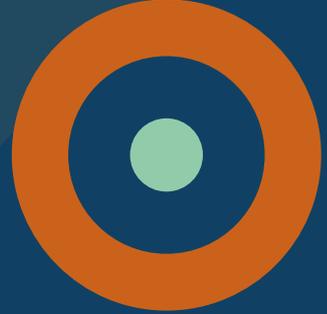


ONCO Bulletin



DIAGNOSI PRECOCE ED EFFICACE DEL CARCINOMA PROSTATICO DI ALTO GRADO: RISULTATI PROMETTENTI PER UN NUOVO TEST URINARIO BASATO SULL'ANALISI DI 18 GENI

Amalia Forte, Ph.D.

Il carcinoma prostatico, con una stima attuale di 1,5 milioni di nuovi casi nel mondo, resta il secondo tumore maligno per frequenza di diagnosi e una delle principali cause di morte per patologia oncologica, con 397.000 decessi stimati a livello globale. In particolare, secondo le stime più recenti dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), il carcinoma prostatico rappresenta il 7,3% di tutti i casi di tumore a livello globale, e il tumore diagnosticato più frequente nell'uomo in quasi due terzi dei Paesi nel mondo (118 su 185), seguito da quello polmonare in 33 Paesi¹. L'incidenza del carcinoma prostatico varia notevolmente in funzione della regione geografica considerata, con i tassi più elevati registrati nell'Europa settentrionale, in Australia/Nuova Zelanda, Caraibi e America settentrionale, e quelli più bassi registrati in diversi Paesi asiatici ed africani¹. Con riferimento specifico all'Italia, il carcinoma prostatico è attualmente

la neoplasia più frequente nei soggetti di sesso maschile (19,8% di tutti i tumori nell'uomo), con 41.100 nuove diagnosi stimate nel 2023 e 8.200 decessi stimati nel 2022. La sua incidenza aumenta con il progredire dell'età, colpendo prevalentemente dopo il 50° anno, con un picco intorno ai 70 anni².

I fattori di rischio del carcinoma prostatico non modificabili includono età, anamnesi familiare e origine etnica. In particolare, i soggetti afro-americani hanno una probabilità di 1,6 volte maggiore di sviluppare carcinoma prostatico rispetto ai soggetti caucasici, suggerendo una maggiore suscettibilità genetica, considerato che numerose varianti genetiche associate al rischio di malattia sono più frequenti negli uomini con progenitori dall'Africa occidentale^{1,3}.

I fattori di rischio modificabili sembrano includere sovrappeso e obesità, oltre a elevate concentrazioni nel sangue del fattore

di crescita insulino-simile (IGF)-1³. L'esame dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA) presente nel siero viene utilizzato da diversi anni come supporto per la diagnosi di carcinoma prostatico su base individuale. Si tratta tuttavia di un biomarcatore certamente molto sensibile ma con un notevole grado di aspecificità. **Esso è inoltre potenzialmente sovraespresso da tutti i carcinomi prostatici, inclusi quelli di basso grado, caratterizzati da indolenza e lenta progressione nel tempo, e per i quali è consigliabile un approccio basato su sorveglianza attiva**^{4,5}. Pertanto, lo screening del carcinoma prostatico basato sul dosaggio del PSA porta ad effettuare biopsie invasive e non necessarie in uomini in realtà non affetti da tumore, oltre che a frequente sovradiagnosi e sovratrattamento di casi di carcinoma prostatico di basso grado^{4,5}.

In risposta a queste problematiche, secondo le attuali linee guida in ambito clinico, viene proposto agli uomini con livelli elevati di PSA nel siero di effettuare una risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) se disponibile, oppure un'analisi di diversi biomarcatori per tentare una stratificazione del rischio prima di effettuare la biopsia⁶. Di fatto, questo approccio basato sull'uso di mpMRI con biopsia mirata ha migliorato il rilevamento di carcinomi prostatici di alto grado visibili alla mpMRI. Tuttavia, la mpMRI ha evidenziato una sensibilità limitata ed è soggetta ad interpretazione soggettiva dei dati da parte degli operatori, oltre a non essere disponibile in contesti più disagiati a causa dei costi elevati e delle situazioni contingenti⁵. Pertanto, **si rendono necessari test di biomarcatori obiettivi e non invasivi che consentano l'identificazione precoce e selettiva di carcinomi prostatici di alto grado**.

In questo contesto, Tosolan JL *et al.* hanno ipotizzato che l'identificazione di nuove molecole, espresse selettivamente da tumori aggressivi di alto grado, potesse migliorare l'accuratezza dei test diagnostici attualmente disponibili ed hanno condotto uno studio che ha portato all'identificazione di un panel di geni utilizzabili come biomarcatori urinari di carcinoma prostatico di alto grado, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati sulla prestigiosa rivista *JAMA Oncology*⁶.

