

Ostrowska, Magdalena, Handzlik, Iwona, Radomska, Martyna, Ostrowski, Adam. Review of commercially available biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(11):192-197. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.11.025> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39667> <https://zenodo.org/record/7277705>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2022;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 31.08.2022. Revised: 20.10.2022. Accepted: 02.11.2022.

## Review Article

# Review of commercially available biomarkers in the diagnosis of prostate cancer

Magdalena Ostrowska, Iwona Handzlik, Martyna Radomska, Adam Ostrowski  
Collegium Medicum UMK w Toruniu

## Abstract

### Introduction

Diagnosing prostate cancer is a complex process. Although PSA testing remains the basic laboratory study, new biomarkers and test are evolving quickly.

### Aim

The aim of this review was to summarize available tests and markers for diagnosing prostate cancer.

### Materials and methods

Literature search was conducted using PubMed and Cochrane databases.

### Results and conclusions

Detailed description of ExoDx, PCA3, SelectMDx, Mi-prostate Score, SchLAP1, PSA, PHI, 4K Score tests was presented. Available test ease qualification for a prostate biopsy or observation. Patients should be qualified individually in deciding on a specific test to be performed. Urologists should be aware of each test mechanism and limitations.

Key words: prostate cancer, PSA, biomarkers, urology, prostate

## Wstęp

Podstawą do podejrzenia raka prostaty nadal jest badanie per rectum (DRE) oraz oznaczenie PSA. Oba badania cechują się niedostateczną czułością i specyficznością. Pomimo postępu w badaniach radiologicznych, takich jak multi-parametryczny rezonans gruczołu krokowego (mpMRI) oraz transrektalna ultrasonografia wysokiej rozdzielczości, nadal podstawą do rozpoznania raka prostaty jest biopsja stercza. Biopsja związana jest z istotnym dyskomfortem pacjenta, jak również ryzykiem powikłań po zabiegu. Obecnie kładzie się duży nacisk na próbę zmniejszenia liczby potrzebnych wycinków (np. powtórna biopsja celowana fuzyjna po mpMRI), lub odstępianie od biopsji całkowite (np. po mpMRI, niskiej dynamice wzrostu PSA lub przy niskich dodatkowych markerach). Oznaczenie markerów raka prostaty

w moczu wydaje się niezwykle atrakcyjną formą oceny ryzyka pacjentów pod kątem obecności raka prostaty i wskazań do biopsji.

#### Materiał i metody

Przeprowadzono przegląd literatury z wykorzystaniem bazy danych PubMed i Cochrane. Celem pracy było przedstawienie aktualnej wiedzy na tematy dostępnych testów i markerów w diagnostyce raka prostaty.

#### Rodzaje dostępnych markerów i testów

W chwili obecnej istnieje tylko ograniczona liczba komercyjnie dostępnych nowych markerów raka prostaty analizowanych z krwi oraz w próbce moczu. Oznaczane testy wyłącznie w krwi to PHI, 4Kscore.[1] W moczu (często z dodatkiem oznaczeń krwi) natomiast komercyjnie dostępne są testy PCA3, MPS, SelectMDx i ExoDx.[1-4] Dostępne badania cechują się relatywnie dobrą czułością i specyficznością. Prowadzone są liczne dalsze badania mające na celu poprawę wykrywalności nowotworów prostaty w szczególności w tzw. „szarej strefie”, tj. w przypadku PSA w zakresie 2-10ng/ml. Dużą uwagę kładzie się także na wykrywanie nowotworów istotnych klinicznie (HG PC), czyli tych o Grupie Ryzyka  $\geq 2$  (GG $\geq 2$ , czyli Gleason Score 3+4 i więcej). W poniższym opracowaniu przybliżymy dostępne markery nowotworowe.

