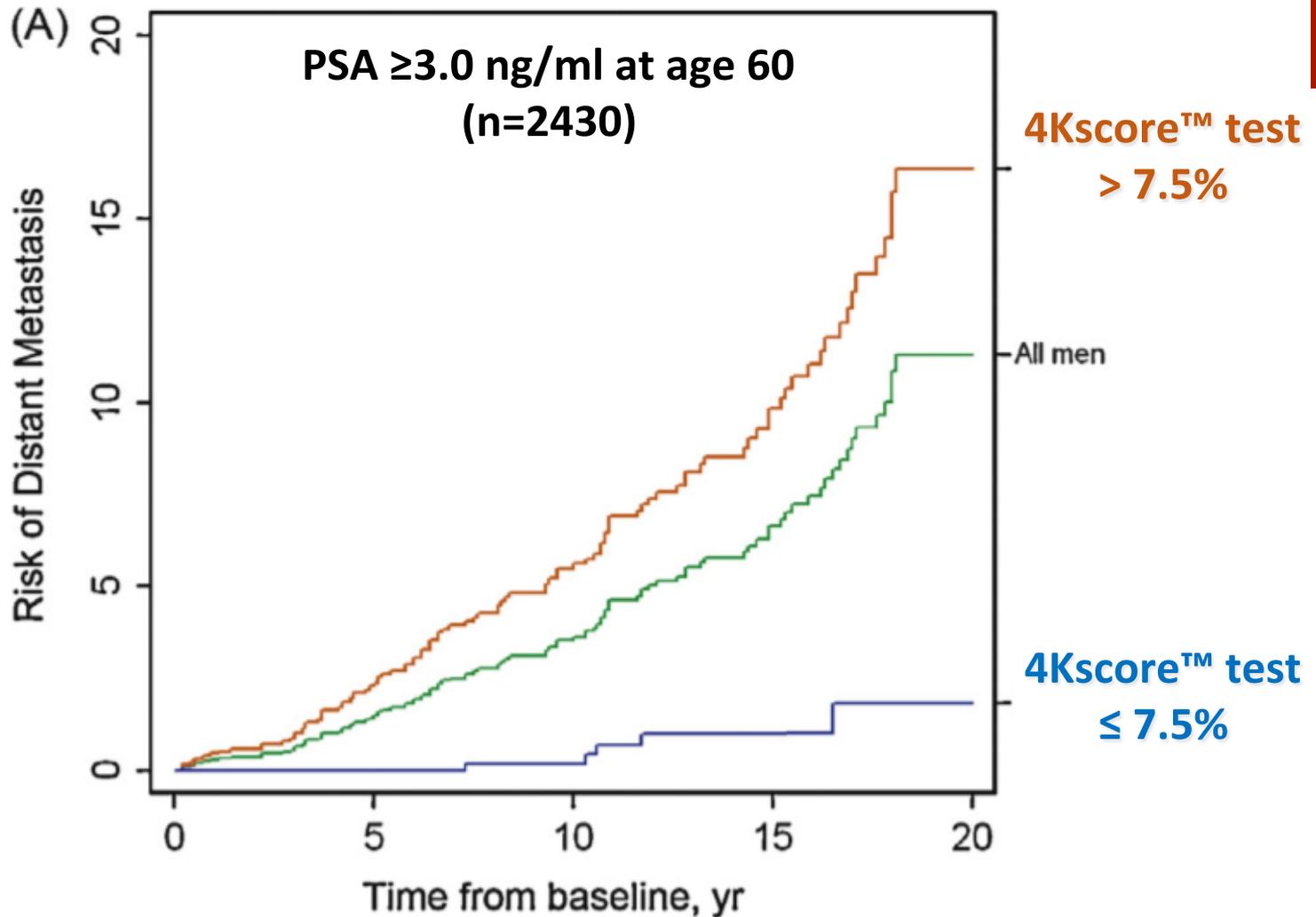
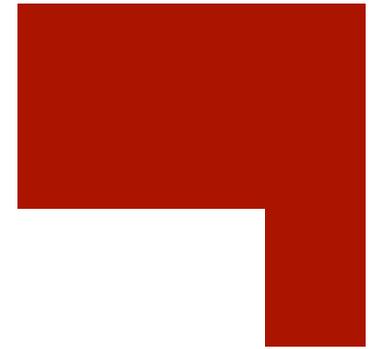
At a **4Kscore Test** result of 5%, about **1 in 20** men biopsied would have high-grade prostate cancer.



