

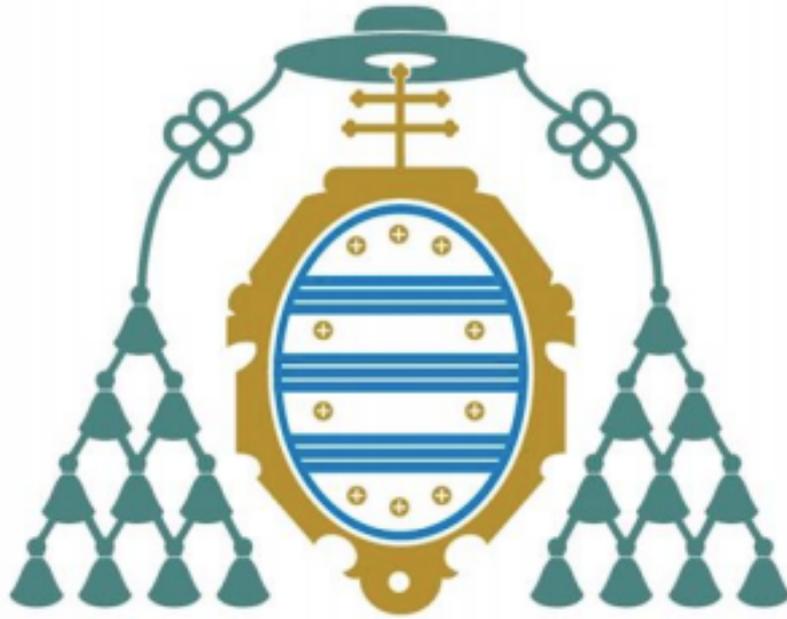
Universidad de Oviedo.

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**PCA3 Y SU CORRELACIÓN CON EL PSA, BIOPSIA
PROSTÁTICA Y EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMIA
RADICAL EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO-PATOLÓGICO DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA.**

DIEGO CASTANEDO ÁLVAREZ

Tesis doctoral 2021



Universidad de Oviedo.

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**PCA3 Y SU CORRELACIÓN CON EL PSA, BIOPSIA
PROSTÁTICA Y EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMIA
RADICAL EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO-PATOLÓGICO DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA.**

DIEGO CASTANEDO ÁLVAREZ

Tesis doctoral 2021



Universidad de Oviedo

PCA3 Y SU CORRELACIÓN CON EL PSA, BIOPSIA
PROSTÁTICA Y EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMIA
RADICAL EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO-PATOLÓGICO
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

Autor: Diego Castanedo Álvarez.

Directores: Safwan Escaf Barmadah y Antonio
Jalón Monzón.



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: PCA3 Y SU CORRELACIÓN CON EL PSA, BIOPSIA PROSTÁTICA Y EL ESPÉCIMEN DE PROSTATECTOMIA RADICAL EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO PATOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.	Inglés: PCA3 AND ITS CORRELATION WITH PSA, PROSTATE BIOPSY AND RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMEN IN THE CLINICO-PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER.
2.- Autor	
Nombre: DIEGO CASTANEDO ÁLVAREZ	DNI/Pasaporte/NIE: _____
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD.	
Órgano responsable: COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO.	

RESUMEN (en español)

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en el varón en el mundo occidental. Para reducir la mortalidad y aumentar la tasa de supervivencia es importante su detección en una etapa temprana de la enfermedad. El uso ineficiente del PSA como marcador tumoral en sangre conlleva, en muchas ocasiones, biopsias de próstata (BP) innecesarias.

El PCA3 como marcador tumoral en orina puede ahorrar la mitad de las biopsias de próstata basándose en su alto Valor Predictivo Negativo (VPN).

Por otro lado, combinando el PCA3 con los hallazgos de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp), cada vez más empleada en la decisión de primera y segundas biopsias, podría mejorar su rentabilidad diagnóstica.

El objetivo principal de este estudio es evaluar el PCA3 en orina como herramienta diagnóstica y pronóstica. Se pretende validar el corte numérico del PCA3 y correlacionar dicho valor con el nivel sérico del PSA, la BP y la pieza de prostatectomía radical.

Material y Métodos

Se incluyen un total de 476 pacientes que fueron sometidos al test PCA3 tras una BP previa negativa. Se realizó un análisis descriptivo de cada variable recogida, y se estudiaron las diferencias y relaciones entre ellas. El nivel de significación empleado fue 0.05. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.0.

Resultados

La edad media fue de 67 años. El valor medio de PCA3 fue de 39,7. Se diagnosticaron 72 nuevos de cáncer de próstata, en su mayoría grupo grado 1, siendo la mayoría diagnosticados con un s-PCA3 de 48. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el s-PCA3 y el Gleason y mayor gradación en la escala PI-RADS con un s-PCA3 de 48 se hubiesen ahorrado un 74,10% de biopsias.

El punto de corte óptimo de acuerdo al índice de Youden resultó ser 48, arrojando una especificidad del 70,10 %, una sensibilidad del 63,89 %, un valor predictivo negativo del 72,34 % y un valor predictivo positivo del 61,33 %.

No se encontraron diferencias significativas del PCA3 como herramienta pronóstica.

Conclusión

Nuestros resultados muestran una buena capacidad diagnóstica del test, sobre todo debido a su elevado VPN. Así mismo, hemos confirmado una asociación entre el valor de PCA3 y el Gleason score de la BP, así como, con lesiones de más alto grado en la RMmp, tomando como punto de corte un s-PCA3 de 48.



RESUMEN (en Inglés)

Background

Prostate cancer (PCa) is the second leading cause of cancer-related death in men in the Western world. In order to reduce mortality and increase the survival rate, it is essential to detect it at an early stage of the disease. The inefficient use of PSA as a tumor marker in blood often leads to unnecessary prostate biopsies.

PCA3 as a urine tumor marker can save half of prostate biopsies based on its high negative predictive value (NPV).

On the other hand, combining the PCA3 with the multiparametric prostate MRI (mpMRI), which is increasingly being used in the decision of the first and second biopsies), could improve its diagnostic yield.

The main objective of this study is to evaluate PCA3 in urine as a diagnostic and prognostic tool. The aim is to validate the numerical cutoff of the PCA3 and correlate this value with the serum level of PSA, the prostate biopsy and the radical prostatectomy specimen.

Material and methods

A total of 476 patients were included who undergone the PCA3 test after a previous negative biopsy. A descriptive analysis of each collected variable was carried out, and the differences and relationships between them were analysed. The level of significance used was 0.05. The statistical analysis was carried out using the R program (R Development Core Team), version 3.6.0.

Results

The mean age was 67 years. The mean PCA3 value was 39.7. Seventy-two new prostate cancers were diagnosed, mostly group grade 1, the majority being diagnosed with an score-PCA (s-PCA) of 48. Statistically significant differences were found between the s-PCA3 and the Gleason score and higher grading on the PI-RADS scoring system. With an s-PCA3 of 48, 74.10% of biopsies would have been saved. The optimal cut-off point according to the Youden index was found to be 48, yielding a specificity of 70.10%, a sensitivity of 63.89%, a negative predictive value of 72.34% and a positive predictive value of 61.33 %. No differences were found for PCA3 as prognostic tool.

Conclusion

Our results show a good diagnostic capacity of the test, mainly due to its high negative predictive value. Moreover, we have confirmed an association between the PCA3 value and the Gleason score of the biopsy and between the PCA3 and higher-grade lesions on mpMRI, with an s-PCA3 of 48.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD.

AGRADECIMIENTOS.

Llegados a este punto, parece lógico pensar que escribir esta página después de haber redactado una tesis entera, resulta fácil. Sin embargo, no lo es tanto a la hora de expresar lo que siento.

Ha sido un viaje duro, incluso exhausto y en muchas veces tórpido, en el que me parecía muchas veces imposible llegar a pensar que llegaría al momento en el que ahora mismo me encuentro, depositar el trabajo de tantos años.

En primer lugar, agradecer a mi director de tesis, Safwan Escaf, por ofrecerme la posibilidad de convertirme en doctor en mis primeros años de residencia. Gracias por la motivación aportada y por hacerme encontrar siempre un camino alternativo

Antonio Jalón, mi otro director, un pilar fundamental en todo esto. Gracias por hacer de ese guía sabio, que te muestra la luz al final de túnel justo cuando más la necesitas; así como, por el apoyo y la confianza, que siempre me has transmitido y depositado en mí.

A mi incondicional madre, que día tras día, durante 3 años, me ha estado preguntando sobre los avances de mi tesis. Un motor fundamental, incesante, a veces incluso, irritante, pero siempre luchadora y positiva. Gracias por todo lo que me has enseñado, todo esto, te lo debo a ti. Mi padre; muchas veces en la sombra, pero siempre preocupado. Gracias por dármele todo, sin pedir nunca nada a cambio.

Mis hermanos, los dos grandes eslabones de mi vida. Muchos años vividos juntos, buenos y malos momentos, algunos incluso, con lloros y alguna que otra lágrima, pero aquí estamos igual de unidos que siempre, a pesar de las grandes barreras geográficas que se nos han planteado. Gracias por ser mi ejemplo para seguir.

A el resto de mi familia, que siempre me apoyaron en todos los momentos difíciles, sobre todo cuando decidí convertirme en médico. Gracias por el sólido apoyo mostrado siempre, en lo bueno y en lo no tan bueno, pero siempre unidos.

Fundamental recordar a mis dos grandes abuelos, que ya no se encuentra aquí para poder ver cómo me convierto en doctor.

A mi gran amiga Adela, uno de los mejores fichajes de la residencia. Has sido desde el minuto uno pura motivación para mí. Simplemente, gracias por ayudarme en toda esta travesía.

Y otra mucha gente, que saben lo importante que son para mí y lo bien que me hacen sentir al tenerlos a mi lado. Todo éste camino hubiese sido de los más aburrido sin vosotros. Gracias por hacer fácil lo difícil con la simplicidad del día a día.

Por último lugar, y no por ello menos importante, a la unidad de Consultoría Estadística de Oviedo, en especial a Tania Iglesias Cabo, por saber entender mi explicaciones a pesar de mis escasos conocimientos estadísticos. Gracias por transformar una realidad inteligible en algo más llevadero y asequible incluso, apetecible.

INDICE DE CONTENIDOS.

<u>1. INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>15</u>
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER.....	15
1.1.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA (CAP) EN ESPAÑA.....	15
1.1.2. MORTALIDAD POR CÁNCER DE PRÓSTATA EN ESPAÑA.....	16
1.2 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	17
1.2.1. HISTORIA FAMILIAR Y CARGA GENÉTICA.....	17
1.2.2 FACTORES DE RIESGO.....	18
1.3. DIAGNÓSTICO DE CAP.....	19
1.3.1 CLÍNICO.....	20
1.3.2. ANALÍTICO.....	20
1.3.3 ANATOMOPATOLÓGICO – BIOPSIA PROSTÁTICA (BP).....	22
1.3.4 RADIOLÓGICO.....	24
1.4. MARCADORES TUMORALES.....	25
1.4.1. BIOMARCADORES TISULARES.....	25
1.4.2. BIOMARCADORES SANGUÍNEOS Y URINARIOS.....	27
1.4.3. NUEVOS BIOMARCADORES.....	31
1.5. PROGRAMAS DE DETECCIÓN PRECOZ Y CRIBADO POBLACIONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	32
1.2. ESTADIFICACION EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	36
1.3. PREDICCIÓN DE LA EXTENSIÓN DEL TUMOR.....	39
1.3.1. PSA.....	39
1.3.2. TACTO RECTAL.....	39
1.3.3. BIOPSIA PROSTÁTICA.....	39
1.3.4. COMBINACIÓN DE PARÁMETROS PRE – TRATAMIENTO.....	41
1.3.5. PRUEBAS DE IMAGEN.....	43
<u>2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....</u>	<u>48</u>
<u>3. OBJETIVOS.....</u>	<u>51</u>
<u>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</u>	<u>54</u>
4.1. MATERIAL – PACIENTES.....	54
4.2. MÉTODO – ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	54
4.3. MÉTODO DE LA OBTENCIÓN DE LA MUESTRA URINARIA PARA EN ANÁLISIS DE PCA3.	55
4.4. DETERMINACIÓN E INTERPRETACIÓN DEL SCORE DEL PCA3.....	56
4.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	59
<u>5. RESULTADOS.....</u>	<u>62</u>
5.1. DESCRIPCIÓN DE NUESTRA SERIE – ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	62
5.2. ESTUDIO ANALÍTICO – RELACIÓN DEL PCA3 CON EL RESTO DE VARIABLES.....	65
5.2.1. RELACIÓN ENTRE PCA3 Y EL ESTADIAJE GLEASON.....	65

5.2.2.	RELACIÓN ENTRE PCA3 Y EL TR.....	66
5.2.3.	RELACIÓN ENTRE PCA3 Y LA CLASIFICACIÓN PI-RADS.	66
5.2.4.	RELACIÓN ENTRE PCA3, DIAGNÓSTICO CAP Y CARGA TUMORAL (PORCENTAJE DE CILINDROS AFECTADOS).....	67
5.2.5.	RELACIÓN ENTRE PCA3 Y LA PRESENCIA DE PIN AG, DE INVASIÓN PERINEURAL Y LA OBTENCIÓN DE MÁRGENES LIBRES EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL.	69
5.3.	ESTUDIO ANALÍTICO – RELACIÓN DE LA TOMA DE DUODART® (DUTASTERIDA Y TAMSULOSINA) Y EL RESTO DE VARIABLES.	70
5.3.1.	RELACIÓN ENTRE DUODART®, EL DESARROLLO POSTERIOR DE CAP Y LA CARGA TUMORAL (PORCENTAJE DE CILINDROS AFECTADOS).	70
5.3.1.	RELACIÓN ENTRE DUODART® Y EL ESTADIAJE GLEASON.	71
5.3.2.	RELACIÓN ENTRE DUODART® Y LA PRESENCIA DE PIN AG, DE INVASIÓN PERINEURAL Y LA OBTENCIÓN DE MÁRGENES LIBRES EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL.	71
5.4.	ESTUDIO ANALÍTICO – RELACIÓN DE ENTRE EL RESULTADO DE LA RNMP Y EL RESTO DE VARIABLES.....	73
5.4.1.	RELACIÓN ENTRE LA RNMP Y LA PRESENCIA DE PIN AG EN LA BP PREVIA A LA DETERMINACIÓN DE PCA3.....	73
5.4.2.	RELACIÓN ENTRE LA RNMP Y EL DIAGNÓSTICO DE CAP.	73
5.4.3.	RELACIÓN DE LA RNMP Y EL PORCENTAJE DE CILINDROS AFECTOS EN LA BP REALIZADA TRAS LA DETERMINACIÓN DE PCA3.	73
5.4.4.	RELACIÓN ENTRE LA RNMP Y EL ESTADIAJE GLEASON.....	74
5.4.5.	RELACIÓN ENTRE LA RNMP Y LA PRESENCIA DE PIN AG, DE INVASIÓN PERINEURAL Y LA OBTENCIÓN DE MÁRGENES LIBRES EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL.	75
5.5.	ESTUDIO ANALÍTICO – OTRAS RELACIONES.	76
5.5.1.	RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE PIN AG EN LA BP PREVIA A LA DETERMINACIÓN DE PCA3 Y EL DESARROLLO DE CAP.	76
5.5.2.	RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE PIN AG EN LA BP PREVIA A LA DETERMINACIÓN DE PCA3 Y EL ESTADIAJE GLEASON.	76
5.6.	EL PCA3 COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA – AHORRO DE BIOPSIA PROSTÁTICAS.....	77
5.6.1.	ANÁLISIS GLOBAL.....	77
5.6.2.	VARONES SIN BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA.	78
5.6.3.	VARONES CON UNA BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA NEGATIVA.	78
5.6.4.	VARONES CON MÁS DE UNA BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA NEGATIVA.	79
6.	<u>DISCUSIÓN.....</u>	83
7.	<u>CONCLUSIONES.....</u>	91
8.	<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	93

INDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1. MORTALIDAD ESTANDARIZADA POR EDAD Y PREDICCIÓN PARA EL 2019 PARA EL CONJUNTO DE TUMORES MÁS FRECUENTES EN VARONES.	17
FIGURA 2. COMPARACIÓN ENTRE LOS ESQUEMAS DE LOS PATONES DE GLEASON.	40
FIGURA 3. ESQUEMA DE LA RECOGIDA DE MUESTRA DE ORINA PARA LA DETERMINACIÓN DE s-PCA3.....	56
FIGURA 4. REPRESENTACIÓN DE UNA MICROPARTÍCULA MAGNÉTICA Y LAS SECUENCIAS DE ARNm DE CAPTURA.	57
FIGURA 5. REPRESENTACIÓN DE UNA MICROPARTÍCULA MAGNÉTICA Y LAS SECUENCIAS DE ARNm DE CAPTURA.	57
FIGURA 6. ESQUEMA DEL ENSAYO DE PROTECCIÓN DE LA HIBRIDACIÓN (HPA).	58
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN E INTERPRETACIÓN DEL s-PCA3.	59
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE TACTO RECTAL DE NUESTRA MUESTRA.	62
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE RNMP EN FUNCIÓN DE LA ESCALA PI-RADS.	64
FIGURA 10. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE PCA3 Y EL GRADO DE GLEASON.	66
FIGURA 11. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RELACIÓN ENTRE EL s-PCA3 Y LA CLASIFICACIÓN PI-RADS.	67
FIGURA 12. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RELACIÓN ENTRE EL s-PCA3 Y LA PRESENCIA DE CAP.	68
FIGURA 13. RELACIÓN ENTRE LA TOMA DE DUODART® Y EL DESARROLLO O NO DE PIN AG EN LA PIEZA QUIRÚRGICA.	72
FIGURA 14. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL PORCENTAJE DE CILINDROS AFECTOS SEGÚN EL RESULTADO DE LA RNMP.	74
FIGURA 15. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE PIN AG EN LA BP PREVIA A LA DETERMINACIÓN DE PCA3 CON EL DESARROLLO POSTERIOR DE CAP.	76
FIGURA 16. PORCENTAJE DE PACIENTES CON CAP EN FUNCIÓN DEL PCA3 (MAYOR O IGUAL A 48) Y LA RNMP (PI-RADS SUPERIOR O IGUAL A III).	77
FIGURA 17. CURVA ROC DEL MARCADOR TUMORAL PCA EN ORINA EN VARONES SIN BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA NEGATIVA.	78
FIGURA 18. CURVA ROC DEL MARCADOR TUMORAL PCA EN ORINA EN VARONES CON UNA BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA NEGATIVA.	79
FIGURA 19. CURVA ROC DEL MARCADOR TUMORAL PCA EN ORINA EN VARONES CON UNA O MÁS BIOPSIAS PROSTÁTICAS PREVIAS NEGATIVAS.	80

INDICE DE TABLAS.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN PI-RADSv2.	24
TABLA 2. CLASIFICACIÓN TUMOR-GANGLIO-METÁSTASIS (TNM). 2017, 8ª EDICIÓN.....	39
TABLA 3. GRUPOS DE GRADUACIÓN DE GLEASON PARA EL CAP (ISUP 2014).	41
TABLA 4. GRUPOS DE RIESGO D'AMICO.	42
TABLA 5. GRUPOS DE RIESGO DE LA EAU PARA LA PREDICCIÓN DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA.	42
TABLA 6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE NUESTRA SERIE.	63
TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ANATOMÍA PATOLÓGICA.	64
TABLA 8. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE NUESTRA MUESTRA EN RELACIÓN CON LOS GRUPOS DE GRADUACIÓN DE GLEASON ISUP 2014.	64
TABLA 9. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE PCA3 Y EL GRADO DE GLEASON.	65
TABLA 10. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE PCA3 Y EL TACTO RECTAL.	66
TABLA 11. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE PCA3 Y LA CLASIFICACIÓN PI-RADS AGRUPADA.	67
TABLA 12. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE PCA3 (VARIABLE CUALITATIVA) Y EL DESARROLLO POSTERIOR DE CAP.	68
TABLA 13. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE PCA3 (VARIABLE CUANTITATIVA) Y EL DESARROLLO POSTERIOR DE CAP.	68
TABLA 14. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CARGA TUMORAL Y EL S-PCA3.	69
TABLA 15. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE S-PCA3 Y EL PIN AG.	69
TABLA 16. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE S-PCA3 Y LA INVASIÓN PERINEURAL EN LA PIEZA DE PR.	69
TABLA 17. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE S-PCA3 Y LA OBTENCIÓN DE MÁRGENES LIBRES EN LA PIEZA DE PR.	69
TABLA 18. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE DUODART® Y EL DESARROLLO DE CAP.	70
TABLA 19. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE DUODART® Y EL PORCENTAJE DE CILINDROS AFECTOS. .	71
TABLA 20. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE DUODART® Y EL ESTADIAJE GLEASON.	71
TABLA 21. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE DUODART® Y EL DESARROLLO DE PIN AG.	72
TABLA 22. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE DUODART® Y LA PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL.	72
TABLA 23. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE DUODART® Y LA PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL EN LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL.	72
TABLA 24. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN PI-RADS Y LA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE EN LA BP PREVIA A LA DETERMINACIÓN DE PCA3.	73
TABLA 25. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN PI-RADS Y LA PRESENCIA DE CAP.	73
TABLA 26. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN PI-RADS Y LA CARGA TUMORAL. ...	74
TABLA 27. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN PI-RADS Y EL GRUPO PRONÓSTICO DE LOS HOMBRES DIAGNOSTICADOS DE CAP.	74
TABLA 28. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN PI-RADS Y LA PRESENCIA DE PIN AG EN LA PIEZA QUIRÚRGICA.	75
TABLA 29. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN PI-RADS Y LA PRESENCIA DE INVASIÓN PERINEURAL EN LA PIEZA QUIRÚRGICA.	75
TABLA 30. RESULTADOS DE LA RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN PI-RADS Y LA PRESENCIA DE MÁRGENES LIBRES EN LA PIEZA QUIRÚRGICA.	76
TABLA 31. RESULTADOS DE LA RELACIÓN DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA BP PREVIA A LA DETERMINACIÓN DE PCA CON EL DESARROLLO POSTERIOR DE CAP.	76
TABLA 32. RESULTADOS DE LA RELACIÓN DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA BP PREVIA A LA DETERMINACIÓN DE PCA CON EL ESTADIAJE GLEASON.	77
TABLA 33. GRUPO DE PACIENTES CON UNA BIOPSIA PROSTÁTICA NEGATIVA, QUE SE HUBIERAN DEJADO DE DIAGNOSTICAR DE HABER HECHO USO DEL PCA3 COMO MARCADOR TUMORAL EN VARONES CON UNA BP PREVIA NEGATIVA.	79
TABLA 34. GRUPO DE PACIENTES CON UNA O MÁS BIOPSIAS PROSTÁTICAS NEGATIVAS, QUE SE HUBIERAN DEJADO DE DIAGNOSTICAR DE HABER HECHO USO DEL PCA3 COMO MARCADOR TUMORAL EN VARONES CON MÁS DE UNA BP PREVIA NEGATIVA.	80

ABREVIATURAS.