#### ExoDx Prostate IntelliScore Test (EPI)

Test ten opiera się na badaniu moczu, w którym oznaczone są trzy geny egzosomalne. Wynik zaprezentowany jest w skali punktowej, a punktem odcięcia jest 15.6 punkta. Do obliczenia wyniku używane są jedynie oznaczenia genetyczne, parametry oceniane podczas rutynowej wizyty nie są brane pod uwagę (DRE, PSA, dynamika zmiany PSA, gęstość PSA itp.). Grupą docelową przeprowadzonych badań stanowili mężczyźni powyżej 50 roku życia z poziomem PSA 2-10 ng/ml. Grupą porównawczą byli mężczyźni poddani typowej diagnostyce (PSA i DRE). W dwóch badaniach włączono przeszło 1000 mężczyzn.[3, 4] Stwierdzono możliwość uniknięcia nawet 26% biopsji, przy negatywnym czynniku predykcyjnym (negative predictive value NPV) 89%.[4] Łącznie obecnie przebadano ponad pięć tysięcy pacjentów, stwierdzając, że wynik badania miał wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne u około 68% pacjentów. Negatywny wynik u co około czwartego pacjenta pozwalał na uniknięcie biopsji, a dodatni zwiększał szansę na wykrycie raka istotnego klinicznie o 30% (GG $\geq 2$ ).[5]

#### PCA3

Antygen raka prostaty 3 (Prostate Cancer Antigen 3 – PCA3) jest genem prowadzącym do ekspresji do niekodującego mRNA. PCA3 ulega ekspresji tylko w tkance gruczołu krokowego, a w przypadku raka prostaty dochodzi do jego znacznej nad ekspresji.[6, 7] Dzięki powyższemu, może być wykorzystywane jako marker nowotworowy.[8]

Badanie to wykonujemy przez pobranie próbki moczu, bezpośrednio po badaniu per rectum (DRE). [9] Badanie DRE wykonuje się przez 3 ruchy od podstawy do szczytu na każdy płat. Pobrana próbka powinna zawierać pierwsze 20-30ml moczu. Mocz musi być albo poddany badaniu od razu, albo przechowywany w temperaturze 2 do 8 °C. Nie wolno zamrażać wyjściowej próbki moczu. Następnie delikatnie mieszając próbkę moczu 5 razy, pobierane jest 2.5 ml moczu do ostatecznego badania. Należy zwrócić szczególną uwagę, by próbka nie uległa kontaminacji. Tak pobrany mocz, musi zostać zbadany w ciągu maksymalnie 5 dni. Ostateczna próbka może zostać wysłana od razu do badania w temperaturze pokojowej, lub może zostać zamrożona.

Wynik PCA3 jest niezależny od poziomu PSA, wielkości gruczołu krokowego i liczby uprzednich biopsji.[9] W części badań wyniki korelują zarówno z szansą na stwierdzenie raka w biopsji, jak również rosną wraz ze wzrostem gradingu raka prostaty oraz jego zaawansowania ocenionego po prostatektomii radykalnej. [9-11] Część badań nie wykazała powyższych zależności.[1] W dużej metaanalizie włączającej ponad 12 tysięcy pacjentów, czułość metody została określona na 65%, swoistość na 82%, przy NPV 90.0%.[1, 12] PCA3

stał się także elementem kalkulatora ryzyka ERSPC, gdzie nieznacznie zwiększył detekcję raka prostaty (z 79% na 83%).[12]

#### SelectMDx

W badaniu SelectMDx mierzymy poziomy mRNA DLX1 i HOX6 w moczu po badaniu per rectum (DRE). W połączeniu z parametrami klinicznymi, tj. PSA całkowite, gęstość PSA (poziom PSA całkowitego podzielony przez objętość gruczołu krokowego, wartości powyżej 0.1-0.15ng/ml<sup>2</sup> są sugestywne dla obecności raka prostaty), wywiad rodzinny w kierunku raka prostaty oraz fakt wykonania biopsji w przeszłości, badanie SelectMDx cechowało się wysoką czułością i swoistością. Sugerowana liczba biopsji, którą można pominąć by zidentyfikować jedynie pacjentów z HG PC wynosiła 53%. [13]

#### Mi-prostate score/Myprostatescore (MPS)

„Mi-prostate score” (MiPS) jest test oparty na oznaczeniu PCA3 w połączeniu z TMPRSS2-ERG. PCA3 cechuje się relatywnie wysoką czułością, podczas gdy TMPRSS2-ERG cechuje się wysoką swoistością. TMPRSS2-ERG jest chimerycznym białkiem stworzonym z przezłonowej proteazy serynowej 2 „transmembrane protease serine 2” (TMPRSS2) i czynnika transkrypcyjnego z grupy ETS, głównie ERG - „ETS-related gene (ERG)”. [1, 14] Powyższa mutacja obserwowana jest nawet u 53% pacjentów z rakiem prostaty.[15] Co więcej, mutacje TMPRSS2-ERG mogą być związane z gorszym rokowaniem, chociaż nie zostało to jednoznacznie udowodnione. [14, 16] Użycie powyższego testu wraz z PCA3 i kalkulatorem ryzyka ERSPC lub PCPT wydaje się dawać najlepsze rezultaty.[17-19] Test ten od niedawna (03.2020) jest dostępny w USA komercyjnie pod nazwą „MYPROSTATESCRE MPS”.