Lo studio diagnostico condotto da Tosolan JL *et al.* si è sviluppato attraverso 3 passaggi consecutivi:

1. I ricercatori hanno inizialmente effettuato **un'analisi di espressione differenziale su dati di trascrittomici** (ovvero relativi all'espressione di RNA) provenienti da diverse istituzioni e relativi a 58.724 target genetici. L'analisi ha utilizzato i dati di sequenziamento dell'RNA da 220 casi di controllo, 71 casi di carcinoma prostatico di grado 1, e 484 casi di carcinoma prostatico di grado 2 o superiore. Gli autori dello studio hanno così identificato un totale di 54 geni candidati come potenziali marcatori di carcinoma prostatico, inclusi 17 marcatori sovraespressi unicamente nel carcinoma prostatico di alto grado. Tali dati di espressione genica, unitamente a diversi fattori clinici (età, etnia, esiti dell'esame rettale, livelli di PSA, anamnesi familiare di carcinoma prostatico, precedente biopsia negativa), sono stati inclusi in un nuovo **modello di test urinario per il carcinoma prostatico di alto grado, il MyProstateScore 2.0**, con (MPS2+) e senza (MPS2) inclusione del dato relativo al volume prostatico, un fattore che ne migliora il valore predittivo, ma non disponibile per tutti i pazienti dello studio in oggetto.
2. Successivamente, è stata adottata una tecnologia basata su qPCR multiplex per valutare i 54 geni candidati marcatori in una **coorte di sviluppo** costituita da 761 partecipanti con età mediana di 63 anni (range: 58-68 anni) e livello mediano di PSA pari a 5,6 ng/ml (range: 4,6-7,2). Alla biopsia preliminare, il 38,5% dei partecipanti alla coorte di sviluppo è risultato essere affetto da carcinoma prostatico di grado 2 o superiore. L'analisi di espressione tramite qPCR dei 54 geni selezionati nei soggetti inclusi nella coorte di sviluppo ha portato alla definizione del test ottimale MPS2 basato sull'analisi dei 18 geni maggiormente informativi della presenza di carcinoma prostatico di alto grado per un potenziale uso clinico standard.
3. Infine, è stata eseguita una validazione esterna in cieco dei modelli MPS2 e MPS2+ utilizzando una **coorte di validazione** costituita da 743 partecipanti con età mediana di 62 anni

(range: 57-68 anni) e livello mediano di PSA pari a 5,6 ng/ml (range: 4,1-8,0). I partecipanti alla coorte di validazione provenivano dalla sperimentazione prospettica NCI EDN PCA3, che aveva arruolato pazienti consecutivi sottoposti a biopsia presso 11 centri universitari, principalmente per livelli elevati di PSA o per anomalie rilevate nel corso dell'esame rettale.

Alla biopsia dello studio, il 20,3% dei 743 partecipanti inclusi nella coorte di validazione è risultato essere affetto da carcinoma prostatico di alto grado. La coorte di validazione è stata inoltre utilizzata per un confronto tra i modelli MPS2 e MPS2+ e altri test già disponibili, tra cui quello basato sul solo livello di PSA nel siero, i modelli multiplex derivati a 2 e 3 geni, il test MPS originale a 2 geni e il Prostate Health Index (PHI).

Le analisi hanno evidenziato che il modello MPS2+, basato sull'analisi di espressione di un pannello di 18 geni in un campione di urine unitamente alla valutazione di diversi fattori clinici del paziente, ha una maggiore accuratezza diagnostica per il

carcinoma prostatico di alto grado rispetto ai test già esistenti (con un valore di 0,82 per l'area sotto la curva ROC [Receiver Operating Characteristic], superiore a quello osservato con gli altri test, tra cui quello basato sul solo PSA plasmatico). Da un punto di vista clinico, l'uso uniforme di questo test avrebbe ridotto in maniera significativa il numero di biopsie o di test di imaging non necessari eseguiti nel 35-51% dei pazienti, pur mantenendo un'elevata sensibilità, con una rilevazione del 95% di carcinomi prostatici di grado 2 o superiore diagnosticati utilizzando in maniera indiscriminata la biopsia in tutti i pazienti con PSA elevato.

I dati dello studio supportano pertanto l'uso di questo nuovo test urinario basato sull'analisi di espressione di 18 geni biomarcatori del carcinoma prostatico di alto grado in pazienti con livelli elevati di PSA sierico al fine di ridurre i potenziali danni legati allo screening per il carcinoma prostatico pur preservandone i benefici a lungo termine⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 Apr 4. doi: 10.3322/caac.21834
2. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=6151&area=tumori&menu=screening>
3. <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/prostate-cancer/>
4. Gao Y, Zhang M, Li X, et al. Serum PSA levels in patients with prostate cancer and other 33 different types of diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019; 162: 377-390. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.12.013
5. Timilshina N, Alibhai SMH, Tomlinson G, et al. Long-term Outcomes Following Active Surveillance of Low-grade Prostate Cancer: A Population-based Study Using a Landmark Approach. *J Urol.* 2023 Mar; 209 (3): 540-548. doi: 10.1097/JU.0000000000003097
6. Tosoian JJ, Zhang Y, Xiao L, et al. Development and Validation of an 18-Gene Urine Test for High-Grade Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2024 Apr 18. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.0455