- ADNc:** Cadena ADN Complementario.
- AEM:** Agencia Española del Medicamento.
- AEU:** Asociación Española de Urología.
- AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- AP:** Anatomía Patológica.
- APC:** Adenomatous Polyposis Coli (gen).
- ASAP:** Atypical Small Acinar Proliferation.
- AQT:** Alfa 1 Antiquimotripsina.
- BP:** Biopsia Prostática.
- BPSA:** PSA Benigno.
- CaP:** Cáncer de Próstata.
- ECA:** Ensayo Controlado Aleatorizado.
- ERSPC:** European Randomized Study of Screening Prostate Cancer.
- ETR:** Ecografía Transrectal.
- GSTP1:** Glutación-S-Transferasa P1.
- GSTP2:** Glutación-S-Transferasa P2.
- hK2:** Kalicreína Humana 2.
- HPA:** Hibridization Protection Assay.
- ISUP:** International Society of Uro pathology.
- IMPACT:** Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment.
- OD:** Odds Ratio.
- PCPT-RC:** Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator.
- PHI:** Prostate Health Index.
- PIN AG:** Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grado.
- PIVOT:** Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial.
- PLCO:** Prostate, Lung, Colorrectal and Ovarian Screening Trial.
- PR:** Prostatectomía Radical.
- PSA:** Prostate Specific Antigen.
- PSA-DT:** Prostate Specific Antigen Doubling time.
- PSAL:** Porcentaje de PSA libre.
- PSAV:** Prostate Specific Antigen Velocity.
- REDUCE:** Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events.

RLU: Unidades Luminosas Reactivas.

RNMp: Resonancia Magnética Multiparamétrica Prostática.

RR: Riesgo Relativo.

RT: Radioterapia.

Se: Sensibilidad.

Sp: Especificidad.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

s-PCA3: Score de PCA3.

TMA: Transcription Mediated Amplification.

TNM: Clasificación Tumor Ganglio Metástasis.

TR: Tacto Rectal.

USPSTF: US Preventive Services Task Force.

UTM: Urine Transport Medium.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

VPP: Valor Predictivo Positivo.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Epidemiología del Cáncer.

El cáncer es una de las principales causas de morbi – mortalidad y uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. En 2018 se calcularon 18,1 millones de casos nuevos en el mundo. Se estima que dicho valor aumentará hasta llegar a 29,5 millones en el año 2040 (1,2).

En España, el cáncer es también uno de los principales problemas de salud pública. En el 2019, se diagnosticaron de forma global 277.234 casos. Los tumores más prevalentes, por orden de frecuencia, fueron los de colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria, seguidos desde lejos del resto de tumores. En varones nos encontramos la siguiente proporción: próstata (34.394), colorrectal (26.746), pulmón (22.083) y vejiga urinaria (19.467).

1.1.1. Incidencia y Prevalencia del Cáncer de Próstata (CaP) en España.

Es importante conocer con precisión la incidencia de CaP en España para estimar el impacto de la enfermedad y poder establecer prioridades de acción a nivel asistencial y de investigación. Entre 2005 y 2015, aumentó en un 33% como consecuencia de un envejecimiento de la población (contribuyendo en un 16%), un crecimiento demográfico (contribuyendo en un 13%) y cambios en las tasas específicas por edad (contribuyendo en un 4%) (3).

En el año 2012 se publicaron los resultados del primer Registro Nacional de Cáncer de Próstata realizado en España (4). Se diseñó un estudio epidemiológico, de ámbito nacional, con la finalidad de recoger la totalidad de nuevos casos diagnosticados de CaP en áreas que cubriesen en total, al menos el 20% de la población española. Se diagnosticaron 4.087 nuevos casos y, la tasa de incidencia estimada estandarizada a la población española fue de 82,27 por 100.000 varones. La edad media al diagnóstico fue de 69 años. El 90% de los nuevos casos presentaba enfermedad localizada, siendo un 37,5% tumores de bajo riesgo, el 23,1% de riesgo intermedio y el 28,6% de alto riesgo. En el año 2012 España presentó una tasa de incidencia ajustada a la población estándar europea, ligeramente inferior a la media (103,4 Versus 110,8 por 100,000 habitantes) (5).

En el año 2015 hubo 17,5 millones de nuevos casos y 8,7 millones de muertes por cáncer. El cáncer supuso 208,3 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad, de los cuáles el 96% fueron años de vida perdidos y el 4% restante, corresponden con años de vida con discapacidad (3).

Aunque a nivel mundial es el segundo tumor más diagnosticado en hombres y es la quinta causa de mortalidad por cáncer, en España y Europa, es actualmente, el primero en número de diagnóstico. Representa 12% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en Europa. (6). Recientemente se ha calculado la European age-standardised rate o tasa de incidencia de CaP en la población española en 70,75 casos por 100000 varones (7).

1.1.2. Mortalidad por Cáncer de Próstata en España.

Aproximadamente, entre el 2 y 14% de varones diagnosticados de CaP localizado, murieron por cáncer para cualquier grupo de edad y comorbilidad. Aquellos con CaP metastásico, tenían una probabilidad de morir de aproximadamente un 54%, independiente de la edad o comorbilidades (8).

A pesar del descenso en la mortalidad, unos 5.500 varones fallecen cada año a consecuencia de este tumor, lo que supone un 2,8% del total de defunciones registrada en la población masculina (9,10) [Figura 1].

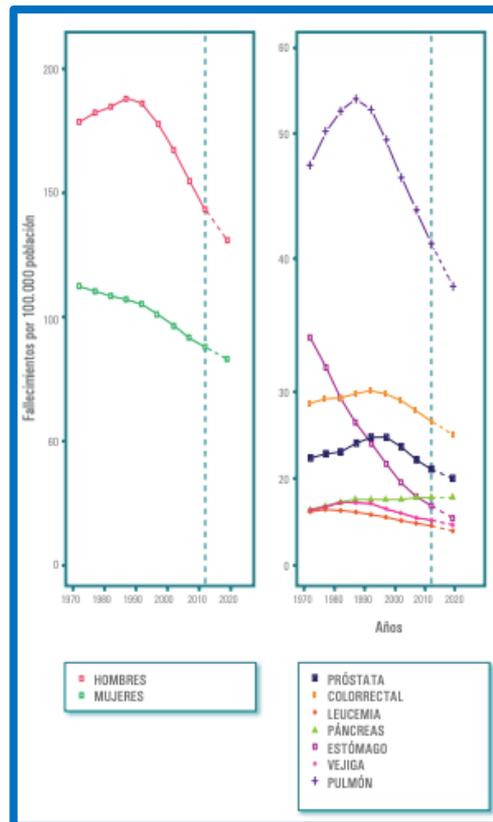


Figura 1. Mortalidad estandarizada por edad y predicción para el 2019 para el conjunto de tumores más frecuentes en varones. Fuente: M. Malvezzi et al. *Annals of Oncology*.

1.2 Etiología del Cáncer de Próstata.

1.2.1. Historia Familiar y carga genética.

La carga genética familiar y los antecedentes raciales o étnicos, se relacionan con un aumento de la incidencia. Ésto sugiere una predisposición genética. Sin embargo, se estima que únicamente el 9% tiene una verdadera enfermedad hereditaria, conocido como ``CaP familiar o hereditario``. Se define como tres o más parientes afectados o al menos, dos parientes que hayan desarrollado CaP con menos de 55 años o de inicio temprano. Se asocia con un inicio de la enfermedad de con 6-7 años de antelación, pero sin embargo, no afecta ni al curso clínico, ni a la agresividad, respecto al resto de la población (11,12).

Hay una correlación directa con el grado de la carga familiar y la probabilidad de CaP. De este modo, cuando hay un pariente de primer grado (padre e hijo) diagnosticado de CaP, el riesgo relativo de padecer cáncer en el futuro aumenta en 1,8; éste aumenta aún

más en los varones con un padre y un hermano (RR: 5,51) o, dos hermanos (RR: 7,71) (13).

Se han identificado más de 100 locus de susceptibilidad comunes a la población que se relacionan con CaP de alto riesgo. Se acepta que los hombres con ascendencia africana, tienen una mayor incidencia y un curso más agresivo de la enfermedad (14).

Respecto al CaP no hereditario, se han identificado varias mutaciones germinales. Los genes más afectados fueron: BRCA2 (5,35%), ATM (1,6%), CHEK 2 (1,9%), BRCA1 (0,9%) y PALB2 (0,4%). La influencia de las mutaciones de BRCA 1, sigue sin estar clara (15).

En el estudio IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment), tras tres años de screening, se evidencia que las mutaciones en el gen BRCA2 se relacionan con una mayor incidencia, un diagnóstico más temprano y, con tumores clínicamente más significativos, así como con un peor resultado tras el tratamiento local (16). Parece que el gen HOXB13 también puede estar relacionado con una enfermedad de peor pronóstico (17).

1.2.2 Factores de riesgo.

Los únicos factores de riesgo establecidos para el CaP son: la edad avanzada (71% son > de 65 años), la raza negra u origen étnico, la carga genética familiar y ciertos polimorfismos genéticos (8). El resto de asociaciones identificadas hasta el momento, carecen de evidencia de causalidad, por lo que aún, no se han determinado intervenciones preventivas eficaces.

1.2.2.1 Factores dietéticos.

1.2.2.1.1 Alcohol.

Se ha asociado con un mayor riesgo y una mayor mortalidad cáncer específica, tanto la alta ingesta, como la abstención total (18).

1.2.2.1.2 Soja (Isoflavonas)

La ingesta total de alimentos de soja se ha asociado con un riesgo reducido de CaP, pero también con mayor riesgo de enfermedad avanzada (19,20).

1.2.2.1.3 Fitoestrógenos.

En un metaanálisis se mostró que la toma de fitoestrógenos disminuye el riesgo de forma significativa (21).

1.2.2.1.4 Vitaminas.

Los suplementos de selenio y vitamina E no afectan a la incidencia de CaP (22). Las concentraciones bajas y altas, se asocian con un mayor riesgo de CaP, sobre todo de alto grado (23,24).

1.2.2.2 Tratamientos Hormonales.

1.2.2.2.1 5 alfa reductasa (Finasteride, Dutasteride).

Es conocido que dichos fármacos tienen un efecto protector sobre el CaP. Se estima alrededor de un 25% sobre el cáncer ISUP grado 1. Sin embargo, no debemos olvidar sus efectos secundarios; así como tener en cuenta que, aunque sea baja, aquellos varones que lo consuman tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer de alto riesgo. Ninguno de ellos ha sido aprobado para la quimio – prevención por la Agencia Española del Medicamento (AEM) (25).

1.2.2.2.2 Testosterona.

Los suplementos de testosterona para los hombres con hipogonadismos no parece tener influencia sobre el desarrollo posterior de CaP (26). En un análisis agrupado se demostró que las concentraciones de testosterona libre por debajo del 10% de su valor basal, puede tener cierto factor protector (27).

1.3. Diagnóstico de CAP.

Habitualmente es sospechado en base a un tacto rectal (TR) alterado y/o elevación en los niveles sanguíneos de PSA, estando la mayoría de los varones asintomáticos en el momento del estudio. En los últimos años, ha habido un aumento importante de su incidencia en estadios precoces. En la actualidad, más del 90% de los tumores se diagnostican en estadios localizados, frente al 65% en la era de los años 90 (5).

1.3.1 Clínico.

El 80-85% de los cánceres son periféricos, por lo que pueden ser inicialmente sospechados mediante TR, siempre y cuando el volumen tumoral sea $> 0,2$ ml. El estadio clínico o T, determina si una lesión es palpable y valora si hay o no extensión local (28).

Además, nos permite diagnosticar varones con CaP que no eleven los niveles de PSA. De forma individual, la sensibilidad del TR es del 44%, la especificidad del 68% y el valor predictivo negativo (VPN) del 46% (29). Aproximadamente el 18% de CaP son detectados mediante un tacto rectal patológico, independiente de los niveles de PSA (30).

Cuando éste es sospechoso, es indicación absoluta de BP, además de relacionarse con un mayor riesgo de CAP de alto riesgo (Gleason 8-10) (31).

1.3.2. Analítico.

El Antígeno Específico de Próstata (PSA), es una glicoproteína producida por las células epiteliales prostáticas acinares y ductales. Es órgano-específico, pero no cáncer-específica. De este modo, podemos encontrar niveles elevados en otros escenarios como en la hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis, BP recientes, masaje prostático y/o en la retención aguda de orina. Además, ciertos tejidos extraprostáticos humanos pueden elaborar proteínas similares al PSA, como es el caso de la mama.

Como variable independiente, es mejor predictor de CaP que el tacto rectal o la ecografía transrectal (32). Al ser una variable continua, a mayor valor de PSA más probabilidad de presentar CaP. No existe un valor de PSA por debajo del cual no exista riesgo de padecer CaP, ya que con valores de PSA entre 0-0,5 ng/ml existe una probabilidad de cáncer del 6,6% (33).

Su determinación es válida para screening poblacional, diagnóstico y seguimiento de CaP ya tratado.

1.3.2.1 Densidad de PSA.

La densidad de PSA (PSAD) se obtiene ajustando el valor total del PSA en relación con el volumen prostático, medido mediante ecografía transrectal (ETR). Valores de densidad por encima de 0,15, indica una mayor probabilidad de que haya cáncer. No ha demostrado

ser tan útil como el porcentaje libre de PSA. Sin embargo, con una densidad alta, es más probable que el CaP sea clínicamente significativo (29).

1.3.2.2 Velocidad y Tiempo de Duplicación de PSA.

Indican la rapidez con que el PSA aumenta a medida que pasa el tiempo. Hay dos métodos para determinar la cinética del PSA:

- *Velocidad de PSA (PSAV):* determina el incremento anual de PSA sérico. Una velocidad $>0,75$ ng/mL/año puede sugerir CaP.
- *Tiempo de duplicación de PSA (PSA-DT):* mide el crecimiento exponencial del PSA sérico en el tiempo. Los tiempos de duplicación $< 6-9$ meses, se relacionan con CaP agresivos (34).

Ambas son útiles como factores pronósticos y como indicadores de seguimiento. Sin embargo, su uso diagnóstico está limitado (HBP – Volumen prostático total)(35).

1.3.2.3 Porcentaje de PSA libre.

El porcentaje de PSA libre (PSAL) se utiliza para diferenciar HBP de patología tumoral. Es útil en pacientes con PSA entre 4-10 ng/mL y TR normal. No es válido en valores de $PSA > 10$ ng/mL, ni el seguimiento de hombres con CaP conocido. Se detectó cáncer en el 56% de los pacientes con índice menor de 0,10 mientras que, sólo se diagnosticó en el 8% de los casos con porcentaje de PSA libre mayor de 0,25 (36). Una revisión sistemática de 14 estudios, encontró una sensibilidad agrupada del 70% (37).

1.3.2.4 Isoformas precursoras del PSA.

Los pacientes con CaP, tienen una disminución de la actividad de la kalicreína humana 2 (hK2), que conduce a un aumento relativo de las isoformas precursoras del PSA, especialmente del (-2)proPSA. Su capacidad predictiva parece óptima cuando se aplica en valores de PSA entre 2-10 ng/mL, conjuntamente con un algoritmo matemático llamado ‘‘ Prostate Health Index’’(PHI). Este modelo incorpora los valores de (-2)proPSA, PSA total y el PSA libre. Ha sido aprobado en Europa para la detección precoz de CaP, ya que mejora de manera significativa el valor predictivo del PSA, para la detección temprana de CaP clínicamente significativo (38). Se ha sugerido su empleo en

los programas de cribado habituales con el fin de disminuir el número de BP innecesarias y, aumentar la rentabilidad diagnóstica desde un punto de vista de coste-efectividad (39).

1.3.3 Anatomopatológico – Biopsia Prostática (BP)

El diagnóstico de CaP definitivo requiere una confirmación histopatológica, siendo la BP un pilar fundamental. De forma clásica, se lleva a cabo la toma de 10-12 cilindros, mediante ecografía transrectal y una aguja de biopsia de 18G, bajo bloqueo anestésico de los nervios periprostáticos (40).

Puede no detectar el 20-30% de cánceres clínicamente significativo. Después de una BP inicial negativa, sólo el 10-36% tiene cáncer en la segunda, disminuyendo esta proporción con cada biopsia negativa posterior. Se ha demostrado, que a igualdad de cilindros tomados, los abordajes transrectal y transperineal son comparables en las tasas de detección de cáncer (40).

Se está desarrollando nuevas modalidades ecográficas que aumenten su rentabilidad diagnóstica (ecografía doppler, con contraste, elastografía, ultrasonidos). Sin embargo, no hay evidencia suficiente que para su uso rutinario (41).

No debemos olvidarnos de la incorporación de la resonancia magnética multiparmétrica prostática (RNMP), que ha sido determinante en el diagnóstico de CaP, ya que aumenta la eficacia de la ecografía transrectal, de manera individual. De esta combinación, nacen nuevas variedades de BP: la cognitiva y la fusión. La diferencia es que en la última, se lleva a cabo mediante un software que permite la fusión de la lesión sospechosa en la RNMP con la ETR a tiempo real, para una toma tisular selectiva. Se reserva para aquellos hombres con persistencia de PSA elevado, con BP previa negativa y que tengan una RNMP con hallazgos clínicamente significativos. También se reserva para biopsiar tumores localizados en la parte anterior de la próstata (41).

Las indicaciones de BP son:

- TR sospechosos.
- PSA >10 ng/mL.
- PSA 4-10 ng/mL con un cociente PSA libre/total < 0,2.

Ante un valor de PSA elevado, debe repetirse una segunda toma, al cabo de varias semanas, en el mismo laboratorio y, estar siempre seguros de que no ha habido ninguna instrumentación, infección urinaria y eyaculación, en los días próximos a la recogida (42). No se debe realizar el uso empírico de antibióticos en un paciente asintomático para reducir el PSA (43).