#### SChLAP1

Locus drugiego chromosomu związany z prostatą-1 „second chromosome locus associated with prostate-1” SChLAP1 jest długim, niekodującym RNA. Wpływa na rozwój raka prostaty poprzez hamowanie kompleksu białek hamujących nowotwór SWI/SNF. Podejrzewa się, że SChLAP1 jest szczególnie obecny w rakach o niskim zróżnicowaniu.[20] Obecność SChLAP1 sugeruje istotnie większe ryzyko przerzutów OR2.45 (95% CI 1.7-3.53). [21] Zważywszy na swój profil, długie, niekodujące RNA SChLAP1 mogłoby być użyte w połączeniu z PCA3 i TMPRSS2-ERG. Obecna badania tego typu są ograniczone. SChLAP1 nie jest komercyjnie dostępne.

#### PSA

Swoisty antygen sterczowy (Prostate-Specific Antigen, PSA) jest najpowszechniej używanym i uznanym markerem raka prostaty oznaczanym w surowicy krwi. Najczęściej oznaczany jest PSA całkowity, ewentualnie PSA całkowity i wolny. Frakcja wolnego do całkowitego może być sugestywna dla procesu złośliwego w tzw „szarej strefie”, tj. gdy PSA jest pomiędzy 2-10ng/ml. Frakcja poniżej 10% sugeruje raka, powyżej 25% sugeruje łagodny rozrost, a wyniki pomiędzy są niekonkluzywne.[22] W celu poprawienia użyteczności badania PSA zaczęto także oznaczać inne izoformy PSA – tj. bPSA, proPSA, p2PSA i iPSA. Powyższe oznaczenia stały się podstawą do stworzenia testów 4KScore i PHI.

#### PHI

The Beckman Coulter Prostate Health Index (PHI) jest formułą matematyczną uwzględniającą 3 izoformy PSA – PSA całkowity, wolny oraz proPSA (p2PSA). W badaniu klinicznym uwzględniającym 892 mężczyzn z PSA między 2, a 10ng/ml, przy normalnym DRE, PHI wykazał się czułością sięgającą 80-95%.[23] Wysokie wartości PHI korelowały również z gorzej zróżnicowanymi nowotworami.[23]

#### 4K Score

Test ten opiera się na 4 kalikreinach – tj. PSA całkowitym (tPSA), PSA wolnym (fPSA), iPSA i ludzkiej kalikreinie 2. By obliczyć ostateczny wynik, parametry powyższe rozpatruje się również w kontekście danych klinicznych – wiek, DRE oraz faktu poprzednio

wykonywanych biopsji. [1, 24] W dużej metaanalizie podsumowano wyniki dla przeszło 11 tysięcy pacjentów. Przy przyjętym punkcie odcięcia wynoszącym 7.5% można uniknąć około co trzeciej biopsji, nie rozpoznając jedynie 8.6% raków grupy ryzyka (GG) 2 lub 3 (czyli Gealson Score 3+4 lub 4+3) oraz nie pomijając żadnego raka GG 4 lub 5 (czyli Gleason Score 4+4 i powyżej).[25, 26]

#### Ograniczenia metodyki wynikające z samej biopsji prostaty

Oceniając wszystkie testy nowoczesnych biomarkerów należy pamiętać, że ocena wyniku histopatologicznego opiera się na wyniku biopsji prostaty. Zwykła biopsja prostaty, w której pobieramy 12 wycinków z prostaty ma ryzyko niedoszacowania w kierunku raka istotnego klinicznie sięgające nawet 53%.[27] Zgodnie z obecnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, przed każdą biopsją powinno wykonać się mpMRI. Nawet w takim przypadku ryzyko niedoszacowania sięga 10-20%. [27, 28] Należy powyższe niedoszacowanie rozważyć, podczas analizowania wyników nowoczesnych biomarkerów, gdyż możliwym jest, że wyniki uznane za fałszywie dodatnie, są w rzeczywistości prawdziwie dodatnie, a niedoskonałość leży po stronie biopsji.