- 4Kscore Test: recomendado en la guía NCCN de 2015 con nivel de evidencia 2A previo a la primera biopsia o luego de biopsia negativa con alta sospecha de CaP de alto riesgo



4Kscore™ Test puede predecir probabilidad de metástasis a los 20 años.

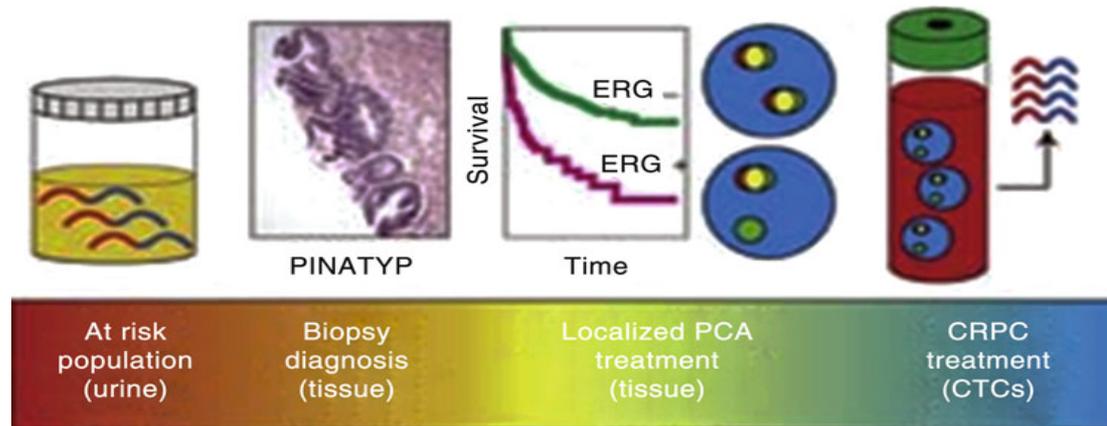


.....otros marcadores



Marcadores séricos no PSA

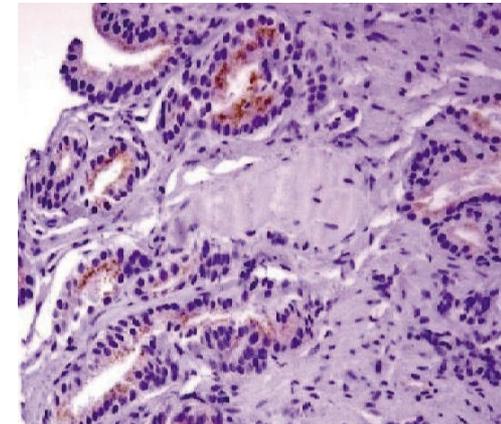
- **CTCs células tumorales circulantes** (> 5 cels/7.5 ml sangre) determina peor pronostico en CPRC.
- Determinación TMPRSS2-ERG



Danila DC, Heller G, Gignac GA, et al: Circulating tumor cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. Clin. Cancer Res. An Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2007; 13: 7053–7058

Marcadores tisulares

- **PSMA** (antígeno prostático específico de membrana (**Prostascint***))
- **P53, BCL-2, KI 67, P63**
- **AMACR** (alfametilacil-coA racemasa) Se utiliza con otros marcadores IHQ para *resolver dudas en lesiones en biopsia de pequeño tamaño o atipias*



Dabir PD, Ottosen P, Hoyer S, Hamilton-Dutoit S. Comparative analysis of three- and two-antibody cocktails to AMACR and basal cell markers for the immunohistochemical diagnosis of prostate carcinoma. *Diagn Pathol.* 2012; 16 (7):81

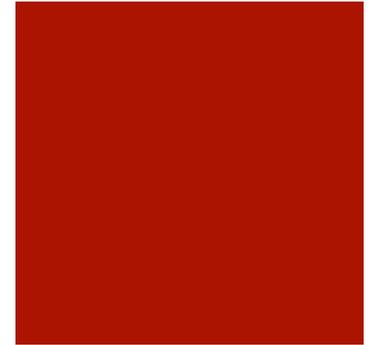
Marcadores genéticos I

- **Gen PTEN** (pérdida de expresión en tinción se asocia con *mayor riesgo de metástasis y progresión*).
- Fusión de **genes TMPRSS2-ERG** podría ayudar a *predecir la respuesta al tratamiento hormonal* donde ERG positivos mejor respuesta.
- **Test ProstaVysion*** (fusión PTEN y TMPRSS2-ERG) expresión inferior al 5-10% pudiera ser *útil en decidir vigilancia expectante o actitud activa en CaP de bajo grado*.