Las indicaciones de re-BP:

- PSA en aumento o que esté persistentemente elevado.
- Cambios en el TR. Aumenta en un 5-30% el riesgo de CaP.
- Hallazgo de proliferación microacinar atípica (ASAP, Atypical Small Acinar Proliferation). Presenta una probabilidad del 31 – 40% de riesgo de CaP en un 2º BP
- Hallazgo de neoplasia intraepitelial prostática alto grado (PIN AG) extensa u múltiple (más de 3). Aumenta en un 30% el riesgo de CaP.
- Presencia de glándulas atípicas adyacentes a un PIN AG. Aumenta en un 50% el riesgo de CaP.
- Carcinoma intraductal como hallazgo solitario. La probabilidad de padecer CaP es > del 90%.
- Hallazgo en la RNMP de lesión sospechosa.

En lo que respecta a la anatomía patológica, el 95% son adenocarcinomas de tipo acinar, Hay dos procesos intermedios entre el tejido prostático sano y el CAP: el PIN AG, que es la única lesión precursora reconocida de CAP; y el ASAP, o la presencia de glándulas atípicas; el 5% restante corresponde las variantes: neuroendocrina, la de células pequeñas, la de células en anillo de sello, la sarcomatoide, la cribiforme, la escamosa, la linfopiteliomatoide, la rabdomiosarcomatosa y la metastásica. La mayoría se asocian con un peor pronóstico.

El carcinoma de células transicionales de próstata es clasificado como un tumor uretral; los sarcomas de próstata son clasificados como sarcomas de tejidos blandos de abdomen; y el carcinoma urotelial de vejiga que afecta a próstata, es clasificado como tumor vesical T4a (29).

1.3.4 Radiológico.

1.3.4.1 Ecografía Transrectal.

La ETR convencional no detecta alrededor del 60% de tumores T3 (afectación extraprostática) (44). La adición de doppler-color o el doppler-energía tampoco es un método de estadificación seguro para diferenciar los tumores extracapsulares. No se ha demostrado la superioridad de la ETR sobre el tacto rectal, para llevar a cabo la diferenciación anteriormente nombrada (45).

1.3.4.2 Resonancia Magnética Multiparamétrica prostática.

Permite una estadificación local muy precisa, al informarnos de la afectación o no de la cápsula prostática, las vesículas seminales, los haces neurovasculares y/o otras estructuras adyacentes.

Está indicada en pacientes ‘naive’ previa a la BP, y en aquellos casos en los que se detecten lesiones sospechosas (PIRADS ≥ 3), ante sospecha elevada de CaP, por PSA persistentemente elevado. También en los casos en los que se plantee un tratamiento local de CaP, para precisar su localización.

Tiene un VPN muy elevado, por lo que, en aquellos varones en los que no se encuentre foco de carcinoma, podría adoptarse una actitud más conservadora mediante controles con PSA.

La Sociedad Europea de Radiología Urogenital realizó una guía con el fin de estandarizar un sistema de puntuación basados en los hallazgos de la RNMP. La primera versión se publicó en 2012 y era conocida como PI-RADSv1. Posteriormente, de manera conjunta con el Colegio Americano de Radiología, se actualiza y mejora, dando como resultado el PI-RADSv2. Su objetivo principal era disminuir la variación interobservador (46).

PI-RADS -1	Probabilidad muy baja de presentar CaP clínicamente significativo.	NO BP
PI-RADS -2	Probabilidad baja de presentar CaP clínicamente significativo.	NO BP
PI-RADS -3	Probabilidad intermedia de presentar CaP clínicamente significativo.	REPETIR RNM
PI-RADS -4	Probabilidad alta de presentar CaP clínicamente significativo.	SI BP
PI-RADS -5	Probabilidad muy alta de presentar CaP clínicamente significativo.	SI BP

Tabla 1. Clasificación PI-RADSv2. Elaboración propia.

1.3.4.3 TC Toraco – Abdomino – Pélvico y Gammagrafía Ósea.

No se encuentran dentro de los estudios diagnósticos de rutina. Se reservan para aquellos pacientes que son clasificados como CaP de riesgo intermedio o alto riesgo. Es importante fundamentalmente de cara a la estadificación tumoral, apartado que veremos más adelante.

1.4. Marcadores tumorales.

La generalización del PSA para el cribado de CaP ha generado un aumento importante en el número de BP. Se requieren por tanto, mejores métodos para identificar a aquellos hombres a los que se les pueda evitar un segundo procedimiento.

Secundariamente, surge la necesidad de crear nuevos marcadores para mejorar la sensibilidad y especificidad del PSA, reducir el riesgo de sobretratamiento en CaP indolentes y, para aportar información pronóstica (47).

1.4.1. Biomarcadores tisulares.

1.4.1.1. Hipermetilación del DNA.

Cerca de un 70-80% de CaP están hipermetilados, mientras que las HBP, están hipometiladas. Uno de los productos de un gen hipermetilado es la glutatión-S-transferasa P1 (GSTP1). Esta metilación conduce a una pérdida de su expresión, siendo uno de los principales eventos en la transformación de un fenotipo preneoplásico en fenotipo maligno (48).

La hipermetilación de GSTM2, PENK, CFTR, HTR1B y de RASSF1A, se relacionan con el desarrollo de CaP. La pérdida de función simultánea de CFTR y HTR1B, al igual que el de RASSF1A, se asocian con el desarrollo de tumores más agresivos (49,50).

1.4.1.2. miRNA circulante.

Se cree que los miRNA rodeados de exomas tumorales reflejan la actividad vital de las células cancerosas, y su detección podría ser útil para el diagnóstico de CaP.

Se comparó la expresión de miRNA 21 y 221 en sangre de pacientes con y sin CaP. Se observó una sobreexpresión estadísticamente significativa en hombres con CaP (90% de miRNA 21 y 80% de miRNA), frente a sólo un 10% en hombres sanos, lo que les convierte en prometedores marcadores no invasivos para evitar biopsias innecesarias (51).

1.4.1.3. Gen de fusión: Hologic Gen-Probe.

En el año 2005 se descubrió que la fusión de genes entre el gen regulador de andrógenos TMPRSS2 y distintos miembros de la familia ETS, están implicadas en el CaP. La translocación más común, resulta de la fusión de los genes TMPRSS2 y ERG, presente en cerca del 90% (52).

La presencia de TMPRSS2- ERG en la orina se asoció con indicadores de cáncer clínicamente significativo tanto en la BP, como en la pieza de PR. Sin embargo, su sensibilidad limitada al 50%, le condiciona como herramienta diagnóstica (53).

1.4.1.4. Paneles multigénicos.

Salami et al, desarrollan un algoritmo multivariable que combina el PSA, el PCA 3 y el gen de fusión TMPRSS2-ERG en orina, recogida tras un tacto rectal. Mejoran la predicción de CaP, donde el PCA3 obtuvo una sensibilidad del 93% y el TMPRSS2-ERG una especificidad del 87%, es decir, se optimiza la capacidad predictiva de los test (54).

1.4.1.5. Polimorfismos de genes y del receptor de andrógeno.

Se han comenzado a realizar comparaciones genómicas de alteraciones genéticas asociadas con el CaP, utilizando matrices que permiten analizar polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP).

- SNP en el gen 8q24, 17q12 y 17q24.3: aquellos hombres que presentaban alguna combinación de éstas, presentaban mayor odds ratio (OR) de padecer CaP. Si además se incluye la historia familiar, el efecto acumulativo es mayor (55).
- Variantes de SNP del gen HOXB13: aunque sólo aparece en < 1% de pacientes con CaP, se asocia a mayor predisposición a CaP hereditario (17).

- LEPR, CRY1, RNASEL, IL4 y ARVCF: la presencia de SNP de estos genes, puede marcar diferencias en la mortalidad cáncer específica (56).

Estos polimorfismos de genes podrían ser utilizados para plantearse algún tipo de estrategia preventiva

1.4.1.6. P63, citoqueratina 5 y AMACR.

Los marcadores histológicos más comúnmente utilizados son las citoqueratinas (CK) de alto peso molecular (34βE12, CK5, CK5/6 y CK14) y el p63.

Existen también, marcadores inmunohistoquímicos. El más ampliamente estudiado es el α -metilacil-coA racemasa (AMACR o P504S). Éste se expresa en el 80-100% de CaP. Sin embargo, tiene valor limitado, ya que se expresa también en PIN AG, adenosis, e incluso en glándulas benignas. CK5 y p63 ayudan en la búsqueda de células basales normales (57).

En un estudio que compara la utilidad de combinar estos tres marcadores (AMACR/p63/CK5) frente a la tradicional combinación de AMACR/p63, concluyen que añadir a un marcador adicional de células basales (CK5), mejora la especificidad (68,7% vs 90,3%) en diagnóstico de CaP en el análisis del material tomado de la biopsia con aguja (58).

1.4.2. Biomarcadores sanguíneos y urinarios.

1.4.2.1. PSA.

El PSA o calicreína humana 3, es una proteína producida por células de la glándula prostática. Está presentado en un 15% por el PSA libre (fPSA), que a su vez está compuesto por tres moléculas inactivas diferentes: PSA benigno (BPSA), PSA inactivo intacto y pro-PSA. El 85% restante lo constituye el PSA complejo, unido a α 1-antiquimotripsina (AQT) o a la α 2-macroglobulina. La célula prostática maligna puede sintetizar AQT y liberar hacia la sangre el complejo PSA-AQT, con lo que la forma fPSA en los CaP, estaría disminuida (59).

1.4.2.2. Pro-PSA

El proPSA es un precursor inactivo del PSA libre que se libera de las células epiteliales prostáticas con una secuencia guía de 7 aminoácidos (aa) conocida como [-7] proPSA. La hk2 (calicreína humana 2) escinden esta secuencia guía de 7 aa para activar el PSA. La escisión parcial produce formas inactivas ([-2] proPSA o [-4] proPSA), expresadas casi exclusivamente en la zona periférica. Se consideran moléculas cáncer específicas (87).

Se demostró que el [-2] proPSA mejoraba la discriminación entre CaP y HBP en pacientes con PSA entre 2,5-10 ng/ml y TR negativo. Otros estudios, además de confirmarlo, relacionan el %[-2]proPSA con probabilidad de CaP de manera significativa (62), así como con tumores más agresivos (63).

1.4.2.3. Indice PHI.

Se trata de un modelo matemático que incorpora a [-2]proPSA, tPSA y fPSA ($([-2]proPSA/free\ PSA) \times \sqrt{PSA}$). Se realiza en sangre y da como resultado una puntuación o "PHI score" que mejora significativamente la especificidad del PSA. Permite disminuir el número de BP innecesarias, así como detectar CaP clínicamente significativos. Con un punto de corte de 28,6, podrían evitarse el 30% de BP (64), mientras que, para un score de 43, se encontró una sensibilidad del 97,9% y una especificidad del 38% en la detección de CaP clínicamente significativo, con una sensibilidad del 100% para Gleason ≥ 7 (39,65).

La FDA ha aprobado su uso en la decisión de primera biopsia en hombres >50 años, con TR no sospechoso y valores de tPSA entre 4-10 ng/ml (64).

En programas de vigilancia activa, los niveles séricos de 2proPSA y de PHI altos se relacionaban de forma significativa con hombres con criterios de progresión en la BP de seguimiento (66). Ambos, pueden optimizar la indicación de una 2ª biopsia (67).

1.4.2.4. PCA3.

El gen DD3PCA3 es uno de los primeros biomarcadores que pueden utilizarse en la práctica clínica habitual. Fue identificado en 1999 mediante la comparación de patrones de expresión de ARNm entre el tejido tumoral y el adyacente. Se localiza en el

cromosoma 9q21-22. Se transcribe exclusivamente en tejido prostático, sobreexpresándose en casi todos los tumores y en lesiones metastásicas (68).

Se comercializa como un score definido como la ratio del ARNm-PCA3/ARNm-PSA x 1000. Se detecta en 30 ml orina recogida tras masaje prostático, con el que se obtiene una puntuación de PCA3 (s-PCA3). Se considera positivo los valores ≥ 35 , interpretándose como alta probabilidad de CaP en la BP, con valor pronóstico cuantitativo. Parece ahorrar la mitad de las biopsias (49%), basándose sobre todo en su alto VPN (69).

Un estudio europeo multicéntrico encontró la mayor precisión diagnóstica de BP positivas para un nivel de corte de 35, con una sensibilidad del 64% y una especificidad del 76%. Demostró la mayor precisión, superando incluso al tPSA, PSAD y %fPSA (70).

Parece que existe una relación directamente proporcional entre el s-PCA3 y el porcentaje de biopsias positivas posteriores. Se ha identificado una relación entre el s-PCA3 y grado de Gleason, el volumen tumoral y la invasión extracapsular (69,71,72).

En el estudio de Haese et al, confirma la relación directa en la alta puntuación y la probabilidad de CaP, así como la mayor precisión diagnóstica frente al %fPSA. Obtuvieron que el score de PCA3, fue significativamente mayor en hombres con PIN de alto grado, estadio clínico T2 (frente a T1), Gleason score ≥ 7 (frente < 7), densidad de PSA $< 0,15$ ng/ml, Gleason score en la biopsia ≤ 6 , y el porcentaje de cilindros positivos $\leq 33\%$; es decir, parece que la sobreexpresión es independiente del volumen prostático, el número de biopsias previas, de la presencia de hiperplasia benigna de próstata y del valor de PSA sérico (73). Tampoco parece que el empleo de los inhibidores de la 5 α -reductasa influya (74).

Dentro de un programa de screening oportunista en pacientes con PSA ≥ 3 ng/ml y TR normal, se pueden ahorrar un 65,7% de biopsias, empleando el PCA3 como segundo biomarcador, con un punto de corte de 35. Con un seguimiento de 17 meses no se hubieran diagnosticado 10,3% de CaP, 3,1 % de alto grado y 6% de CaP clínicamente significativo (72).

Los nomogramas que incluyen el PCA3 para la evaluación individual del riesgo CaP y CaP de alto grado, superan a los modelos de predicción clínica sin PCA3, con pérdida únicamente de $\leq 2\%$ de CaP de alto grado (75).

En cuanto al valor pronóstico de PCA3, puede mejorar los modelos predictivos de bajo volumen tumoral y de CaP insignificante. Sin embargo, no mejora la capacidad predictiva de enfermedad extracapsular o invasión de vesículas seminales (76).

Un estudio que analiza el valor de PCA3 dentro de una estrategia diagnóstica que incluye la RMNmp, concluye que la RMNmp aumenta la precisión y sensibilidad de la prueba PCA3, y el uso de este modelo mejora significativamente la relación coste-beneficio, evitando biopsias innecesarias (77).

En las guías europeas, la indicación principal de PCA3 (fuerza de recomendación débil) es antes de repetir una BP por una previa negativa, en pacientes con tacto rectal normal y niveles de PSA en tre 2-10 ng/ml (78).

1.4.2.5. 4Kscore o Teste de las 4 calicreínas.

Combina cuatro biomarcadores específicos de la próstata (tPSA, fPSA, PSA intacto y hK2), junto con la edad, el tacto rectal y el resultado de la biopsia previa, calculando un riesgo (79). Informa sobre la probabilidad de encontrar cáncer de alto grado (grupo grado ≥ 2) en la BP (79).

El panel de las 4 calicreínas también fue analizado como predictor de CaP insignificante en piezas de PR conservando además su capacidad para distinguir pacientes de bajo y muy bajo riesgo(80).

1.4.2.6. Familia de genes de calicreína humana.

Actualmente se han identificado 15 genes de calicreína localizados en el brazo largo del cromosoma 19. Las serinas proteasas identificadas se codificaron como:

- hK1 o hPRK (gen KLK1 o gen de la calicreína pancreática/renal).
- hK2 o hGK-1 (gen KLK2 o gen de calicreína humana 2).
- hK3 o PSA (gen KLK3 o gen de PSA) (81).

Estas presentan secuencias de aminoácidos similares, donde hK1 expresa el 60% de homología con el PSA, y el hK2 el 78-80% (82,83).

Mediante inmunohistoquímica, se conoce que en el epitelio benigno existe intensa expresión de PSA; mientras que, en el tejido canceroso, la hk2, responsable de generar la forma de PSA activa, se expresa con mayor intensidad (84). Por tanto, los pacientes con mediciones más altas de hk2 presentan un riesgo de cinco a ocho veces mayor de padecer CaP. Además, se expresa con mayor intensidad en cánceres de alto grado y en metástasis de ganglios linfáticos (85).

1.4.3. Nuevos biomarcadores.

1.4.3.1. Prostate Cancer Mitomic Test (PCMT).

Detecta deleciones en el ADN mitocondrial presentes habitualmente en el tumor. La ventaja principal es su alta sensibilidad, prediciendo con exactitud cuando una BP es verdaderamente positiva. De este modo, cuando la BP y el test son negativos, no hay necesidad de repetir la biopsia con un 91% de precisión. Sin embargo, no determina agresividad tumoral ni predice el riesgo (86).

1.4.3.2. Confirm MDx Test.

Los niveles de GSTP1, APC y RASSF1 en tejido sano pueden determinar si realmente existe cáncer, con un VPN del 88%. Define qué pacientes son candidatos a una re-biopsia, sin predecir la agresividad ni el riesgo, mejorando la precisión de una BP previa negativa (87).

1.4.3.3. OncotypeDX Test: Genomic Prostate Score.

Es una prueba con 17 genes de ARN, que ayuda a determinar la agresividad del tumor en cuanto a multifocalidad y heterogenicidad. El resultado se expresa mediante un número (Genomic Prostate Score), cuyos rangos varían de 0 (bajo) a 100 (alto). Predice los tumores de alto grado y/o enfermedad no órgano-confinada en la prostatectomía radical, dando información del riesgo individual de recidiva bioquímica a los 5 años (88).

1.4.3.4. Prolaris Test Score o Test de Progresión del ciclo celular (CCP).

Determina el promedio de expresión de ARN de 31 genes que reflejan la frecuencia de división celular. Cuanto más agresivo es el cáncer, mayor es la proliferación celular, y

mayor es el Prolaris score. También, predice la mortalidad cáncer específica tras una BP (89).

1.4.3.5. Decipher Test: Genomic Prostate Cancer Classifier.

Evalúa 22 biomarcadores genómicos, pudiendo mejorar significativamente la predicción de recidiva bioquímica y metástasis después de PR. Predice la probabilidad de enfermedad de alto grado, de metástasis a los 5 años, de mortalidad cáncer-específica a los 10 años, y si hay recidiva bioquímica, la predicción del riesgo de metástasis a los 3 años (90).

1.5. Programas de detección precoz y cribado poblacional en el cáncer de próstata.

Existen dos tipos de cribado, el cribado poblacional o sistemático, y el cribado oportunista o detección precoz. El *cribado poblacional*, se define como la exploración rutinaria de hombres asintomáticos, en riesgo, siendo generalmente iniciado por las autoridades sanitarias. En España, no existe ninguna recomendación a favor de su realización. Por el contrario, el *cribado oportunista*, conlleva la búsqueda de casos individuales, siendo iniciadas por la persona objeto del cribado o por su médico. Los objetivos principales de ambos son reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida (expresado en años de vida ajustada por la calidad [AVAC]), y la reducción en el desarrollo de enfermedad metastásica sintomática (91).

Como consecuencia de estos cribados, se ha conducido a un diagnóstico de CaP en estados iniciales, y un aumento en la incidencia de cánceres de bajo riesgo. Pese a que esto podría contribuir a una disminución importante de la mortalidad, no hay un nivel 1 de evidencia que lo apoye (92).

En ausencia de marcadores que identifiquen con precisión a los pacientes que tienen cánceres potencialmente fatales, la detección sistemática conduce al sobrediagnóstico (17-50%) y al sobretratamiento. Un porcentaje alto de varones diagnosticados de CaP, tendrán un tumor que no progresará o progresará lentamente, permaneciendo asintomático de por vida, sin necesidad de llevar a cabo ningún tratamiento activo. Esta situación es descrita como “sobrediagnóstico” o “pseudo-enfermedad” (93). Dentro de este escenario, no debemos obviar los potenciales daños asociados derivados de las biopsias resultantes. El número de BP se incrementa en casi un 25% y, posiblemente no se justifiquen los costes de examen de detección, si el daño social secundario, es mayor

que el beneficio obtenido en términos de salud (94). Además, el impacto sobre la calidad de vida del paciente no está claro (95).

El reto principal que se plantea ahora, es diferenciar la enfermedad asintomática de la enfermedad agresiva, así como el desarrollo de nuevas herramientas que nos permitan subclassificar el tipo de enfermedad ante la cual nos encontramos.