#### Nowoczesne biomarkery w kontekście mpMRI

Celem zarówno biomarkerów, jak i mpMRI jest identyfikacja zmian istotnych klinicznie oraz redukcja liczby wykonywanych niepotrzebnie biopsji, co przekłada się na zmniejszenie „nadwykrywalności” i nadmiernego leczenia. W przypadku połączenia mpMRI i biomarkerów, chociaż znacząco poprawiamy NPV, zmniejszamy jednak również liczbę biopsji, które możemy pominąć. W przypadku użycia dodatkowego markera szansa na znalezienie raka istotnego klinicznie przy zmianach w mpMRI o charakterze PIRADS 4/5 wynosi: EPI-OR14.7, 4K-OR 12.9, SelectMDx-OR 3.6. Analogicznie liczba biopsji którą można pominąć zmniejszy się dla: 4K – z 14.2% do 6.9%, EPI – z 19.7% do 9.1%, SelectMDx z 49.0% do 20.4%. Ilość pominiętych HG PC przy jednoczesnym wyniku PIRADS 4/5: 4K-1.4%, EPI- 0%, SelectMDx – 23.1%.[29]

#### Ceny obecnie dostępnych nowoczesnych testów

Ceny obecnie dostępnych testów wahają się znacznie, a przedstawione dane są pobrane z cenników dostępnych w USA. Najtańszym testem jest PHI, jego cena to około \$80-100. Cena pozostałych waha się od \$500 do \$1300.[30, 31] W warunkach ekonomii zachodnio-europejskich, jak i amerykańskich, powszechne użycie testów w niektórych wskazaniach mogłoby mieć uzasadnienie również ekonomiczne.[31]

#### Podsumowanie

Dostępne testy ułatwiają podjęcie decyzji o biopsji gruczołu krokowego lub o obserwacji. Należy indywidualnie ocenić korzyść u każdego pacjenta z ich przeprowadzenia. Znajomość mechanizmu testu, jego ceny i ograniczeń pozwala na optymalny wybór testu.

#### References

1. Becerra, M.F., V.S. Atluri, A.S. Bhattu, et al., *Serum and urine biomarkers for detecting clinically significant prostate cancer*. Urol Oncol, 2020.
2. Fujita, K. and N. Nonomura, *Urinary biomarkers of prostate cancer*. Int J Urol, 2018. **25**(9): p. 770-779.
3. McKiernan, J., M.J. Donovan, V. O'Neill, et al., *A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy*. JAMA Oncol, 2016. **2**(7): p. 882-9.
4. McKiernan, J., M.J. Donovan, E. Margolis, et al., *A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10ng/ml at Initial Biopsy*. Eur Urol, 2018. **74**(6): p. 731-738.