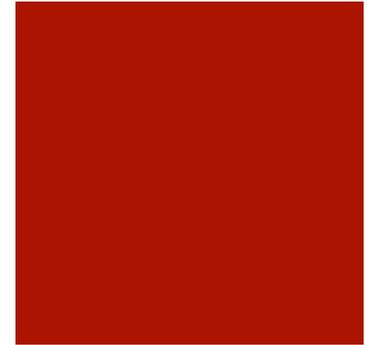
Karnes RJ, Cheville JC, Ida CM, Sebo TJ, Nair AA, Tang H, et al. The ability of biomarkers to predict systemic progression in men with high- risk prostate cancer treated surgically is dependent on ERG status. Cancer Res. 2010;70(22):8994-9000.

Marcadores genéticos II



- **Test PROLARIS*** marcador de PCC expresión ARN en tejido prostático de **46 genes** (RCT-PCR) puede ayudar a *determinar si actitud expectante o activa* en BxP y si tto multimodal en piezas de PR de CaP alto riesgo.
- **Test Oncotype DX*** teste genético con **17 genes** de expresión ARN mediante RC-PCR que ayudaría a *determinar agresividad del tumor* (0-100).

Marcadores genéticos III



- **Test Confirm MDX*** perfil metilación ADN de 3 genes destinado a definir pacientes que *no van a necesitar rebiopsia (reducir al 64%)*. Descartar CaP oculto (90%).
- **Test Decipher*** destinado a *predecir la progresión bioquímica y recidiva* luego de Prostatectomía radical.

Algoritmo con nuevos marcadores genéticos/tisulares

Histología:

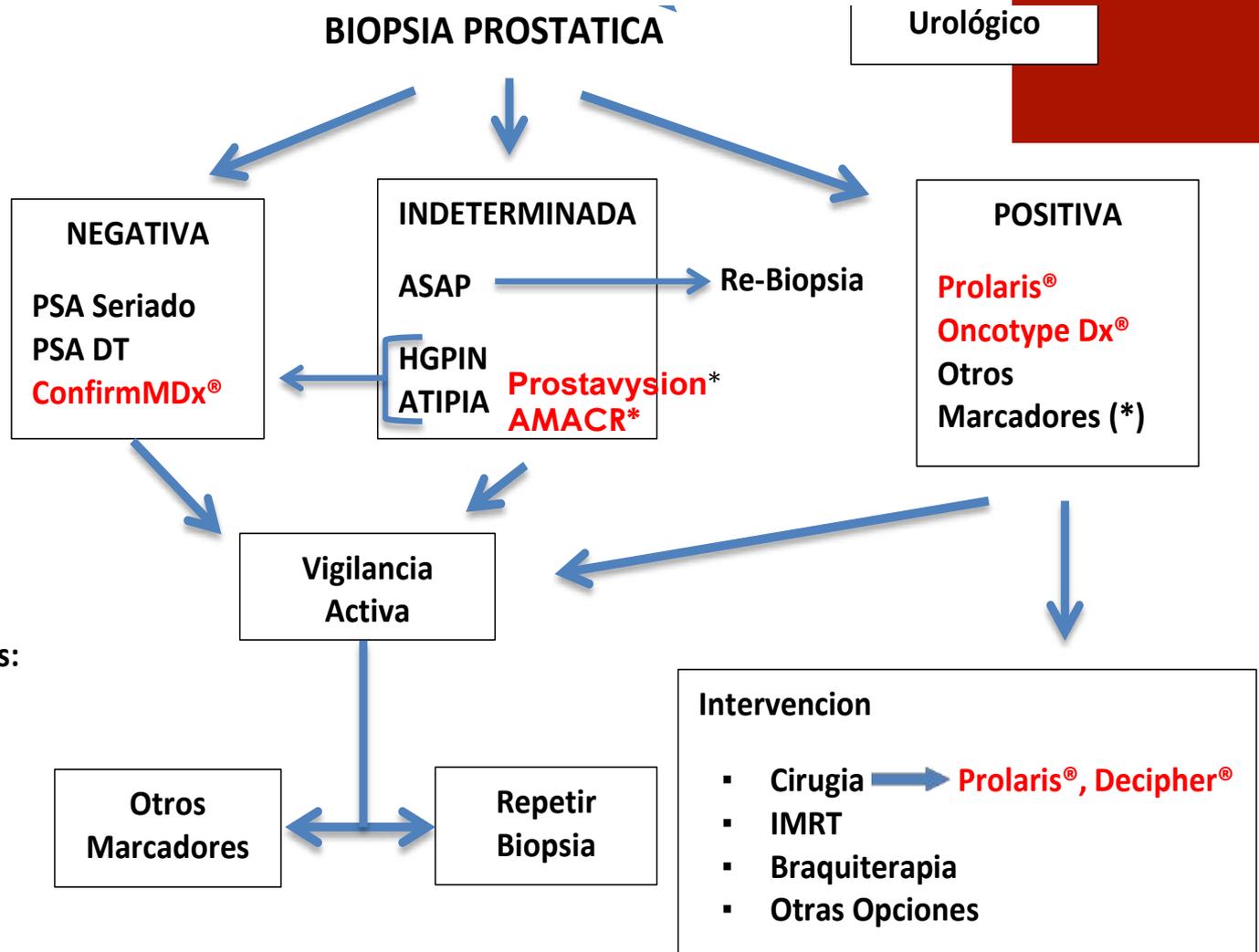
ConfirmMDx®

Determinar Agresividad y Necesidad de Tratamiento:

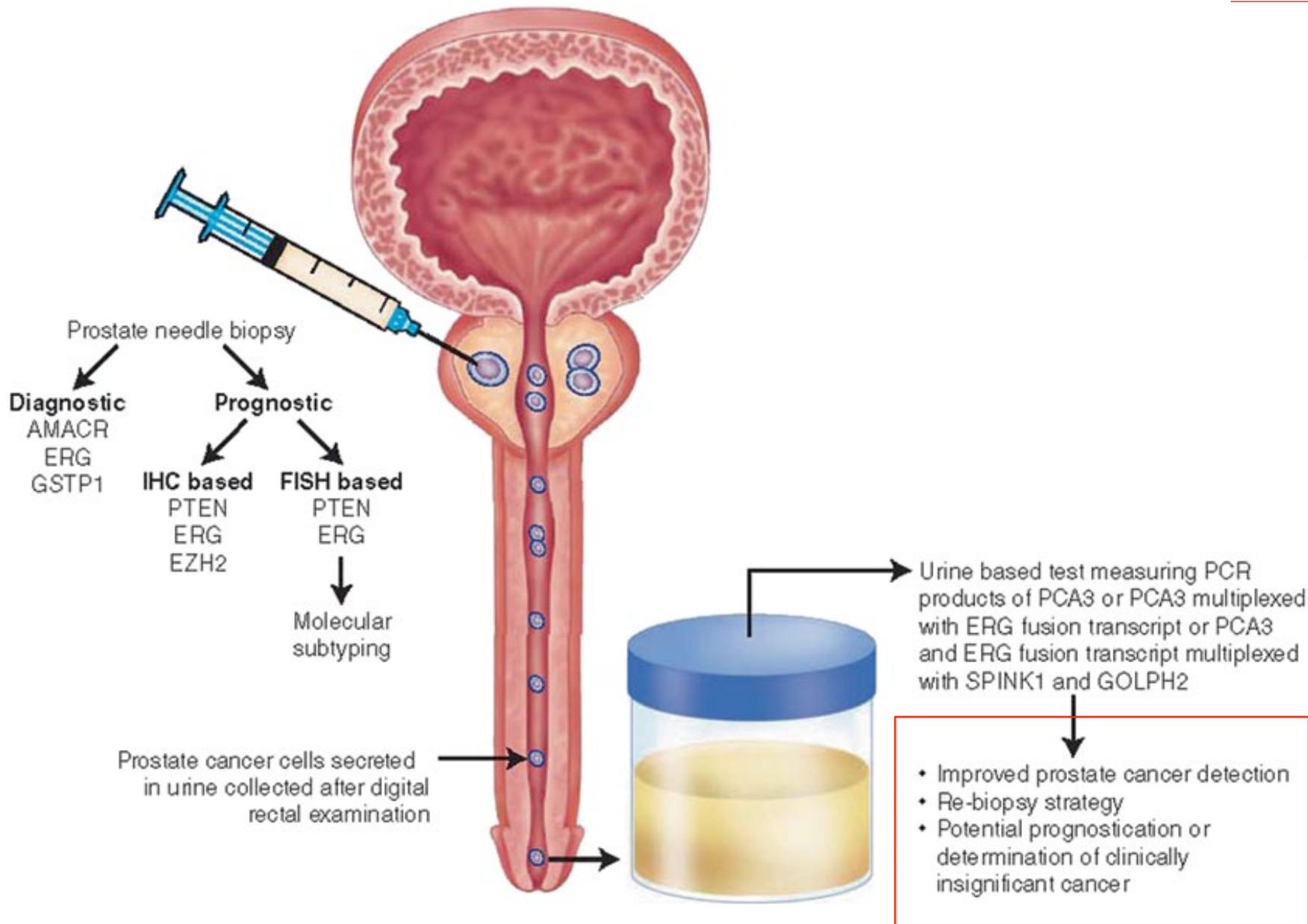
Prolaris®
OncotypeDx®
Decipher®

(*) Otros Marcadores:

- TMRSS-ERG
- RACEMASA
- Citokeratinas
- p63
- PSMA
- PTEN



Aubry W. Budget impact model: epigenetic assay can help avoid unnecessary repeated prostate biopsies, reduce spending. Am Health Drug Benefits. 2013;6:15-24.



¿MARCADOR “CANINO” ?

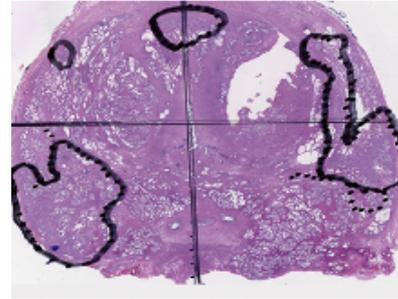
Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection.

Elliker, Kevin R **Nat Rev Urol. 2014 Apr;11(4):187**

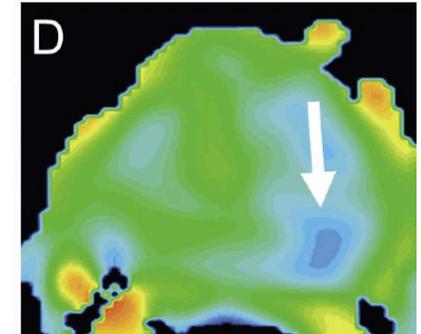
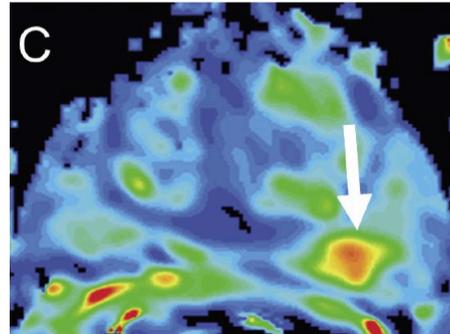
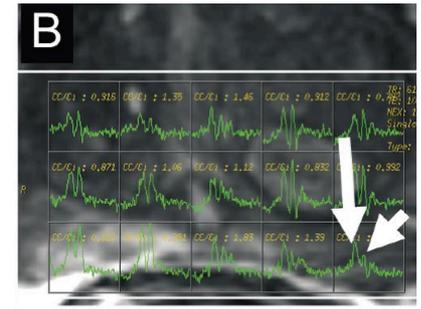
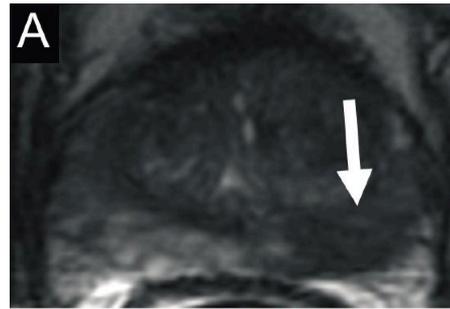


Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine: a step forward in early diagnosis. **Eur Urol. 59(2):197-201, 2011**

Problemas con los marcadores genéticos/tisulares



- HETEROGENICIDAD DEL CaP
- DIFICULTAD EN EL MUESTREO.
- CARÁCTER INVASIVO.



Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. J Urol 2013; 190: 2047-53,



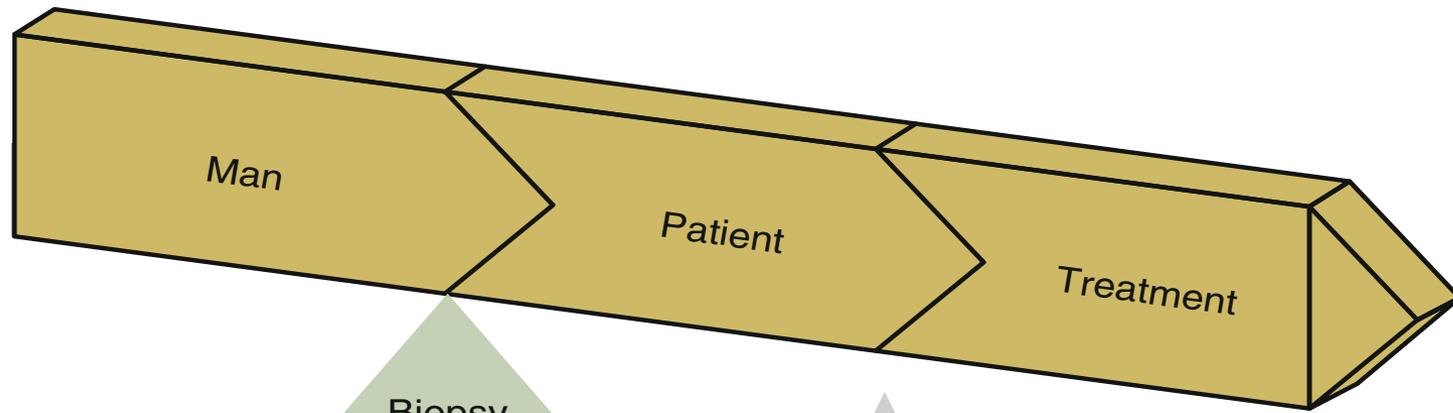
Mensajes para llevar
a casa...

Conclusiones



- Debido a la **controversia que ha suscitado el screening** con el PSA, nuevos marcadores para evitar sobrediagnóstico y sobretratamiento son necesarios.
- El problema es el **alto nivel de heterogenicidad morfológica, clonal y molecular** del CaP que hace complejo cualquier herramienta predictiva.
- La próxima generación de marcadores debe capturar esta heterogenicidad para **permitir una clasificación y estratificación de riesgo basado en fenotipos moleculares**.

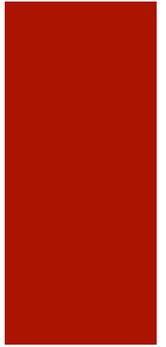
...A man becomes a patient when the decision to perform a biopsy has been taken...



Biopsy

sPSA + urine tests
[PCA3 + gene fusions]

Tissue
grading/staging
-Molecular markers
E-cadherin/EZH2, Ki67 LI,
Gene fusions
Blood
CTC (+), PSA kinetics



¿Cómo podemos mejorar el rendimiento del PSA?

- No screening en gente de edad salvo beneficios.
- No screening con tanta periodicidad.
- No biopsias sin una razón de peso (*mejorar su rendimiento con técnicas de fusión RNM-ECO*)
- Centrar el screening en varones con alto riesgo de CaP que amenacen su vida (*riesgo individualizado: antecedentes, raza, riesgo genético, nuevos marcadores*)
- EMPLEO DE NUEVOS MARCADORES (PCA3, (-2ProPSA, Phi, 4K score,...) validarlos, incluirlos en nomogramas y seguir su cinética.

OBJETIVOS I

■ DECIDIR A QUIÉN BIOPSIAR O REBIOPSIAR

Mejorar especificidad para evitar biopsias innecesarias sin perder CaP relevantes

Mejorar la sensibilidad en PSA bajo sin perder Cap clínicamente relevantes

PHindex (-2proPSA) > 40

PCA3 en orina >35

4KScore > 7,5%

- BIOPSIA NEGATIVA (Confirm DX* descarta CaP oculto y minimiza necesidad de rebiopsia).