Al paciente que consulta por el screening de CaP basado en el PSA, es necesario explicarle los beneficios y los riesgos potenciales asociados. La ventaja principal es que, al diagnosticarse en estadios precoces, suele tratarse de una enfermedad potencialmente curable, con mayor expectativa de supervivencia. Entre los riesgos derivados, están la posibilidad de falsos negativos, las complicaciones secundarias a la BP, así como la presencia de secuelas secundarias al tratamiento del tumor, derivadas tanto de la cirugía, como de la radioterapia o de la terapia de privación androgénica (96).

El resumen de los principales estudios sobre cribado de CaP, es la revisión Cochrane de 2013 (92), que se trata de una puesta al día sobre datos publicados hasta noviembre de 2012 que, a su vez, es una actualización de una revisión del 2010. Sus resultados son los siguientes:

- El cribado se asocia con un mayor diagnóstico de CaP.
- El cribado se asocia con mayor detección de CaP localizado y menos CaP avanzado (T3-4, N1, M1).
- No se observó ningún beneficio en cuanto a supervivencia cáncer específica, ni en la supervivencia global.

Esta actualización se debe a una ampliación en el tiempo de seguimiento de los estudios revisados, siendo los dos fundamentales el PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial) y el ERSPC (European Randomized Study of Screening Prostate Cancer).

El estudio PLCO es un análisis de cribado sistemático de varios tipos de cáncer, llevado a cabo en Estados Unidos. La rama prostática compara la atención estándar (seguimiento sin PSA) como grupo control, frente a una estrategia de cribado intenso (PSA anual

durante 6 años y TR los primeros cuatro años, con un punto de corte de PSA de 4 ng/ml). Se incluyeron 76.693 hombres, asignados de manera aleatoria, entre los años 1993 y 2001, de 55-74 años y sin antecedentes de cáncer. Se detectaron 2.820 CaP en el grupo de cribado (7,3%) y 2.322 en el grupo de control (6%). Por CaP murieron 50 hombres en el grupo de cribado y 42 en el de control. El número de muertes totales fue ligeramente inferior en el grupo de cribado. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El estudio no demostró ningún efecto del cribado sistemático sobre la mortalidad por CaP , con ninguna muerte prevenida por 10000 hombres cribados en los 13 años de seguimiento (97).

Una de las críticas de este estudio ha sido la elevada tasa de contaminación en el brazo control, que hace referencia a la proporción de varones reclutados que son sometidos a una determinación oportunista de PSA fuera del protocolo. Más del 80% de participantes en el grupo control, se habían sometido al menos a una determinación de PSA durante el estudio, con más del 50% en el último año y, aproximadamente el 70% en los últimos dos años (98).

El estudio europeo ERSPC, se inició en 1991 llevándose a cabo en siete países europeos, entre ellos España. Se trata de un estudio de cribado sistemático. Reclutó más de 18.0000 hombres entre 50 y 74 años. Los participantes fueron aleatorizados en brazo cribado (determinación de PSA sérico) y brazo control (sin realización de test en el estudio). Se estableció un punto de corte de PSA de 3 ng/ml. Con una mediana de seguimiento de 9 años, el estudio ha demostrado una reducción de mortalidad por CaP del 21%, y una reducción del riesgo absoluto del 0,128%, lo que supone una reducción de 1,07 muertes por cada 1000 varones. Con estos datos 1407 varones deben ser cribados y 48 casos de CaP tratados para prevenir 1 muerte por CaP (99).

Con un seguimiento a 13 años, con una inclusión de 20.000 hombres más, el número de pacientes que es necesario cribar disminuye a 781, y el número de personas que se necesita tratar para prevenir una muerte también, siendo de 27 (100); si aumentamos el seguimiento a los 16 años, se ha demostrado que el cribado con PSA reduce la mortalidad por CaP en un 21%, con un impacto importante de la reducción del 41% en las metástasis en el grupo de cribado (101); estos mismos datos, se confirman de nuevo en una reciente actualización de dicho ensayo tras un seguimiento de 21 años (102).

La conclusión que se puede sacar es que, con un seguimiento prolongado, la reducción de la mortalidad se mantiene sin cambio, pero con un coste sustancial en sobredetección y sobretratamiento (103).

Recientemente se han publicado los datos sobre contaminación en la rama española del Estudio ERSPC (104), que fue del 17,1 % en el grupo control. Sin embargo, no llegó a ser lo suficientemente elevada como para comprometer su poder estadístico, ya que el diseño era capaz de soportar hasta un 20% para ambos brazos. Se concluye que este efecto acumulativo no se tradujo en un número importante de BP.

Los hombres con mayor riesgo de padecer CaP son aquellos mayores de 50 años, mayores de 45 años con una historia familiar de cáncer, o Afro-Americanos, o > 40 años portadores del gen BRCA2. Además, varones con PSA >1ng/ml a los 40 años o PSA>2 ng/ml a los 60 años, que tienen también un mayor riesgo de CaP metastásico o de fallecer por CaP (105,106). La edad a la que debería interrumpirse el diagnóstico precoz sigue siendo un tema controvertido, pero se ve influenciada por la esperanza de vida de cada individuo. Hombres con menos de 15 años de esperanza de vida tienen menos probabilidades de beneficiarse del cribado, según datos del estudio PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial) y ERSPC (100).

En el año 2010 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis de 6 ensayos randomizados, entre los que se incluyeron el PLCO, el ERSCP y el Gothenburg (107). El cribado se asoció con un incremento en el diagnóstico de CaP a expensas de estadios I. No hubo diferencias significativas del cribado sobre la mortalidad por CaP o la mortalidad global. Ningún estudio analizado proporcionó datos sobre calidad de vida de los pacientes, y existía poca información sobre los daños potenciales asociados al cribado. Concluyen que las pruebas existentes de los ensayos controlados aleatorizados (ECAs), no apoyan la detección precoz de CaP basada en la determinación de PSA, asociado o no al TR. Dado que dicho cribado no parece tener una repercusión significativa en la reducción de la mortalidad cáncer específica, el estudio PIVOT sugiere un incremento del umbral de los valores de PSA a 6-10 ng/ml para la realización de las BP, ya que el umbral previo de 3-4 ng/ml, no disminuye sustancialmente los beneficios de prostatectomía radical (PR) en los diagnósticos de CaP (108).

En el año 2014 se publicó una nueva revisión de estudios randomizados. Concluyen que en los hombres con riesgo moderado entre 55 y 69 años de edad, una vez discutidos los pros y contras del cribado basado en la determinación del PSA, podrían someterse a la prueba. Para mitigar los daños potenciales del cribado, se plantea considerar el cribado bimanual, un umbral mayor de PSA para la BP, y tratamiento conservador para aquellos que reciben un nuevo diagnóstico de CaP (109).

En el año 2017 la USPSTF (US Preventive Services Task Force), basándose en los resultados del estudio ERSPC, emite un cambio en sus recomendaciones del screening. Establece una recomendación C en hombres entre 55-69 años acerca del potencial beneficio del PSA, informándoles previamente de los beneficios y riesgos. Continúa con la recomendación D en hombres > 70 años, de no ofrecer el cribado(110). Con estos datos, las diferentes sociedades urológicas nacionales e internacionales han elaborado una serie de recomendaciones:

- La no recomendación de hacer un cribado poblacional.
- La recomendación de hacer una detección precoz.
- La recomendación de hacer tacto rectal.
- La recomendación de valorar la edad y comorbilidades del paciente.
- La indicación de biopsia prostática con PSA sérico entre 2-4 ng/ml.
- Información compartida entre médico y paciente.

1.2. Estadificación en el cáncer de próstata.

La estadificación es el proceso mediante el cual, se pretende determinar la extensión real de la enfermedad prostática, de la manera más exacta posible. El objetivo es establecer un pronóstico y ayudar al clínico en la toma de decisiones respecto al tratamiento más adecuado.

Diferenciamos dos tipos, la *clínica* y la *anatomopatológica*. La primera utiliza parámetros clínicos pretratamiento: TR (estadio T), el PSA y sus derivados, características tisulares del CaP en la BP, y los estudios radiológicos. La estadificación anatomopatológica, se realiza a partir de la información aportada por la pieza quirúrgica y los ganglios linfáticos, permitiendo un análisis detallado de la glándula, las vesículas seminales, el tejido

periprostático. Ésta es más útil para la predicción del pronóstico ya que, establece con seguridad el grado y volumen tumoral, el estado de los márgenes quirúrgicos y la posible afectación extraprostática (111).

Actualmente, el sistema de estadificación clínica es la clasificación tumor-ganglio-metástasis (TNM). Este sistema fue adoptado por primera vez por el Comité de Consenso Estadounidense sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) en 1958, sufriendo varias modificaciones desde entonces. La última actualización es del año 2017 (2), en su octava edición (Tabla 2), que incluye al adenocarcinoma y carcinoma escamoso de próstata.

Los cambios más importantes en la clasificación TNM del 2017 son: la enfermedad órgano-confinada en la pieza es considerada pT2 (sin subclasificaciones) y, en cuanto a los grupos pronósticos, el Estadio III incluye tumores órgano confinados (T1-T2) basados en el PSA y Gleason/Grupo de Grado (IIIA: T1-2 y N0 y M0 y PSA \geq 20 y Grupo Grado 1-4).

La séptima edición ya incluía un nuevo grupo pronóstico para la enfermedad clínicamente localizada (T1 y T2), incorporando la importancia del Gleason score y el PSA pretratamiento.

Tumor primario (T).

Clínico:

TX: No se puede evaluar el tumor primario.
--

T0: No hay evidencia de tumor primario.

T1: Tumor no palpable ni visible por estudios de imagen.
--

T1a: Hallazgo histológico incidental en \leq 5% del tejido resecado.
--

T1b: Hallazgo histológico incidental en $>$ 5% del tejido resecado.

T1c: Tumor identificado por biopsia (por ejemplo, por elevación de PSA).
--

T2: Tumor palpable limitado a la próstata.
--

T2a: El tumor compromete la mitad de un lóbulo o menos.

T2b: El tumor compromete más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.

T2c: El tumor compromete ambos lóbulos.

<p>T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.</p> <p>T3a: Extensión extraprostática uni o bilateral.</p> <p>T3b: El tumor invade una o ambas vesículas seminales.</p> <p>T4: Tumor fijo o invade estructuras adyacentes (esfínter externo, recto, vejiga, músculo elevador, pared pélvica).</p> <p>Patológico:</p> <p>pT2: Órgano confinado.</p> <p>pT3: Extensión extraprostática.</p> <p>pT3a: Extensión extraprostática (uni o bilateral) o invasión microscópica del cuello vesical.</p> <p>pT3b: Invasión de vesícula/s seminal.</p> <p>pT4: El tumor está fijo o invade esfínter externo, recto, vejiga, músculo elevador y/o pared pélvica.</p> <p>NOTA: No hay clasificación patológica T1.</p>
<p>Nódulos linfáticos regionales (N).</p> <p>Clínico:</p> <p>NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N0: Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos.</p> <p>N1: Metástasis en ganglio/s linfáticos regionales.</p> <p>Patológico:</p> <p>pNX: No hay muestra de ganglio linfático regional.</p> <p>pN0: No hay ganglios regionales positivos.</p> <p>pN1: Metástasis en ganglio regional.</p> <p>NOTA: Se consideran ganglios linfáticos regionales: pélvicos, hipogástricos, obturador, iliacos, sacros. La lateralidad no afecta a la clasificación N.</p>
<p>Metástasis a distancia (M).</p> <p>M0: No hay metástasis a distancia.</p> <p>M1: Metástasis a distancia.</p> <p>M1a: Ganglio linfático no regional.</p> <p>M1b: Hueso/s.</p>

M1c: Otro/s sitios con o sin enfermedad ósea.

NOTA: Cuando las metástasis están presentes en más de un lugar, se utiliza la categoría más avanzada.

Tabla 2. Clasificación Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM). 2017, 8ª Edición. Elaboración propia.

1.3. Predicción de la extensión del tumor.

1.3.1. PSA.

Existe una correlación entre las concentraciones séricas de PSA, el estadio patológico y el volumen tumoral. La anatomía patológica detecta enfermedad limitada al órgano en el 80% de los hombres con un PSA < 4 ng/ml, en el 66% con PSA entre 4-10 ng/ml, y en menos del 50% de hombres con PSA > 10 ng/ml. El 20% de hombres con PSA > 20 ng/ml y el 75% de aquellos con PSA > 50 ng/ml tiene afectación de ganglios linfáticos pelvianos (112).

1.3.2. Tacto rectal.

Como elemento de estadificación de enfermedad confinada tiene una sensibilidad y especificidad del 52% y del 81%, respectivamente (28). Un TR sospechoso en pacientes con PSA < 4 ng/ml tiene un VPP de CaP del 5-30%, siendo el 60% de ellos no órgano-confinados (113).

Se estima una correlación positiva entre la estadificación T clínica y el estadio patológico T definitivo del 50%, con una infraestadificación del 50% y una supraestadificación del 20% (114), existiendo también variabilidad interobservador.

La combinación de PSA, grado de Gleason de la biopsia y el estadio T clínico, es más útil para predecir el estadio patológico final que, cada uno de ellos por separado (115).

1.3.3. Biopsia prostática.

El sistema de Gleason (116), es el sistema de gradación histológica más empleado y aceptado para la clasificación del CaP. Se requiere material histológico, no siendo posible establecerlo sobre preparaciones citológicas.

El sistema propuesto inicialmente, se modificó en el año 2005 tras la Conferencia del Consenso de la International Society of Uro pathology (ISUP) y en el año 2010 (117). Se basa en dos conceptos arquitecturales: el grado de diferenciación glandular y la relación entre las glándulas y el estroma circundante. Se establecen 5 patrones, considerando el 1 como el mejor diferenciado y el 5, sin apenas diferenciación glandular, que crece en nidos sólidos, en hileras, o tienen comedonecrosis. Los patrones 2-4 serían grados intermedios. El patrón 3 es el más observado y el más bajo posible de detectar a partir de los cilindros prostáticos.

Identificados los patrones en la BP, el grado de Gleason se obtiene sumando el patrón primario y el secundario. El patrón primario es el predominante, siendo el secundario, el de más alto grado. Si sólo se identifica un patrón, este se duplica para calcular el grado de Gleason.

Tras la nueva Conferencia de Consenso de la ISUP del año 2014 (118), en los casos donde exista patrón terciario en la biopsia no debe ser recogido. El cálculo del porcentaje de tejido tumoral presente en la BP, mejora el proceso de estadificación. Ha demostrado ser un buen predictor, independiente de la probabilidad de márgenes positivos, enfermedad no órgano confinada e invasión de vesículas seminales o extensión extracapsular (119).

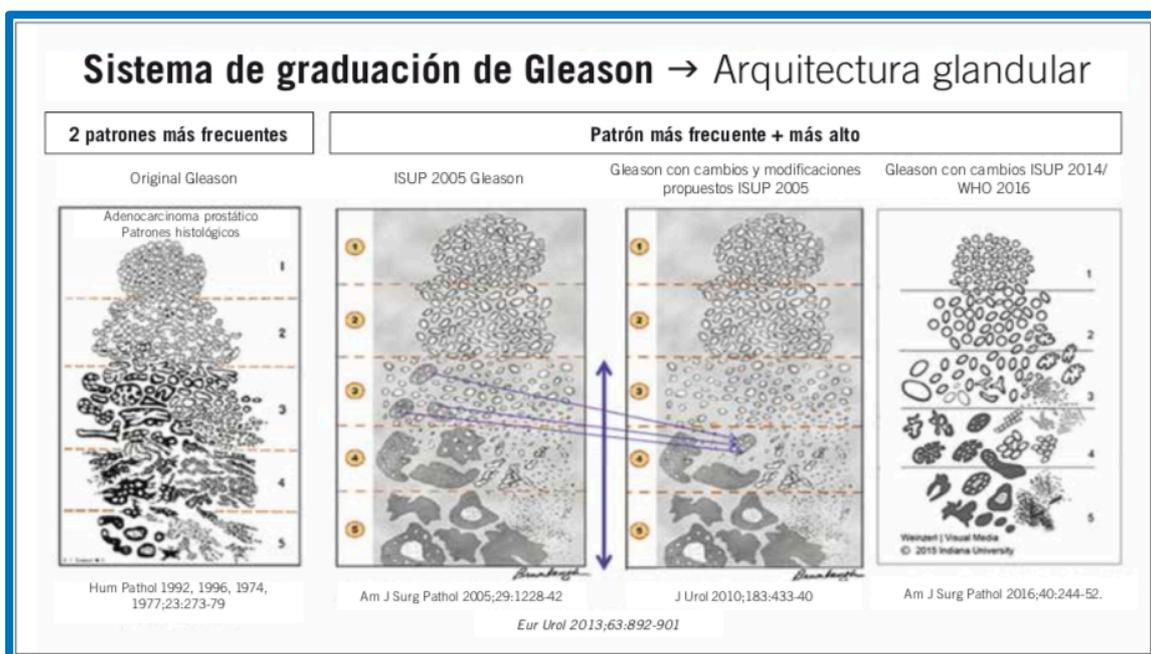


Figura 2. Comparación entre los esquemas de los patrones de Gleason. Fuente: Actualización en cáncer de próstata desde el diagnóstico hasta la resistencia a la castración. ISBN:978-84-7867-568-5.

En la de reunión de 2014 se introdujo el concepto de los Grupos de Grado (118):

Gleason score	Grupo Grado
≤ 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4) o (3+5) o (5+3)	4
9-10	5

Tabla 3. Grupos de Graduación de Gleason para el CaP (ISUP 2014).

Según esta clasificación se estratifican diferencias pronósticas, siendo el grupo 1 el de mejor pronóstico, y el grupo 4 y 5, los que presenten peor respuesta, y sean probablemente candidatos a un tratamiento multimodal. Estas diferencias en cuanto a la supervivencia, han sido recogidas en el estudio de Epstein JI et al (120). Se trata de un estudio multi-institucional y de terapia multimodal, donde los pacientes fueron tratados mediante prostatectomía radical (PR) o radioterapia (RT). Se analizaron los índices de recidiva en función de los diferentes grupos de grado para cada terapia. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años para cada Grupo de Grado, de menor a mayor, fue de 96%, 88%, 63%, 48%, y 26%, respectivamente. En los pacientes sometidos a cirugía, hubo una excelente diferenciación de los 5 grupos de grado; mientras que, en los tratados con RT, se encontró un solapamiento entre los grupos 3+4 y 4+3. Éste puede ser debido a la asociación entre el grado y el uso de la terapia hormonal entre los grupos de más alto riesgo.

1.3.4. Combinación de parámetros pre – tratamiento.

Se han desarrollado nomogramas y algoritmos que integran variables clínicas, analíticas e histopatológicas, que proporcionan una probabilidad de riesgo más individualizada, a diferencia de los pronósticos más heterogéneos proporcionados por los grupos de riesgo (121).

Los dos normogramas más utilizados son: el *PCPT-RC 2.0* (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator) y el *ERSPC-RC*, derivado del estudio European Randomized Study of screening for Prostate Cance. En el 2017 se presentó una versión actualizada del ERSPC-RC que incluye predictores de alto y bajo riesgo basado en el sistema de clasificación ISUP y la presencia de crecimiento cribiforme en la histología. Estos

modelos predictivos permiten seleccionar a los pacientes con alta probabilidad de CaP y reducir así, el número de BP.

Otros nomogramas pueden incluir nuevos marcadores (pro PSA, PCA3), y calcular el riesgo de tumor, agresividad o el riesgo tras una primera biopsia negativa. Entre otros modelos predictivos utilizados en la práctica clínica también podemos nombrar el índice CAPRA, las tablas de Partin y/o el nomograma de Stephenson o de Kattan (122).

Se han propuesto así mismo, grupos de riesgo D'Amico [Tabla 4], que valoran el estadio clínico, nivel de PSA y puntuación de Gleason. Según éstos, la ausencia de enfermedad a los 10 años tras la PR es del 83% para el grupo de bajo riesgo, 46% para el grupo de riesgo intermedio y 29% para el grupo de alto riesgo (123).

Grupos de riesgo D'Amico
Bajo riesgo: cT1-cT2a y Gleason < 7 y PSA < 10 ng/ml
Riesgo intermedio: cT2b o Gleason = 7 o PSA 10 ng/ml
Alto riesgo: cT2c o Gleason > 7 o PSA > 20 ng/ml

Tabla 4. Grupos de riesgo D'Amico.