5. Tutrone, R., M.J. Donovan, P. Torkler, et al., *Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2-10 ng/mL*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2020.
6. Bussemakers, M.J., A. van Bokhoven, G.W. Verhaegh, et al., *DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer*. Cancer Res, 1999. **59**(23): p. 5975-9.
7. Neves, A.F., T.G. Araujo, W.K. Biase, et al., *Combined analysis of multiple mRNA markers by RT-PCR assay for prostate cancer diagnosis*. Clin Biochem, 2008. **41**(14-15): p. 1191-8.
8. Loeb, S., *Does PCA3 help identify clinically significant prostate cancer?* Eur Urol, 2008. **54**(5): p. 980-1.
9. Deras, I.L., S.M. Aubin, A. Blase, et al., *PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome*. J Urol, 2008. **179**(4): p. 1587-92.
10. Whitman, E.J., J. Groskopf, A. Ali, et al., *PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume*. J Urol, 2008. **180**(5): p. 1975-8; discussion 1978-9.
11. Nakanishi, H., J. Groskopf, H.A. Fritsche, et al., *PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance*. J Urol, 2008. **179**(5): p. 1804-9; discussion 1809-10.
12. Qin, Z., J. Yao, L. Xu, et al., *Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis*. Int Braz J Urol, 2019. **45**.
13. Van Neste, L., R.J. Hendriks, S. Dijkstra, et al., *Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score*. Eur Urol, 2016. **70**(5): p. 740-748.
14. Raja, N., C.M. Russell, and A.K. George, *Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer*. Transl Androl Urol, 2018. **7**(Suppl 4): p. S436-S442.
15. Esgueva, R., S. Perner, J.L. C, et al., *Prevalence of TMPRSS2-ERG and SLC45A3-ERG gene fusions in a large prostatectomy cohort*. Mod Pathol, 2010. **23**(4): p. 539-46.
16. Hagglof, C., P. Hammarsten, K. Stromvall, et al., *TMPRSS2-ERG expression predicts prostate cancer survival and associates with stromal biomarkers*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e86824.
17. Fradet, Y., F. Saad, A. Aprikian, et al., *uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer*. Urology, 2004. **64**(2): p. 311-5; discussion 315-6.
18. Wei, J.T., Z. Feng, A.W. Partin, et al., *Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer?* J Clin Oncol, 2014. **32**(36): p. 4066-72.
19. Tomlins, S.A., J.R. Day, R.J. Lonigro, et al., *Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment*. Eur Urol, 2016. **70**(1): p. 45-53.
20. Prensner, J.R., M.K. Iyer, A. Sahu, et al., *The long noncoding RNA SchLAPI promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI/SNF complex*. Nat Genet, 2013. **45**(11): p. 1392-8.
21. Lin, D., *Commentary on "RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: A multi-institutional high-throughput analysis of SchLAPI."* Prensner JR, Zhao S, Erho N, Schipper M, Iyer MK, Dhanasekaran SM, Magi-Galluzzi C, Mehra R, Sahu A, Siddiqui J, Davicioni E, Den RB, Dicker AP, Karnes RJ, Wei JT, Klein EA, Jenkins RB, Chinnaiyan AM, Feng FY, University of Washington-Urology, Seattle, WA. Lancet Oncol 2014; **15**(13):1469-80. Urol Oncol, 2016. **34**(11): p. 521-522.

22. Catalona, W.J., D.S. Smith, and D.K. Ornstein, *Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements.* JAMA, 1997. **277**(18): p. 1452-5.
23. Catalona, W.J., A.W. Partin, M.G. Sanda, et al., *A multicenter study of [-2]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**(5): p. 1650-5.
24. Punnen, S., N. Pavan, and D.J. Parekh, *Finding the Wolf in Sheep's Clothing: The 4Kscore Is a Novel Blood Test That Can Accurately Identify the Risk of Aggressive Prostate Cancer.* Rev Urol, 2015. **17**(1): p. 3-13.
25. Zappala, S.M., P.T. Scardino, D. Okrongly, et al., *Clinical performance of the 4Kscore Test to predict high-grade prostate cancer at biopsy: A meta-analysis of us and European clinical validation study results.* Rev Urol, 2017. **19**(3): p. 149-155.
26. Stattin, P., A.J. Vickers, D.D. Sjoberg, et al., *Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study.* Eur Urol, 2015. **68**(2): p. 207-13.
27. El-Shater Bosaily, A., C. Parker, L.C. Brown, et al., *PROMIS--Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer.* Contemp Clin Trials, 2015. **42**: p. 26-40.
28. Ahmed, H.U., A. El-Shater Bosaily, L.C. Brown, et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study.* Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
29. Fasulo, V. *Clinical utility of biomarkers 4K score, SelectMDx and ExoDx with MRI for the detection of high-grade prostate cancer.* 2020; Available from: [https://www.exosomedx.com/sites/default/files/2020-02/Meeting%20Library%20-%20Clinical%20utility%20of%20biomarkers%204K%20score%2C%20SelectMDx%20and%20ExoDx%20with%20MRI%20for%20the%20detection%20of%20high-grade%20prostate%20cancer\\_.pdf](https://www.exosomedx.com/sites/default/files/2020-02/Meeting%20Library%20-%20Clinical%20utility%20of%20biomarkers%204K%20score%2C%20SelectMDx%20and%20ExoDx%20with%20MRI%20for%20the%20detection%20of%20high-grade%20prostate%20cancer_.pdf).
30. Osses, D.F., M.J. Roobol, and I.G. Schoots, *Prediction Medicine: Biomarkers, Risk Calculators and Magnetic Resonance Imaging as Risk Stratification Tools in Prostate Cancer Diagnosis.* Int J Mol Sci, 2019. **20**(7).
31. Sathianathen, N.J., K.M. Kuntz, F. Alarid-Escudero, et al., *Incorporating Biomarkers into the Primary Prostate Biopsy Setting: A Cost-Effectiveness Analysis.* J Urol, 2018. **200**(6): p. 1215-1220.