OBJETIVOS II

■ BIOPSIA POSITIVA: DECIDIR A QUIÉN TRATAR

■ CAP DE BAJO RIESGO (GLEASON 6) con

- 4Kscore < 7,5% ,
- PCA3 < 20
- Prolaris* o Oncotype DX* negativos y
- Prostavysion* < 10%, valorar **VIGILANCIA ACTIVA**

■ CAP DE ALTO RIESGO (Gleason >7) con 4Kscore > 20%, PCA3 >35 Phi >40, Prolaris* o Decipher* positivos valorar **tratamiento multimodal.**

■ CaP con Test prostavysion* Y CPC* negativo predecir RPTA a tto deprivación androgénica

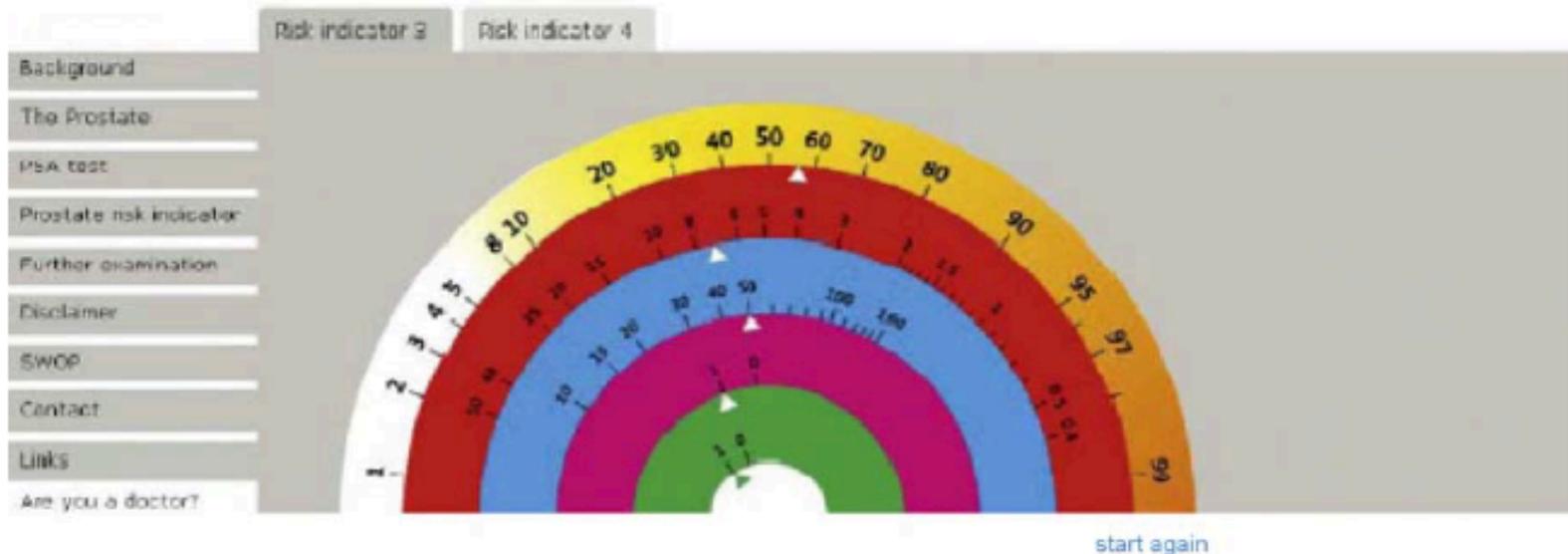
Conclusiones II

Table 1 – European Association of Urology recommendations for early detection of PCa

- (1) Early detection of PCa reduces PCa-related mortality
- (2) Early detection of PCa reduces the risk of being diagnosed and developing advanced and metastatic PCa
- (3) A baseline serum PSA level should be obtained at 40–45 yr of age
- (4) Intervals for early detection of PCa should be adapted according to the baseline PSA serum concentration
- (5) Early detection should be offered to men with a life expectancy ≥ 10 yr
- (6) In the future, multivariate tools to predict clinical risk need to be integrated in the decision-making process

PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

Prostate risk calculator



(<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>)

**Fig. 2 – The prostate risk indicator (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/via.html>).
PSA = prostate-specific antigen.**

GRACIAS POR SU PACIENCIA ¡¡¡

¿ Ha quedado
todo claro?