La Asociación Europea de Urología (EAU) ha propuesto una clasificación en grupos de riesgo para recidiva bioquímica de CaP localizado y localmente avanzado [Tabla 5].

	Bajo riesgo	Riesgo Intermedio	Alto riesgo	
Definición	cT1-T2a y Gleason < 7 y PSA <10 ng/ml	cT2b o Gleason 7 o PSA 10-20	cT2c o Gleason > 7 o PSA >20 ng/ml	cN+ o cualquier Gs cT3-4 cualquier PSA
	Localizado	Localizado	Localizado	Localmente Avanzado

Tabla 5. Grupos de riesgo de la EAU para la predicción de la recidiva bioquímica.

1.3.5. Pruebas de imagen.

1.3.5.1. Ecografía transrectal (ETR).

No se ha demostrado la superioridad de la ETR sobre el tacto rectal, para llevar a cabo la diferenciación de los tumores extracapsulares (63).

1.3.5.2. Tomografía computarizada (TC).

La TC tiene baja capacidad para la estimación de extensión extracapsular o para la detección de invasión de vesículas seminales. Debe reservarse para pacientes de alto riesgo, como aquellos con estadio clínico superior o igual a T3, o aquellos con probabilidad mayor del 20% de presentar metástasis ganglionar (PSA>20 ng/ml) (125).

1.3.5.3. Resonancia magnética multiparamétrica (RNMP).

La RNMP presenta una excelente sensibilidad para la detección y localización de cánceres con score Gleason ≥ 7 , en correlación con la prostatectomía radical. Se estima que su VPP y VPN es de 34-68% y 63-98%, respectivamente (126).

La asociación de biopsias sistemáticas y dirigidas hacia anomalías detectadas por RNMP, predice mejor el grado patológico definitivo encontrado en la pieza de prostatectomía. Obtiene la mayor tasa de detección de CaP clínicamente significativo comparado con la biopsia estándar (sensibilidad 0,91 vs 0,76), con una menor tasa de detección de CaP insignificante (127).

Comparando el rendimiento diagnóstico de la RNMP-biopsia dirigida con fusión frente a la biopsia guiada por ETR, la biopsia estándar diagnosticó un 17% más de tumores de bajo riesgo ($p < 0,001$) que la RNMP-biopsia con fusión. Pero esta última detectó un 30% más de tumores de alto riesgo ($p < 0,001$), es decir, tumores de mayor relevancia clínica (128).

En un meta-análisis publicado en 2015 comparando la RNMP -fusión con la biopsia ampliada (129), concluyen que la RNMP -fusión diagnostica más tumores clínicamente significativos que la biopsia estándar (33,3 vs 23,6%) y utilizando menos cilindros (9,2 vs 37,1).

Sigue siendo incierto si una RNMP negativa puede justificar la omisión de una biopsia debido a la heterogeneidad de los estudios publicados. Puede indicarse su realización de

cuando existe sospecha clínica de CaP pese a tener una BP previa negativa. No hay evidencia actual que avale la realización de la RNMP como primera prueba diagnóstica (130).

1.3.5.4. Gammagrafía Ósea (GO).

El marcaje de bifosfonatos con ^{99m}Tc , permite el estudio del metabolismo óseo y detectar fácilmente las metástasis óseas osteoblásticas. Su principal limitación es su baja especificidad, no permitiendo diferenciar la patología traumática, la degenerativa, ni la infecciosa, lo que puede dar lugar a un elevado número de falsos positivos. La utilización de tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) mejora la sensibilidad y la especificidad (131,132).

1.3.5.5. PET/TC con [^{18}F]fluorocolina.

La Tomografía por Emisión de Positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con [^{18}F]fluorocolina es un análogo de la colina, en el que se ha sustituido un átomo de hidrógeno por uno de flúor radiactivo y un emisor de positrones (^{18}F). La colina es un precursor imprescindible para la biosíntesis de los fosfolípidos de la membrana celular y dicha síntesis se encuentra aumentada en las células malignas. Su principal ventaja es que permite detectar tumores con un bajo consumo de glucosa, como es el caso del CaP, en los que no sería útil el uso de la [^{18}F]Fluordesoxiglucosa como radiofármaco (133).

Sus indicaciones son las siguientes (134):

- Recidiva bioquímica, valores de PSA ≥ 2 ng/ml confirmados en dos o más determinaciones consecutivas con pruebas de imagen (TC/RN) no concluyentes.
- Paciente que tras cirugía radical no alcanza valores indetectables de PSA o que tras radioterapia presenta valores de PSA entre 1-2 ng/ml, con PSA-DT < 6 meses y PSAV > 1ng/ml/mes, y pruebas de imagen (RM/TC) y GO no concluyentes.
- Paciente de alto riesgo (Gleason >7-8, T3 y T4 y PSA >10 ng/ml) con alta sospecha de metástasis ganglionar y/o a distancia, con pruebas de imagen (RM/TC) y GO no concluyentes.

1.3.5.6. PET-PSMA.

El antígeno prostático específico de membrana (prostate-specific membrane antigen, PSMA) es una proteína de membrana celular que aumenta su expresión en las células prostáticas en comparación con su expresión en otros tejidos (riñones, intestino delgado y glándulas salivares). Su localización transmembrana permite una captación específica con el PSA de las células

tumorales. Su expresión aumentada está presente en varios tumores, pero es su concentración es más elevada en el CaP, tanto en formas primarias como metastásicas. En España está aprobado el uso de PSMA unido a ^{68}Ga [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 (135).

En los estudios realizados se ha observado una mayor sensibilidad en la detección de pacientes con enfermedad diseminada con valores de PSA menores de 1ng/ml, en comparación con el PET/TC [^{18}F]fluorocolina (136).

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

El CaP en lo que refiere a incidencia es el segundo más frecuente, el primero en prevalencia, y el octavo en relación con la mortalidad es España. A nivel mundial, es el cuarto cáncer más frecuente (1). Presenta, además, un aumento en las tasas de incidencia y prevalencia en los países desarrollados, así como, una disminución en la mortalidad, en probable relación con los programas de detección precoz, junto con las mejoras en los tratamientos. En España, unos 5.500 varones fallecen cada año a consecuencia del CaP, lo que supone un 2,8% del total de defunciones registradas en la población masculina (9,10).

La generalización del PSA para el cribado de CaP ha generado un aumento importante en el número de BP. La biopsia convencional puede no detectar el 20-30% de cánceres clínicamente significativo. Después de una BP inicial negativa, sólo el 10-36% tiene cáncer en la segunda, disminuyendo esta proporción con cada biopsia negativa posterior (47). Se requieren, por tanto, mejores métodos diagnósticos para identificar a aquellos hombres a los que se les pueda evitar un segundo procedimiento. Como consecuencia, surge el concepto de sobrediagnóstico, que va íntimamente unido al sobretratamiento. Para evitar esto, sería conveniente desarrollar nuevos marcadores tumorales que mejoren la sensibilidad y la especificidad del PSA.

El reto principal que se plantea ahora, es la necesidad de desarrollar nuevas herramientas que nos permitan diferenciar la enfermedad asintomático o indolente, de la clínicamente agresiva, y por tanto poder estratificar de este modo, a los pacientes en subgrupos pronósticos.

3. OBJETIVOS.

3. OBJETIVOS.

El objetivo principal de este estudio es evaluar el marcador del PCA3 en la orina, tanto como herramienta diagnóstica y pronóstica. De forma desglosada, se podría enumerar en 4 puntos:

- Determinar la eficacia diagnóstica comparativa del cáncer de próstata.
- Determinar la eficacia diagnóstica del PCA3 como primer marcador para el diagnóstico del CaP.
- Correlacionar los niveles de PCA3 con la agresividad del cáncer de próstata.
- Correlacionar los niveles de PCA3 con el pronóstico del CaP.

4. MATERAIL Y MÉTODO.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. Material – Pacientes.

Se trata de una revisión retrospectiva de una muestra de 476 pacientes que estaban a seguimiento en el Hospital Central de Asturias por elevación de las cifras de PSA, a los que se les solicitó una determinación del PCA3 en base a una alta sospecha de CaP. En función de esta cifra de PCA, se determinará si es candidato o no a realizar una BP. Todos ellos tenían previamente al menos dos determinaciones de PSA sérico.

4.2. Método – Estudio estadístico.

Se pretende llevar a cabo un análisis descriptivo y analítico de las variables: motivo de consulta, antecedentes familiares de CaP, tacto rectal, valor de PSA previo a la determinación de PCA3, estar o no a tratamiento con Duodart® (dutasterida + tamsulosina) en el momento de la determinación del PCA3, número de BP previas, anatomía patológica (AP), número de cilindros prostáticos tomados, volumen prostático, s-PCA3, realización de RNMP, así como la clasificación PI-RADs de la lesión, PSA posterior, BP tras determinación de PCA3, presencia de CaP, AP de la BP tras la determinación de PCA3, así como de la prostatectomía radical de aquellos pacientes sometida a ella; el PSA más reciente y estado actual del enfermo.

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable recogida, proporcionando medidas de posición tales como la media, mediana, mínimo, máximo o medidas de dispersión, cómo la desviación típica, ante variables de tipo cuantitativo. Para variables cualitativas, se muestran distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Se estudiaron las diferencias entre dos grupos a través de la prueba de la t de Student o del test de Wilcoxon, para el estudio de muestras independientes, en función de la hipótesis de normalidad. Si los grupos a comparar fueron 3 o más, la prueba a aplicar fue el no paramétrico de Kruskal-Wallis, ante el incumplimiento de la normalidad y/o homocedasticidad.

Las relaciones entre variables cualitativas se estudiaron con el test de Chi Cuadrado de Pearson o test de Fisher según se verificase o no la hipótesis sobre las frecuencias esperadas. En el caso de relaciones lineales de variables cuantitativas, se emplearon el

coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, junto con el test asociado, en función del cumplimiento o no de la hipótesis de normalidad.

Se evaluó el PCA3 como prueba diagnóstica en el CaP, calculando parámetros como la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, negativos y positivos. Para la anterior se empleó la librería *OptimalCutpoints* y *ROCR* de R (137–139).

El nivel de significación empleado fue 0.05.

En análisis estadístico se efectuó mediante el programa R, versión 3.6.0. (R Development Core Team).

El estudio estadístico ha sido llevado a cabo por la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científicos-Técnicos de la Universidad de Oviedo.

4.3. Método de la obtención de la muestra urinaria para en análisis de PCA3.

1º. Realizar un TR, aplicando una presión suficiente para oprimir 1 cm la superficie prostática, desde la base hasta el ápex y desde el lateral a la línea media. Realizarlo en 3 ocasiones.

2º. Obtener una muestra de orina de 20-30ml del primer flujo; si el volumen es mayor, conservarlo en su totalidad. La cantidad mínima requerida es de 2,5ml. Se recomienda que el paciente haya bebido 500ml de agua.

3º. Agitar la orina 5 veces para suspender la muestra, pipetear 2,5ml y transferirlos al tubo de transporte de muestra. Homogenizar la muestra con la solución tampón agitándola otro mínimo de 5 veces. La muestra debe de estar en entre las líneas del tubo, y nunca sobrepasarlas.

4º. La muestra de orina en el tubo es estable a temperatura ambiente durante 5 días; entre 2-8°C, 14 días; y a -20°C, 90 días.

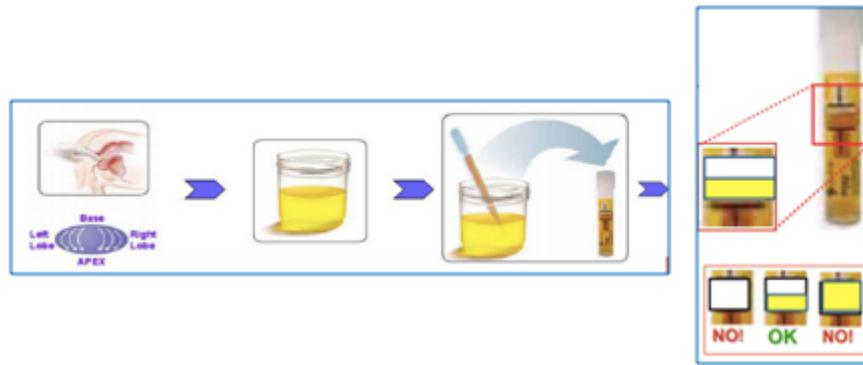


Figura 3. Esquema de la recogida de muestra de orina para la determinación de s-PCA3. Fuente: www.gen-probe.es

4.4. Determinación e interpretación del score del PCA3.

El PCA3 (también conocido como PCA3DD3 o DD3PCA3) como ya mencionamos con anterioridad, es un ARN no codificante específico de la próstata, que está sobreexpresado en las células tumorales, con un media 66 veces más elevada que los tejidos benignos adyacentes. En oposición, sabemos que la expresión del gen del PSA es similar en células prostáticas benignas y malignas.

El procesamiento del gen PCA3 se realiza mediante el Kit ProgenSA (Gen-Probe California – USA). Se compone de dos pruebas cuantitativas de amplificación de ácidos nucleicos y combina tres tecnologías para simplificar el procesamiento de los especímenes de orina, amplificar el ARN objetivo y, detectar el amplicón o clon molecular, respectivamente:

1º. Captura del objetivo. La orina se procesa con el añadido del *Medio de Transporte de Orina (Urine Transport Medium, UTM)*, que disuelve las células y estabiliza el ARN. Éste contiene dos oligonucleótidos de captura específicos para el ARNm de PCA3 y de PSA; es decir, nos permite aislar las moléculas de ARNm objetivo de los otros especímenes de orina. Se procesan un total de 4 tubos por muestra, dos a dos, y se ponen en contacto con un buffer específico para cada una de ellas, que a su vez contiene micropartículas magnéticas con secuencias de ARNm complementarias al oligonucleótido de captura. Al aplicar un campo magnético y realizar lavados, se consigue eliminar los componentes exógenos del tubo de reacción. Esta técnica simplifica el procesamiento de la muestra, permite trabajar con volúmenes grandes, y elimina los inhibidores y la prepara para la amplificación.

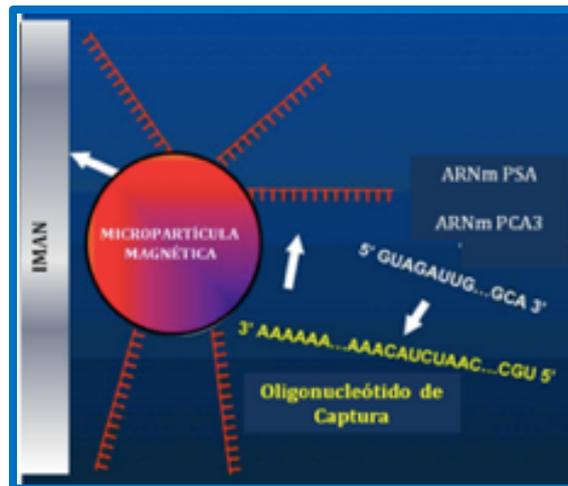


Figura 4. Representación de una micropartícula magnética y las secuencias de ARNm de captura. Fuente: www.gen-probe.es

2º. Amplificación mediada por transcripción (TMA). Permite la amplificación selectiva de las moléculas de ARNm objeto. La reacción dura aproximadamente una hora y es altamente eficiente, permitiendo la obtención de diez billones de copias de la molécula diana. Utiliza un par de cebadores para cada objetivo y dos enzimas; la primera en actuar es la *transcriptasa reversa*, que crea una doble cadena de ADN complementaria (ADNc) a partir del ARNm de la muestra. Estas copias contienen una secuencia promotora específica para que actúe la segunda enzima, la *RNA polimerasa T7*, que crea a partir de las moléculas del ADNc, una copia en ARNm complementario. Finalmente, éstas sirven de molde para la transcriptasa reversa permitiendo que el ciclo vuelva a iniciarse.

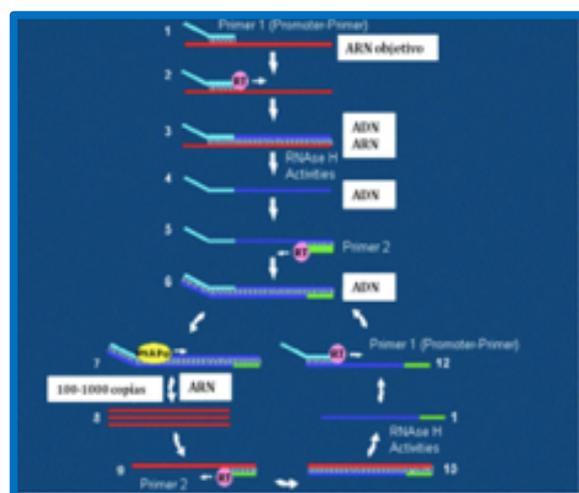


Figura 5. Representación de una micropartícula magnética y las secuencias de ARNm de captura. Fuente: www.gen-probe.es

3°. Detección – Ensayo de Protección de la Hibridación (Hibridization Protection Assay (HPA)). Utiliza sondas de ácidos nucleicos de cadena única marcadas con una molécula quimioluminiscente que son complementarias al amplicón o clon objetivo, por lo que, al unificarlas en un mismo medio, se hibridan. Al añadir un reactivo de selección, se inactivan las sondas no hibridadas. La detección se realiza en un luminómetro que mide la señal quimioluminiscente producida por las sondas hibridadas, medido en unidades luminosas reactivas (RLU). Cada muestra se procesa por duplicado y en paralelo, con el fin de determinar el número de moléculas de ARNm de PCA3 y de PSA, y confirmar la liberación de suficiente RNA específico para generar un resultado válido.

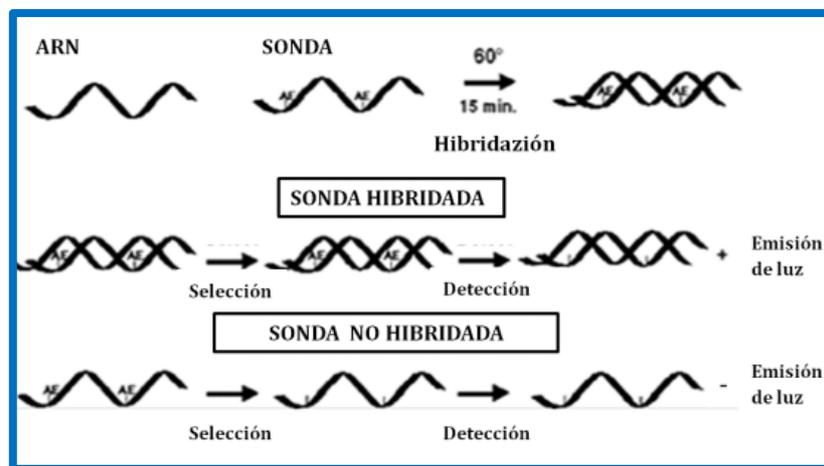


Figura 6. Esquema del ensayo de Protección de la Hibridación (HPA). Fuente: www.gen-probe.es

En cada ensayo, junto a las muestras, se procesan cinco calibradores por triplicado y dos controles por duplicado, que nos permiten verificar la precisión de los resultados. Los calibradores de concentraciones de ARNm de PCA3 y PSA conocidas, permiten generar una curva patrón a partir de la cual se extrapolarán los resultados, y poder así calcular el cociente que dará lugar al PCA3.

Los resultados en RLU de las muestras se extrapolan a concentración de RNAm de PCA3 o PSA y, se calcula el s-PCA3 según la fórmula:

$$s\text{-PCA3} = \frac{\text{Moléculas de ARNm de PCA3}}{\text{Moléculas de ARNm de PSA}} \times 1000$$

Se interpreta el resultado como positivo, un valor ≥ 35 , lo que confiere una alta probabilidad de hallar CaP en una BP posterior (140)

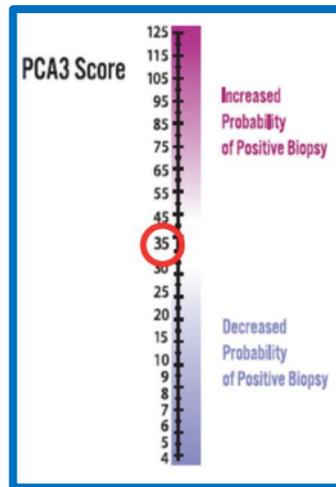


Figura 7. Distribución e interpretación del s-PCA3. Fuente: www.gen-probe.es

4.5. Limitaciones del estudio.

Este estudio presenta una serie de limitaciones:

1. Se trata de un estudio retrospectivo, con los posibles sesgos asociados.
2. El estudio se realiza en un único hospital.

5. RESULTADOS.

5. RESULTADOS.

5.1. Descripción de nuestra serie – Análisis descriptivo.

Se llevo a cabo la determinación de PCA3 en orina en 476 pacientes, de los cuáles 45 estaban recibiendo tratamiento combinado con dutasterida y tamsulosina, comercialmente conocido con el nombre de duodart®. El principal motivo de consulta fue la elevación del PSA (61,7%), seguido por los síntomas del tracto urinario inferior (19,3%). Presentaban antecedentes familiares de CaP 55 pacientes (12,6%). El TR fue patológico en 10 casos (2,1%), siendo la consistencia adenomatosa la más frecuente (82%), seguido en segundo lugar, por la adenofibrosa (15,9%) (Figura 8). Se toma como referencia, el realizado durante la recogida de orina.

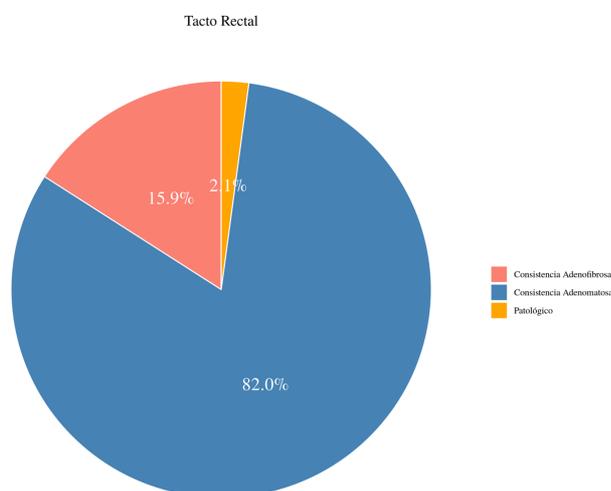


Figura 8. Distribución de la variable tacto rectal de nuestra muestra.

La media de edad de la muestra es de 67 años (6,3) con un PSA previo a la determinación del PCA3 de 9,22 ng/ml con un índice de 15,5%. El número de BP previas medio es de 1,8 (1,06), con una toma de 16 (7,6) cilindros prostáticos y 54cc (22) de tamaño de la glándula (se toma como referencia la última medición tomada por ecografía transrectal realizada durante la biopsia). En la tabla 6 se muestra de forma resumida los resultados de las variables estudiadas.

VARIABLE	MEDIA	D.T.	PERCENTILES				
			0	25	50	75	100
Edad	67,33	6,32	50,00	63,00	68,00	72,00	86
PSA previo PCA3	9,22	5,04	2,51	6,11	8,07	10,61	45,10

Índice PSA previo PCA3	15,49	6,10	0,00	12,00	15,00	18,22	69,00
Nº BP previas PCA3	1,76	1,06	0,00	1,00	2,00	2,00	5,00
Nº cilindros BP previas PCA3	15,84	7,62	4,00	12,00	14,00	18,00	95,00
Vol. Prostático previo PCA3 (cc)	53,47	22,24	0,00	38,08	51,55	64,07	130,00
PCA3	39,76	41,17	1,00	14,00	26,00	49,25	302,00
PSA tras PCA3	8,82	5,65	0,00	5,50	7,69	10,68	41,05
Índice libre tras PCA3	15,79	5,56	0,00	12,30	15,60	19,50	33,90
Nº cilindros BP tras PCA3	17,25	10,75	4,00	12,00	17,00	20,00	114,00
Vol. Prostático tras PCA3 (cc)	59,56	29,09	13,00	36,60	56,00	77,10	138,00
% cilindros afectados BP tras PCA3	32,60	26,08	0,00	13,00	27,00	46,15	100,00
PSA actual	8,16	7,17	0,01	3,97	6,92	10,14	46,30
PSA libre actual	17,24	6,36	0,01	13,60	16,55	20,50	49,00

Tabla 6. Análisis descriptivo de las variables de nuestra serie. Se muestran la media, la desviación típica (DT), y como percentiles el 0 o valor mínimo, el 100 o valor máximo, junto con la mediana (P50), el primer cuartil (P25) y el tercero (p75).

La gran mayoría presentó una AP en relación con patología prostática benigna (HBP). La frecuencia obtenida se muestra en la tabla adjunta (tabla 7); dentro de las neoplasias intraepiteliales prostáticas (PIN), 59,4% fueron unifocales y, 40,6% multifocales.

AP	FRECUENCIA: n(%)
HBP	175 (36,7%)
HBP + Prostatitis	164 (34,5%)
HBP + ASAP	21 (4,6%)

HBP + PIN AG	17 (4%)
Prostatitis + ASAP	22 (4,2%)
ASAP	14 (3%)
PIN AG	17 (4%)

Tabla 7. Distribución de la variable anatomía patológica.

El valor medio de PCA3 es de 39,7 (41,2). Se realizó RNMP a 297 pacientes (62,8%). El resultado obtenido fue el siguiente: PI-RADS 1 (6%), PI-RADS 2 (67%), PI-RADS 3 (8,5%), PI-RADS 4 (13,5%) y PI-RADS 5 (5%) (figura 9). Se llevaron a cabo 123 BP tras la determinación de PCA, de las cuáles 39 fueron por fusión en base a la imagen de la RNMP; 33 se llevaron a cabo por fusión cognitiva y 2 fueron por saturación. Las restantes, se llevaron según técnica convencional.

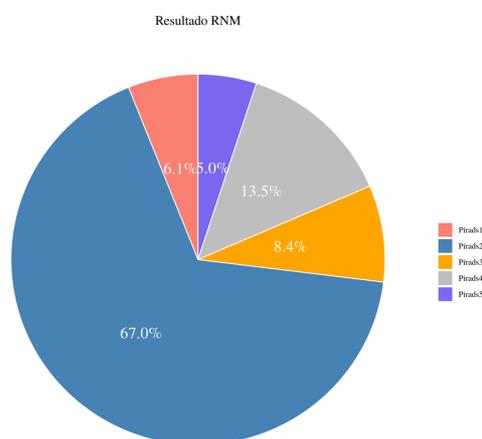


Figura 9. Distribución de la variable RNMP en función de la escala PI-RADS.

Se diagnosticaron 72 nuevos de CaP (42,6%). En la tabla 8 se muestran éstos de forma resumida, según los grupos de riesgo ISUP.

CLASIFICACIÓN	GLEASON	FRECUENCIAS: n(%)
1	≤ 6	33 (45,8%)
2	7 (3+4)	22 (30,6%)
3	7 (4+3)	10 (13,9%)
4	8 (4+4) o (3+5) o (5+3)	6 (8,4%)
5	9-10	1 (1,4%)

Tabla 8. Comparación de los resultados obtenidos de nuestra muestra en relación con los grupos de graduación de Gleason ISUP 2014.

A 32 pacientes se le sometieron a cirugía radical, a 11 de ellos se les practicó, además, una linfadenectomía ileoobturatriz bilateral en el mismo acto quirúrgico; 5 se encuentran en el programa de vigilancia activa, y 5 con bloqueo hormonal (1 de ellos a tratamiento

con enzalutamida); 12 recibieron tratamiento con radioterapia (11 de baja tasa, y el restante, de alta tasa junto con radioterapia externa) y, 6 fueron sometidos a crioterapia focal. Un paciente está pendiente de cirugía.

En aquellos sometidos a prostatectomía radical, se estudian también las siguientes variables: la invasión perineural, presente en casi el 80% (n=26); la presencia de márgenes libres, próxima al 50% (n=16); y, la asociación de PIN AG, claramente positiva, con una frecuencia del 70% (n=21).

En el momento actual, el 92,4% de los pacientes están vivos sin enfermedad, el 5,3% vivos con enfermedad y, el 2,3% restante, fueron éxitus por otras causas ajenas a la patología prostática.

5.2. Estudio analítico – relación del PCA3 con el resto de variables.

Como ya se expuso con anterioridad, el objetivo es evaluar el PCA3 en orina como posible marcador tumoral diagnóstico y/o pronóstico en el CaP.

5.2.1. Relación entre PCA3 y el estadiaje Gleason.

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable PCA3 es diferente en función de la agresividad del tumor medida según la escala Gleason, se han realizado diversos contrastes. En la tabla 9 aparecen de forma resumida los principales valores estudiados:

	PCA3			
	<48		>48	
	n	%	n	%
6(3+3)	12	48,00	18	38,30
7(3+4)	4	16,00	18	38,30
7(4+3)	2	8,00	8	17,02
8 ó 9	7	28,00	3	6,38

Tabla 9. Resultados de la relación entre el valor de PCA3 y el grado de Gleason. Se muestra el porcentaje de columna.

Observamos que en aquellos varones con un s-PCA3 alto, se diagnosticaron un mayor porcentaje de paciente con CaP (25 frente a 47), además de presentar éstos una mayor graduación en el score Gleason. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con un valor $p = 0,028$. En la figura 10 se representa dicha asociación.

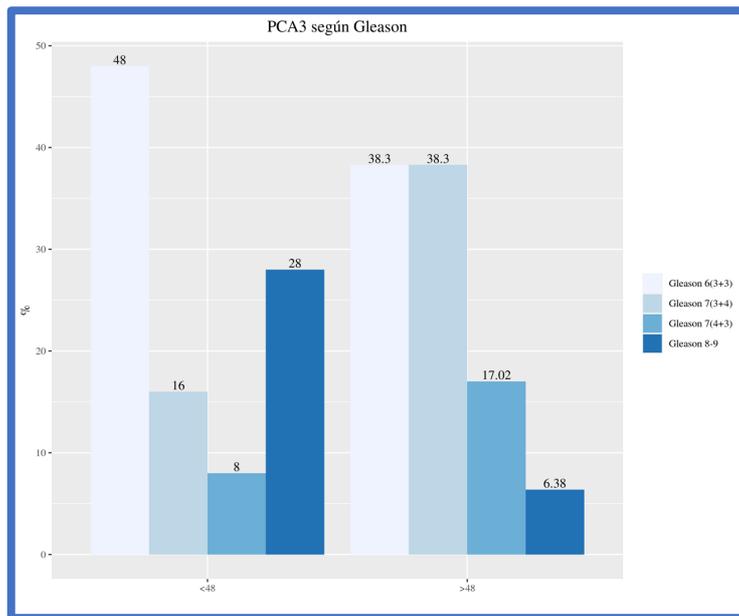


Figura 10. Representación gráfica de los resultados de la relación entre el valor de PCA3 y el grado de Gleason.

5.2.2. Relación entre PCA3 y el TR.

En este punto, queremos analizar si el s-PCA3 varía según las distintas consistencias del TR. Se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 10):

TR	PCA3			
	<48		>48	
	n	%	n	%
Adenoma	286	82,42	101	80,80
Adenofibrosa	53	15,27	22	17,60
Patológico	8	2,31	2	1,60

Tabla 10. Resultados de la relación entre el valor de PCA3 y el tacto rectal. Se muestra el porcentaje de columna.

En este caso, se aprecia como la proporción de pacientes con TR patológico es superior en aquellos con valores bajos de PCA (8 frente a 2), por lo que no parecen encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos valorados (p valor = 0,771).

5.2.3. Relación entre PCA3 y la clasificación PI-RADS.

Se pretende evaluar si el valor del PCA3 varía en función de la clasificación PI-RADS. En la tabla 11 se muestran los parámetros estudiados:

	PCA3			
	<48		>48	
	n	%	n	%
PI-RADS 1,2,3	181	88,29	61	66,30
PI-RADS 4,5	24	11,71	31	33,70

Tabla 11. Resultados de la relación entre el valor de PCA3 y la clasificación PI-RADS agrupada. Se muestra el porcentaje de columna.

Se observa como en aquellos varones con un s-PCA3 alto, presentan lesiones de mayor graduación en la clasificación PI-RADS (31 vs 24), mientras que las lesiones indeterminadas, son más frecuentes en aquellos con valores más bajos. Parece existir por tanto, relación entre los grupos estudiados, alcanzándose la significación estadística ($p < 0,001$).

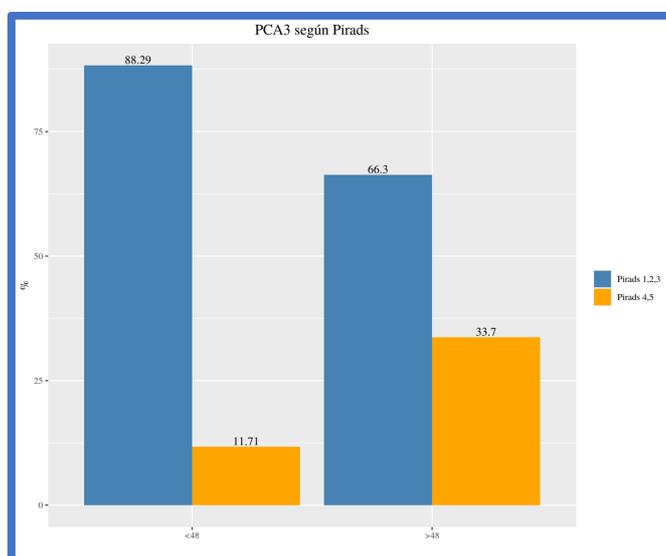


Figura 11. Representación gráfica de la relación entre el s-PCA3 y la clasificación PI-RADS.

5.2.4. Relación entre PCA3, diagnóstico CaP y carga tumoral (porcentaje de cilindros afectados).

Se estudia si hay relación entre el s- PCA3 y el diagnóstico posterior de CaP.

En la tabla 12 aparecen de forma resumida los principales valores estudiados

	PCA3			
	<48		>48	
	N	%	N	%
CAP				
NO	68	72,34	29	38,67

SI	26	27,66	46	61,33
----	----	-------	----	-------

Tabla 12. Resultados de la relación entre el valor de PCA3 (variable cualitativa) y el desarrollo posterior de CaP. Se muestra el porcentaje de columna.

Al observar los datos presentados, se aprecia que los hombres con valores de PCA3 >48 tienen mayor probabilidad de padecer CaP frente a aquellos con valores bajos ($p < 0,001$).

Si analizamos la variable s-PCA3 como cuantitativa, se generan los siguientes datos:

CaP	n	Media	DE
NO	97	42,36	36,24
SI	72	72,19	55,35

Tabla 13. Resultados de la relación entre el valor de PCA3 (variable cuantitativa) y el desarrollo posterior de CaP. Se muestra la media y la desviación estándar (DE).

Apreciamos la tendencia ascendente del valor absoluto de PCA3 en aquellos pacientes que presentaron CaP tras su determinación ($p < 0,001$). Es decir, a mayor valor absoluto de PCA3 mayor probabilidad de desarrollar un CaP.

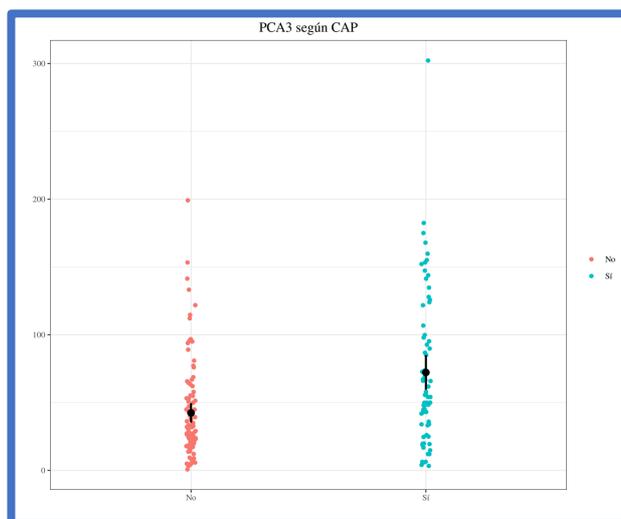


Figura 12. Representación gráfica de la relación entre el s-PCA3 y la presencia de CaP.

Se estudió también de forma independiente, su relación con el porcentaje de cilindros afectados en la BP tras la determinación de PCA3:

PCA3	n	% Cilindros afectados.				
		Media	Mediana	D.t.	P25	P75
<48	19	36,77	29,16	33,29	9,00	71,00
>48	34	30,27	22,40	21,26	13,90	41,72

Tabla 14. Resultados de la relación entre la carga tumoral y el s-PCA3. Se muestran la media, la desviación típica (DT), y como percentiles, el primer cuartil (P25) y el tercero (p75), junto con la mediana (P50).

Se aprecia que, en todo momento, la tendencia de la distribución de la medianas es mayor en el grupo con scores bajos, por lo que no parece encontrarse asociación entre las variables estudiadas ($p = 0,897$).

5.2.5. Relación entre PCA3 y la presencia de PIN AG, de invasión perineural y la obtención de márgenes libres en la pieza de prostatectomía radical.

En las siguientes tablas se aprecian los datos obtenidos de las relaciones que se pretenden estudiar, anteriormente nombradas:

PIN AG	PCA3			
	<48		>48	
	n	%	n	%
NO	4	26,67	9	33,33
SI	11	73,33	18	66,67

Tabla 15. Resultados de la relación entre el valor de s-PCA3 y el PIN AG. Se aprecia el porcentaje. Se muestra el porcentaje de columna.

I.PERINEURAL	PCA3			
	<48		>48	
	n	%	n	%
NO	2	13,33	6	22,22
SI	13	86,67	21	77,78

Tabla 16. Resultados de la relación entre el valor de s-PCA3 y la invasión perineural en la pieza de PR. Se muestra el porcentaje de columna.

M.LIBRES	PCA3			
	<48		>48	
	n	%	n	%
NO	10	66,67	12	44,44
SI	5	33,33	15	55,56

Tabla 17. Resultados de la relación entre el valor de s-PCA3 y la obtención de márgenes libres en la pieza de PR. Se muestra el porcentaje de columna.

En la tabla 14, pese a que se aprecia diferencias en la distribución, con un porcentaje mayor de pacientes con PIN AG y s-PCA3 mayor de 48, no se encontraron diferencias entre los grupos estudiados ($p = 0,739$).

Si nos fijamos en la tabla 15, los resultados obtenidos son similares a los del apartado anterior. Hallamos una alta proporción de paciente con scores altos y presencia de invasión perineural pero, sin embargo, el porcentaje de varones con scores bajos que también la presenta, no pasa desapercibido, siendo incluso mayor ($p = 0,689$).

Finalmente, en la tabla 16, parece que los valores altos de PCA3 tienen mayor probabilidad de márgenes libres, pudiendo considerarse como un posible factor pronóstico favorable. No obstante, no se obtuvo significación estadística en las variables comparadas ($p = 0,167$).

5.3. Estudio analítico – relación de la toma de duodart® (dutasterida y tamsulosina) y el resto de variables.

5.3.1. Relación entre duodart®, el desarrollo posterior de CaP y la carga tumoral (porcentaje de cilindros afectados).

Tal y como se muestra en la tabla 18, 66 varones que desarrollan neoplasia prostática no estaban a tratamiento con duodart® (92,96%), mientras que sólo 5 de los que desarrollan CaP, recibían tratamiento con dicho fármaco; por lo que no se detectan diferencias estadísticamente significativas en los grupos estudiados ($p = 0,327$).

		CAP			
		NO		SI	
		n	%	n	%
Duodart®	NO	8	88,42	66	92,96
	SI	11	11,58	5	7,04

Tabla 18. Resultados de la relación entre duodart® y el desarrollo de CaP. Se muestra el porcentaje de columna.

Por otro lado, en la tabla 19 se muestran resumidos los resultados obtenidos al relacionarlo con la carga tumoral:

	% Cilindros afectados
--	-----------------------

		n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Duodart®	NO	49	37,47	28,00	26,30	13,00	46,15
	SI	3	24,67	17,00	28,29	9,00	36,50

Tabla 19. Resultados de la relación entre duodart® y el porcentaje de cilindros afectados. Se muestran la media, la desviación típica (DT), y como percentiles, el primer cuartil (P25) y el tercero (p75), junto con la mediana (P50).

A pesar de la tendencia ascendente del valor absoluto de la mediana, únicamente 3 pacientes de esta muestra recibían tratamiento con duodart® en el momento de la BP con diagnóstico de CaP posterior, estando en todo momento estos valores por debajo de los anteriores ($p = 0,577$).

5.3.1. Relación entre duodart® y el estadiaje Gleason.

Analizando los datos expuestos a continuación, se aprecia que ningún varón de la muestra con cánceres de alto y riesgo intermedio, estaban recibiendo tratamiento con duodart®, por lo que no parece que haya relación entre la toma de éste y el desarrollo de un CAP posterior más agresivo ($p = 1$), tal y como se muestra en la tabla 20.

		6(3+3)		7(3+4)		7(4+3)		8 ó 9	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Duodart®	NO	30	93,75	20	90,91	10	100,00	7	100,00
	SI	3	6,25	2	9,09	0	0,00	0	0,00

Tabla 20. Resultados de la relación entre duodart® y el estadiaje Gleason. Se muestra el porcentaje de columna.

5.3.2. Relación entre duodart® y la presencia de PIN AG, de invasión perineural y la obtención de márgenes libres en la pieza de prostatectomía radical.

En este caso, si que parece haber relación entre la toma de duodart® y el PIN AG como factor protector ($p = 0,021$), ya que tal y como se muestra en la tabla 21, casi el 80% de los varones que lo desarrollaron no tomaban dicha medicación. Sin embargo, debemos tener en cuenta que dicho resultado podría estar sesgado por el escaso número de pacientes que estaban recibiendo esta medicación (Figura 13).

		PIN AG			
		NO		SI	
		n	%	n	%
Duodart®	NO	6	66,67	21	77,78
	SI	3	33,33	0	0,00

Tabla 21. Resultados de la relación entre duodart® y el desarrollo de PIN AG. Se muestra el porcentaje de columna.

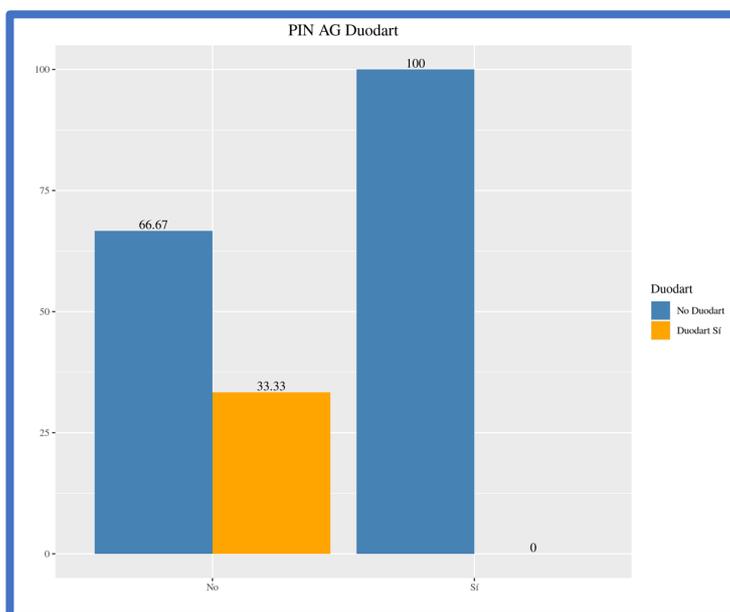


Figura 13. Relación entre la toma de duodart® y el desarrollo o no de PIN AG en la pieza quirúrgica.

Si analizamos los datos de las tablas 22 y 23, no parece encontrarse asociación entre la toma de duodart® y la invasión perineural, ni con la presencia de márgenes libres ($p = 0,19$; $p = 0,103$, respectivamente).

		Invasión perineural			
		NO		SI	
		n	%	n	%
Duodart®	NO	5	71,43	24	92,31
	SI	2	28,57	2	7,69

Tabla 22. Resultados de la relación entre duodart® y la presencia de invasión perineural en la pieza de prostatectomía radical. Se muestra el porcentaje de columna.

		Márgenes libres			
		NO		SI	
		n	%Col	n	%Col
Duodart®	NO	13	44,83	4	100,00
	SI	16	55,17	0	0,00

Tabla 23. Resultados de la relación entre duodart® y la presencia de invasión perineural en la pieza de prostatectomía radical. Se muestra el porcentaje de columna.

5.4. Estudio analítico – relación de entre el resultado de la RNMP y el resto de variables.

5.4.1. Relación entre la RNMP y la presencia de PIN AG en la BP previa a la determinación de PCA3.

En este apartado se pretende analizar la posibilidad de relación entre la estadificación de la RNMP y la focalidad del CaP. Observando la tabla 24, vemos como la mayoría de los varones con estadios bajos en la RNMP son unifocales, mientras que los altos, se relacionan con la multifocalidad tumoral ($p = 0,006$).

	PI-RADS 1,2,3.		PI-RADS 4,5.	
	n	%	n	%
Unifocal	21	72,41	7	33,33
Multifocal	8	27,59	14	66,67

Tabla 24. Resultados de la relación entre la clasificación PI-RADS y la anatomía patológica de en la BP previa a la determinación de PCA3. Se muestra el porcentaje de columna.

5.4.2. Relación entre la RNMP y el diagnóstico de CaP.

Dentro de este punto se confirma que la clasificación PI-RADS bajos se relacionan con la ausencia de CaP, mientras que en los altos, la probabilidad de presentarlo es muy alta, tal y como podemos ver en la tabla 25. Se obtuvo la significación estadística con un $p < 0,001$.

	CAP			
	NO		SI	
	n	%	n	%
PI-RADS 1,2,3	51	86,44	8	13,56
PI-RADS 4,5	11	21,15	41	78,85

Tabla 25. Resultados de la relación entre la clasificación PI-RADS y la presencia de CaP. Se muestra el porcentaje de fila.

5.4.3. Relación de la RNMP y el porcentaje de cilindros afectados en la BP realizada tras la determinación de PCA3.

En este caso, a pesar de apreciarse una tendencia ascendente positiva, mayor en los casos 4 y 5 según la clasificación PIRADS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas ($p = 0,412$). Estos resultados se representan en la tabla 26 y en la figura 14.

	% Cilindros afectados					
	n	Media	Mediana	D.t	P25	P75
PIRADS 1,2,3	5	21,78	17,00	11,80	14,30	21,00
PIRADS 4,5	33	38,81	33,00	27,88	13,00	62,50

Tabla 26. Resultados de la relación entre la clasificación PI-RADS y la carga tumoral. Se muestran la media, la desviación típica (DT), y como percentiles, el primer cuartil (P25) y el tercero (p75), junto con la mediana (P50).

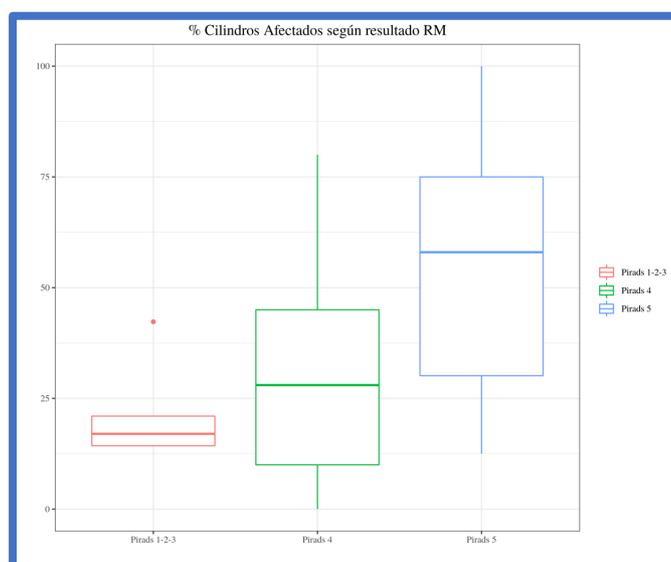


Figura 14. Representación gráfica del porcentaje de cilindros afectados según el resultado de la RNMP.

5.4.4. Relación entre la RNMP y el estadiaje Gleason.

Siguiendo el mismo planteando del punto anterior, se intenta evaluar si la clasificación PI-RADS, además de indicarnos la probabilidad de padecer CaP, podría ayudarnos a subclasificar a los pacientes en bajo, medio y alto riesgo. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,783$) (tabla 27).

	6(3+3)		7(3+4)		7(4+3)		8 ó 9	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PI-RADS 1,2,3	5	21,74	2	12,50	1	16,67	0	0,00
PI-RADS 4,5.	18	78,26	14	87,50	5	83,33	5	100,00

Tabla 27. Resultados de la relación entre la clasificación PI-RADS y el grupo pronóstico de los hombres diagnosticados de CaP. Se muestra el porcentaje de columna.

5.4.5. Relación entre la RNMP y la presencia de PIN AG, de invasión perineural y la obtención de márgenes libres en la pieza de prostatectomía radical.

Del mismo modo que hicimos con la toma o no de duodart®, observamos en la primera tabla, que la totalidad de los casos de PIN AG (16) fueron clasificados como PIRADS 4 ó 5, mientras que los bajos, no lo presentaban (tabla 28). Se obtuvo la significación estadística en la relación de ambas ($p = 0,032$).

	PIN AG			
	NO		SI	
	n	%	n	%
PI-RADS 1,2,3	2	50,00	0	0,00
PI-RADS 4,5	2	50,00	16	100,00

Tabla 28. Resultados de la relación entre la clasificación PI-RADS y la presencia de PIN AG en la pieza quirúrgica. Se muestra el porcentaje de columna.

En este apartado, se aprecia una tendencia similar al caso anterior, en que los PI-RADS altos presentan invasión perineural (tabla 29). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,073$).

	Invasión Perineural			
	NO		SI	
	n	%	n	%
PI-RADS 1,2,3	2	66,67	2	10,53
PI-RADS 4,5	1	33,33	17	89,47

Tabla 29. Resultados de la relación entre la clasificación PI-RADS y la presencia de invasión perineural en la pieza quirúrgica. Se muestra el porcentaje de columna.

Aquí se aprecia una distribución más homogénea entre los diferentes subgrupos, siendo equiparables los casos que presentaron márgenes libres o los que no (9 – 9), en ambos subgrupos de la RNMP ($p = 0,594$) (tabla 30).

	Márgenes libres			
	NO		SI	
	n	%	n	%
PI-RADS 1,2,3	1	10,00	3	25,00

PIRADS 4,5	9	90,00	9	75,00
------------	---	-------	---	-------

Tabla 30. Resultados de la relación entre la clasificación PI-RADS y la presencia de márgenes libres en la pieza quirúrgica. Se muestra el porcentaje de columna.

5.5. Estudio analítico – otras relaciones.

5.5.1. Relación entre la presencia de PIN AG en la BP previa a la determinación de PCA3 y el desarrollo de CaP.

Al igual que cuando comparábamos la AP previa con la RNMP, se aprecia la predisposición que tiene los PIN de AG multifocales en el desarrollo posterior de CaP (tabla 31), de forma estadísticamente significativa ($p = 0,007$), tal y como se muestra en la figura 15.

	CAP			
	NO		SI	
	n	%	n	%
UNIFOCAL	9	56,25	7	43,75
MULTIFOCAL	2	11,76	15	88,24

Tabla 31. Resultados de la relación de la anatomía patológica de la BP previa a la determinación de PCA con el desarrollo posterior de CaP. Se muestra el porcentaje de columna.

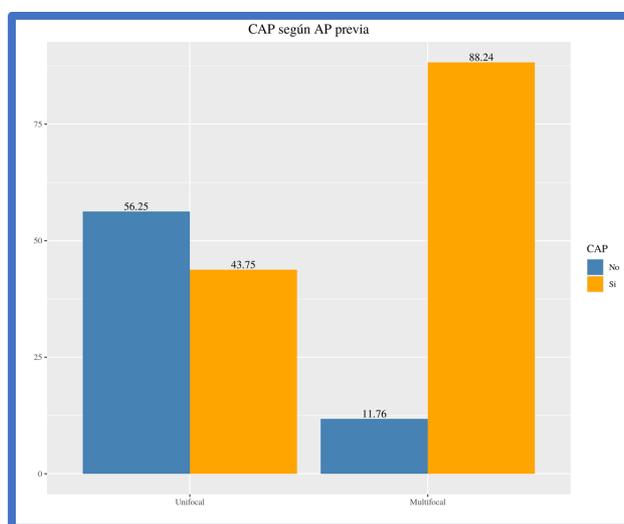


Figura 15. Representación gráfica de la relación entre la presencia de PIN AG en la BP previa a la determinación de PCA3 con el desarrollo posterior de CaP.

5.5.2. Relación entre la presencia de PIN AG en la BP previa a la determinación de PCA3 y el estadiaje Gleason.

En este caso el comportamiento de ambos grupos es similar (tabla 32), no encontrándose diferencias significativas entre los grupos estudiados ($p = 0,199$).

	6(3+3)		7(3+4)		7(4+3)		8 ó 9	
	n	%	n	%	n	%	n	%
UNIFOCAL	4	26,67	1	20,00	0	0,00	2	100,00
MULTIFOCAL	11	73,33	4	80,00	1	100,00	0	0,00

Tabla 32. Resultados de la relación de la anatomía patológica de la BP previa a la determinación de PCA con el estadiaje Gleason. Se muestra el porcentaje de columna.

5.6. El PCA3 como prueba diagnóstica – Ahorro de biopsia prostáticas.

Se pretende evaluar la capacidad diagnóstica de la prueba. En este caso, se ha realizado un análisis global y otro de subgrupos. En este último, hemos dividido a los varones en función del número de biopsia previas que presentaban, ya que como hemos mencionado con anterioridad, el porcentaje de BP positivas disminuye de forma importante cuando sometemos a los pacientes a más de un procedimiento.

5.6.1. Análisis global.

Si tenemos en cuenta la totalidad de la muestra, se obtiene un punto de corte de 48, arrojando una Se del 63,9%, una Sp 70,10%, un VPN 72,34% y un VPP de 61,3%. Si incorporamos el resultado de la RNMP al resultado del PCA, considerando positiva aquella prueba con $PCA \geq 48$ o PI-RADS 3, 4 ó 5, aumenta la precisión diagnóstica de la prueba. De este modo, los datos obtenidos con los siguientes Se 91,67%, Sp 60,82%, VPP 61,33% y VPN 72,34%.

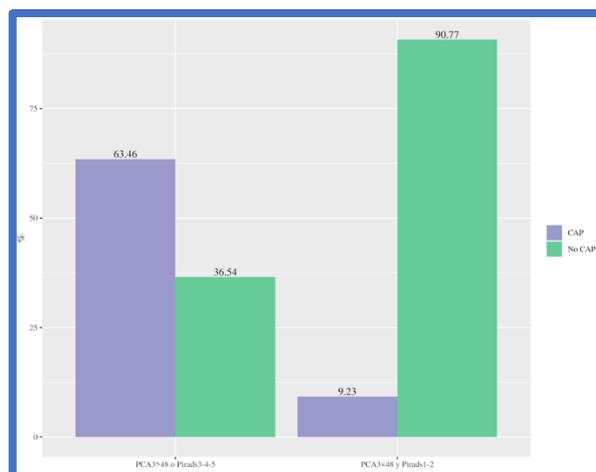


Figura 16. Porcentaje de pacientes con CaP en función del PCA3 (mayor o igual a 48) y la RNMP (PI-RADS superior o igual a III).

5.6.2. Varones sin biopsia prostática previa.

En este escenario, se obtiene un punto de corte para el PCA3 de 20, arrojando una sensibilidad (Se) del 100%, un valor predictivo positivo (VPP) del 81,82% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100% (Figura 16).

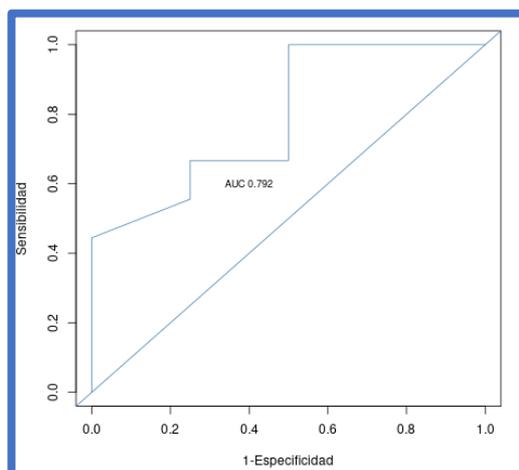


Figura 17. Curva ROC del marcador tumoral PCA en orina en varones sin biopsia prostática previa negativa.

Se realizaron en total 13 biopsias prostáticas tras la determinación de PCA3. Si tomamos aquellos varones con s-PCA3 ≤ 20 , se hubieran ahorrado un 15,4% de BP (n = 2), entre los cuáles, no se habrían dejado sin diagnosticar ningún caso de CaP.

5.6.3. Varones con una biopsia prostática previa negativa.

Este sería el apartado ideal de cara a evaluar nuestra muestra. El punto de corte óptimo de PCA3, acorde al índice de Younden, resultó de ser 48, arrojando una Se del 69,6%, una especificidad (Sp) del 61,5%, un VPP del 61,5% y un VPN del 69,6%. El área bajo la curva (AUC) resultó ser de 0,609 [IC (95%) = 0,444 – 0,773] (Figura 17).

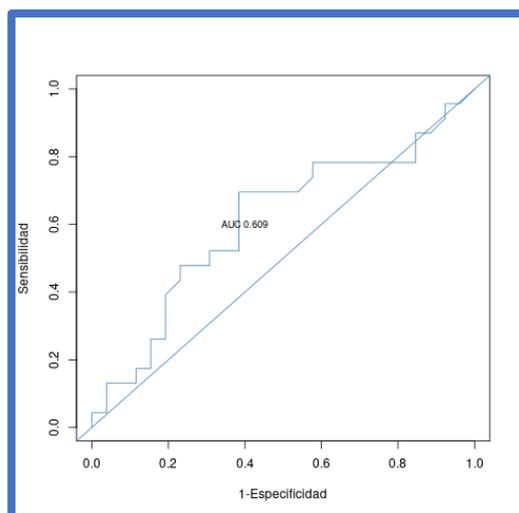


Figura 18. Curva ROC del marcador tumoral PCA en orina en varones con una biopsia prostática previa negativa.

Al conjunto de la muestra se le realizaron 49 biopsia prostáticas. Si tomamos los pacientes con $s\text{-PCA3} \leq 48$, se hubieran podido ahorrar casi un 50% ($n = 22$). Dentro de este subgrupo, nos hubiéramos dejado sin diagnosticar 7 casos de CaP (14%), de los cuáles sólo dos de ellos, corresponderían con un alto riesgo. En la tabla 33 se muestran los casos de CaP mencionados y el resultado de las RNMP obtenido, en los casos en los que se llevó a cabo.

RNMP	Gleason
PIRADS 2; $n = 8$	6 (3+3); $n = 3$
PIRADS 3. $n = 2$	7 (3+4); $n = 2$
PIRADS 4 ó 5; $n = 3$	7 (4+3); $n = 1$
	8 o 9; $n = 1$

Tabla 33. Grupo de pacientes con una biopsia prostática negativa, que se hubieran dejado de diagnosticar de haber hecho uso del PCA3 como marcador tumoral en varones con una BP previa negativa.

5.6.4. Varones con más de una biopsia prostática previa negativa.

Se obtiene un punto de corte de PCA3 de 45, con una Se del 64,1%, una Sp del 73,8%, un VPP del 59,52% y un VPN del 77,42%; el AUC resultó ser 0,686 [IC (95%) = 0,572 – 0,8] (Figura 18).

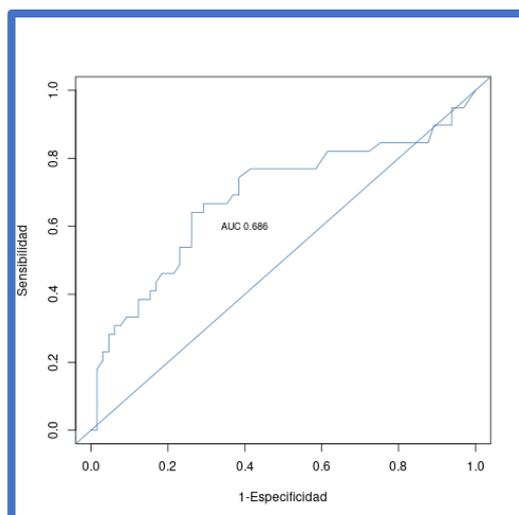


Figura 19. Curva ROC del marcador tumoral PCA en orina en varones con una o más biopsias prostática previas negativas.

Se realizaron un total de 60 biopsias, de las cuáles, 23 de ellas (38,33%) fueron llevadas a cabo con un s-PCA3 \leq 45; es decir el porcentaje de BP ahorradas estaría cerca al 40%. Analizando esta muestra, 11 casos de CaP hubieran sido obviados, siendo sólo 4 de ellos de alto riesgo. En la tabla 34 se muestran de forma resumida, los casos de CaP nombrados y el resultado de las RNMP obtenido (dentro de este grupo de 23 pacientes, se llevó a cabo RNMP en 22 pacientes).

RNMP	Gleason
PIRADS 2; n = 8	6 (3+3); n = 5
PIRADS 3. n = 3	7 (3+4); n = 2
PIRADS 4 ó 5; n = 11	7 (4+3); n = 1
	8 o 9; n = 3

Tabla 34. Grupo de pacientes con una o más biopsias prostáticas negativas, que se hubieran dejado de diagnosticar de haber hecho uso del PCA3 como marcador tumoral en varones con más de una BP previa negativa.

6. DISCUSIÓN.

6. DISCUSIÓN.

La generalización del uso del PSA sérico acompañada del TR y de la ETR, como únicas herramientas diagnósticas para el CaP, ha generado un aumento importante en el número de BP, ya que proporcionan por sí mismas, unas bajas tasas de positividad (141). La biopsia convencional puede no detectar alrededor del 20-30% de los cánceres clínicamente significativos. Además, después de una BP inicial negativa, la probabilidad de encontrar CaP va disminuyendo con cada biopsia posterior. De este modo sólo del 10-36% de los hombres sometidos a una 2ª BP presentarán CaP (47). Otro dato a tener en cuenta es, que la proporción de BP positivas es menor del 50% en pacientes con PSA sérico elevado (142). Para reducir la mortalidad y mejorar la tasa de supervivencia, así como aumentar la oportunidad de intervenciones médico-quirúrgicas efectivas, es importante la detección del CaP en una etapa temprana de la enfermedad. Para hacerlo de manera más eficiente y evitar así, un número alto de biopsias innecesarias se hace crucial la necesidad de desarrollar nuevos marcadores tumorales que ayuden a identificar posibles falsos positivos.

El PCA3 es uno de los biomarcadores utilizados para el diagnóstico de CaP. Se expresa de manera diferente en el tejido prostático canceroso, donde se obtiene un mayor score, proporcionando una gran ayuda para distinguir la etiología tumoral de otras patologías prostáticas.

Los niveles de RNAm del PCA3 en orina pueden ser utilizados como marcador diagnóstico y pronóstico, siendo su valor absoluto independiente de la edad, el PSA total y volumen prostático.

De acuerdo con las guías europeas de urología de 2017, esta prueba no es una herramienta rutinaria para el diagnóstico de CaP. Se considera que puede ser útil en varones con rango de PSA entre 4,0 y 10,0 ng/ml, siendo uno de los principales indicadores antes de repetir una segunda biopsia, teniendo una previa negativa (78). Por otro lado, las guías NCCN actuales, establecen que el test PCA3 es una potencial herramienta para guiar la decisión en el contexto de la repetición de biopsias (143).

Múltiples estudios han investigado la precisión diagnóstica del s-PCA3 en pacientes con CaP. En muchos de ellos, debido a la inclusión de diferentes etnias o los datos limitados

de pacientes individuales, se obtienen resultados inconsistentes y controvertidos, que limitan su poder estadístico. Sin embargo, se ha venido utilizando en la práctica diaria, tanto para decidir biopsias iniciales (144), como biopsias de seguimiento (145).

El meta-análisis más reciente, publicado en Julio 2020, para demostrar el valor diagnóstico del PCA3 incluye 65 estudios, recogiendo un total de 8.139 casos y 14.116 controles. Obtienen los siguientes datos: sensibilidad 0,68 (0,64 – 0,72), especificidad 0,72 (0,68 – 0,75), VVP 2,41 (2,16 – 2,69) y un VPN 0,44 (0,40 – 0,49). El área bajo la curva, con un intervalo de confianza del 95%, resultó ser 0,76 (0,72 – 0,79). Las principales deficiencias de diseño de los estudios incluidos fueron el sesgo de verificación diferencial, que podría sobreestimar las propiedades de la prueba evaluada, y la falta de criterios claros de inclusión y exclusión (146). Estos datos sugieren que la determinación de PCA3 en orina, es un método no invasivo con una buena capacidad diagnóstica de patología prostática tumoral.

Los resultados obtenidos en nuestra muestra fueron los siguientes: Se = 69,57%; Es = 61,54%; VVP = 61,54%; VPN = 69,56%; AUC = 0,609 (IC 95% = 0,444 – 0,773).

En el estudio de Rubio-Briones, J. et al (144), se pretendió evaluar la eficacia diagnóstica del PCA3 en términos de ahorro de BP. Parte de una muestra de 474 pacientes, de los cuáles a 134 no se les practicó ningún procedimiento, mientras que a los 337 restantes, tenían una BP previa negativa (182 de ellos presentaban una única BP negativa, mientras que 155 tenían más de una). El punto de corte de PCA3 tomado fue ≥ 35 , arrojando una Se del 85% y un VPN del 81%. Se obtiene un área bajo la curva similar a la de nuestro estudio, con diferencias estadísticamente significativas frente al PSA [PCA3 AUC = 0,672 ($p < 0,0001$) – PSA AUC = 0,532 ($p = 0,417$)] (144).

Otro meta-análisis de Jiang, Z. et al, incluyó un total 1,721 pacientes con sospecha de CaP. Tomando como punto de corte diagnóstico un s-PCA3 de 20, arroja los siguientes resultados: Se del 0,83%, Es de 0,40% y un AUC de 0,6842. Tomando como referencia valores más altos de PCA, en este caso 35, se obtiene una Se más baja (0,66%), frente a una Es más alta (0,63%), junto con un área bajo la curva ROC sensiblemente menor (0,6715). Sugieren que cuando se toman puntos de corte más bajos, se obtiene una mayor eficacia diagnóstica (147). En otro estudio retrospectivo que compara los niveles

de expresión de PCA en varones con CaP, que incluye una muestra total de 77 pacientes, obtiene una Se del 87,5% y una Es del 79,2%, para un s-PCA3 de 33,86 (148).

La rentabilidad diagnóstica del PCA3 en diferentes series puede variar en función del número de cilindros tomados durante el procedimiento de la biopsia prostática, así como del número de pacientes recogidos en el análisis, o que nunca se hayan biopsiado previamente, ya que, presentarán más probabilidad de desarrollar CaP. En este estudio experimental, se muestra que la mayor eficacia diagnóstica del PCA3 se obtiene en varones sin BP previas; y entre los hombres ya biopsiados, es preferible que sólo tengan una, ya que se obtuvieron resultados ligeramente más favorables (144). Estos datos están en concordancia que los obtenidos en nuestra serie.

Cuando se analizó dicho marcador en brazo placebo del estudio REDUCE, que incluía 1.072 pacientes, se constató que estaba asociado de forma significativa con el número de BP positivas durante el seguimiento y que, además, se correlacionaba con el score Gleason obtenido en la muestra histológica tomada. Con un punto de corte de 35, la Se, la Es y el AUC arrojadas fueron de 48,4%, 78,6% y 0,717, respectivamente. El porcentaje de BP positivas se incrementaba del 6% al 57,1%, para un s-PCA3 de <5 frente a 100 ($p < 0,0001$). Estos resultados demostraron una correlación directa con la probabilidad de BP positiva para CaP. La relación con el estadiaje Gleason se expresó como variable categórica binaria, con valores medios de s-PCA3 de 31,8 para score Gleason de ≤ 6 y, s-PCA3 de 49,5 para score Gleason > 6 (74). En nuestro estudio encontramos que, pese a no relacionarse con el número de BP positivas, sí lo hace con el estadiaje Gleason de la biopsia.

En cuanto al ahorro de biopsias de nuestra serie, con un s-PCA3 de 48, se hubieses podido ahorrar cerca del 50% de los procedimientos. En este escenario, se hubieran dejado de diagnosticar 7 casos de CaP (14%) de los cuáles sólo dos eran de alto riesgo. Para un punto de corte de 35, en el estudio Rubio-Briones, J. et al, la potencial tasa de ahorro hubiese sido del 64,1%. Además, sus resultados sugieren que, si tomamos el s-PCA3 como una variable continua, a mayor PCA3, se obtiene mayor porcentaje de BP positivas ($p < 0,0001$) (144).

En un escenario de screening oportunista, en varones con TR normal, PSA >3 ng/ml y s-PCA3 ≤ 35, se hubieran podido ahorrar un 65,7% de biopsias, donde en un seguimiento a 17 meses, se hubieran dejado de diagnosticar 10,3% de CaP, de los cuáles 3,1% fueron de alto grado y, el 6% clínicamente significativos (149).

Dentro de nuestro estudio, se ha constatado una asociación entre s-PCA3 >48 y lesiones de mayor graduación en la clasificación PI-RADS ($p < 0,01$), con mayor probabilidad de hallazgo en la BP de tumores con PIN de AG multifocales ($p = 0,006$). De Luca et al, analizan la relación del s-PCA3 con el resultado PIRADS de la RNMP y el score Gleason de la BP de un total de 282 pacientes. El aumento en una unidad del valor absoluto de dicho score, se asoció con un aumento del 2,4% en el riesgo de presentar una BP positiva para CaP. Una puntuación de PCA3 = 80 y una clasificación PI-RADS ≥ 4, fueron dos predictores independientes entre sí de BP positiva. La puntuación de la mediana del valor del PCA3 para los grupos de grado 3, 4 y 5 fue de 58, 104 y 146, respectivamente, presentando los grupos comparados diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,006$). Asimismo, se halló relación entre PCA3 y la puntuación del sistema Gleason ($p < 001$) (150).

En otro ensayo randomizado controlado, se incluyeron varones que presentaban niveles de PSA en el rango de 3 – 10 ng/ml, con un tacto rectal normal y sin antecedentes de BP. A todos pacientes se les practicó masaje prostático para la determinación de PCA3 previa a la biopsia prostática, así como una RNMP una semana previa a ésta última. Se realizaron BP sistemáticas y dirigidas. Para el análisis de subgrupos, se tomó como referencia el punto de corte de 35 en el s-PCA3. De este estudio, se puede concluir que asociar el s-PCA3 a los hallazgos de la RNMP puede contribuir a la toma de decisión sobre la primera biopsia, aumentando el VPN de 58,33% a 91,65% (151). Siguiendo la misma línea, para Leyden et al, en un estudio observacional prospectivo que incluye cerca de 600 pacientes, resulta que la puntuación del PCA3 de los pacientes con una zona sospechosa de CaP en la RNMP fue significativamente mayor, frente a aquellos que no la presentan (152).

Por otro lado, el empleo de la RNMP antes de llevar a cabo la segunda BP, puede mejorar la precisión diagnóstica y evitar procedimientos innecesarios en comparación con el uso exclusivo del PSA (153). En este otro estudio retrospectivo observacional, se

obtiene que aquellos pacientes con BP previa negativa, a los que se le sometía a una RNMP, en la población de pacientes con lesiones PI-RADS II y con s-PCA3 < 35, se podría no llevar a cabo la BP en los varones, con un potencial ahorro del 60% de las biopsias. Se obtiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85,2% (154). En otro estudio similar al anterior, que recoge varones de las mismas características salvo que la lesión en la RNMP es \leq a III, resulta que se podrían haber ahorrado un 26,3% de las biopsias, perdiendo únicamente un 4,0% de CaP de alto grado, dado su elevado valor predictivo negativo, de forma estadísticamente significativa ($p = 0,004$) (155). Si revisamos nuestros resultados, vemos como al integrar ambas pruebas, aumenta la rentabilidad diagnóstica, arrojando unos parámetros más altos (Se 63,9% Vs 91,67%). Por tanto, en aquellos varones en los que el PCA3 no sea concluyente a la hora de indicar un segundo procedimiento, se podría auxiliar con la realización de una RNMP en busca de posibles lesiones sospechosas.

Si tenemos en cuenta la totalidad de la muestra, se obtiene un punto de corte de 48, arrojando una Se del 63,9%, una Sp 70,10%, un VPN 72,34% y un VPP de 61,3%. Si incorporamos el resultado de la RNMP al resultado del PCA, considerando positiva aquella prueba con PCA \geq 48 o PI-RADS 3, 4 ó 5, aumenta la precisión diagnóstica de la prueba. De este modo, los datos obtenidos con los siguientes Se 91,67%, Sp 60,82%, VPP 61,33% y VPN 72,34%.

El problema principal del PCA3 es que como variable aislada, no detecta el 0,1% de los CaP de alto grado (144). Aunque es mejor marcador que el PSA es términos de diagnóstico global, no lo es tanto a la hora de diagnosticar cánceres de alto grado o para la predicción del porcentaje de cilindros afectados. Sin embargo, cuando lo combinamos dentro de un normograma que incluye la edad, el PSA, el TR y el volumen prostático, el área bajo la curva es de 0,829, lo que se traduce en una ganancia significativa que incrementó en un 4,5% - 7,1% de precisión a la hora de diagnosticar cualquier tipo de CaP de alto grado.

En cuanto al análisis del PCA3 como marcador pronóstico, en nuestra serie se encontró relación del valor absoluto del s-PCA3, con la probabilidad de desarrollo posterior de CaP, siendo mayor a puntuaciones más de altas ($p < 0,001$), y de encontrar un score Gleason más agresivo en la muestra histopatológica de la biopsia prostática ($p = 0,028$).

El resto de las variables estudiadas: porcentaje de cilindros afectados, la presencia de PIN de AG y la invasión perineural, así como la obtención de márgenes libres en la pieza de prostatectomía radical, no tuvieron relación con dicho marcador.

En el estudio de Haese et al, se confirma la relación directa la alta puntuación y la probabilidad de padecer CaP. Además, sugieren que se obtenían scores más altos en hombres con PIN de AG, estadio clínico T2 y Gleason score ≥ 7 (73).

En cuanto lo que respecta al PCA3 y la toma de Duodart, nuestros resultados no muestran asociación entre ambos. En este ensayo de Martijn et al, refieren que su efecto sobre el valor absoluta del PCA3 es variable, siendo necesarios más estudios para sacar conclusiones consistentes (156). En este otro estudio randomizado, con un total de 930 hombres en el brazo activo y 1072 en el brazo placebo, las puntuaciones medias de PCA3 fueron similares en ambos grupos, mientras que el valor del PSA se redujo en un 50% ($p < 0,001$) en el brazo de aquéllos que tomaban el fármaco (157).

Por otro lado, en el estudio multicéntrico de Gerald, L.A. et al con un seguimiento a 4 años, la toma de dicho fármaco redujo el riesgo de incidencia de CaP ($p = 0,003$) (25).

En lo que se refiere a la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado en la muestra de la biopsia prostática, es la forma precursora de CaP; al menos un 30% desarrollarán CaP dentro de un año tras el procedimiento (158). En nuestro análisis el PIN de AG podría considerarse lesión pre-maligna al relacionarse con el desarrollo posterior de CaP ($p=0,007$). Sin embargo, no se comporta como factor pronóstico, ya que es independiente del Gleason de la pieza quirúrgica.

7. CONCLUSIONES.

7. CONCLUSIONES.

1. Parece confirmarse la eficacia del marcador tumoral PCA3 en orina a la hora de diagnosticar varones con elevada sospecha de CaP, con biopsia prostática previa negativa y con cifras de PSA persistentemente elevadas. A la hora de la toma de decisión sobre una segunda biopsia en varones con una previa negativa, permite ahorrar el 45% de ellas, debido a su elevado valor predictivo negativo. Además, cuando se usa de manera conjunta con otro parámetros clínico-analíticos y/o la resonancia magnética multiparamétrica, su efectividad diagnóstica se ve aumentada.
2. En cuanto al PCA3 como marcador pronóstico, podemos afirmar que, a valores más elevados, tendremos mayor probabilidad de diagnosticar un cáncer de próstata ($p < 0,01$) y de encontrar un score Gleason más agresivo en la muestra histopatológica de la biopsia prostática ($p = 0,028$). Asimismo, también se relaciona con lesiones de mayor gradación en la resonancia magnética en la escala PI-RADS ($p < 0,01$). Sin embargo, no se relaciona ni con el volumen prostático, ni con la proporción total de cilindros afectados. En lo que respecta a la pieza de la quirúrgica, no se encontró relación del s-PCA3 con la presencia de PIN de AG, ni con la invasión perineural, ni con la presencia de márgenes libres.
3. El valor absoluto del PCA3 se comporta de manera independiente a las cifras totales de PSA en sangre. Tampoco se vieron alteradas sus cifras por la toma de Duodart®. En base a los resultados de nuestro estudio, parece que su ingesta podría actuar como factor protector en el desarrollo posterior de PIN AG en la pieza quirúrgica ($p = 0,021$). No obstante, no parece que aumente la incidencia de CaP.
4. Si nos referimos a la resonancia magnética, ante scores altos en la escala PI-RADS, es más probable hallar PIN AG, y que éste sea multifocal ($p = 0,006$) en la pieza de prostatectomía radical ($p = 0,032$); también puede predecir la probabilidad de desarrollo posterior de CaP ($p < 0,01$).

8. BIBLIOGRAFÍA.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020

- Hombres. Soc Española Oncol Médica. 2020;36.
2. MK B. AJCC Cancer Staging Manual. [Internet]. 8 Edition. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, L., editor. 2017 [cited 2020 Apr 14]. 715–726 p. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
 3. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016 a systematic analysis for the global burden of disease study global burden o. JAMA Oncol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Apr 6];4(11):1553–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860482>
 4. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012;110(11 B):1–6.
 5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer [Internet]. 2013;49(6):1374–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
 6. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jul;66(4):271–89.
 7. Cáncer D, España EN, REDECAN. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 7]. Available from: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
 8. (SEOM). SE de OM. Las cifras del cáncer en España 2016. [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 6]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
 9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
 10. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol. 2008;15(1):3866–71.
 11. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer [Internet]. Vol. 30, World Journal of Urology. 2012 [cited 2020 Apr 9]. p. 143–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>
 12. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: Results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Apr 9];117(4):576–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332304>
 13. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer [Internet]. Vol. 44, Seminars in Oncology. W.B. Saunders; 2017 [cited 2020 Apr 9]. p. 47–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395763>

14. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Apr 9];50(7):928–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29892016>
15. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 4 [cited 2020 Apr 9];375(5):443–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433846>
16. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival after Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2020 Apr 9];68(2):186–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454609>
17. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jan 12 [cited 2020 Apr 9];366(2):141–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236224>
18. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Nov 15 [cited 2020 Apr 10];16(1):845. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842506>
19. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy consumption and the risk of prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300347>
20. Reger MK, Zollinger TW, Liu Z, Jones JF, Zhang J. Dietary intake of isoflavones and coumestrol and the risk of prostate cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int J Cancer* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2020 Apr 10];142(4):719–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114854>
21. Zhang M, Wang K, Chen L, Yin B, Song Y. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Apr 10];4(4):745–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27260185>
22. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2009 Jan 7 [cited 2020 Apr 10];301(1):39–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>
23. Kristal AR, Till C, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Neuhauser ML, et al. Plasma Vitamin D and Prostate Cancer Risk: Results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. 2014; Available from: www.aacrjournals.org
24. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M, et al. Associations between serum Vitamin D and adverse pathology in men undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Apr 20 [cited 2021 Mar 30];34(12):1345–9. Available from: [/pmc/articles/PMC4872348/](http://pmc/articles/PMC4872348/)
25. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*

- [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2020 Apr 10];362(13):1192–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>
26. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. *J Urol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Apr 10];193(1):80–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980615>
 27. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Apr 10];74(5):585–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077399>
 28. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993;150(1):110–4.
 29. Broseta E, Budía A, Burgués JP, Lujá S. *Urología Práctica*. 4^a. Elsevier; 2016. 76–77 p.
 30. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365–74.
 31. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Apr 12];54(3):581–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423977>
 32. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol*. 2017 Feb 1;197(2):S200–7.
 33. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-2246+2321.
 34. Schmid H -P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031–40.
 35. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D’Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group Guidelines on Prostate Specific Antigen Doubling Time. *J Urol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Apr 28];179(6):2181–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743>
 36. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *J Am Med Assoc*. 1998 May 20;279(19):1542–7.
 37. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL [Internet]. Vol. 97,

- Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2020 Apr 28]. p. e0249. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595681>
38. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting High-Grade Cancer at Ten-Core Prostate Biopsy Using Four Kallikrein Markers Measured in Blood in the ProtecT Study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7):1–6.
 39. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, 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 [Internet]*. 2011 May [cited 2020 May 7];185(5):1650–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3140702&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 40. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008 Jun 29;11(2):134–8.
 41. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. [Internet]. 2011 [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_12
 42. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: An update. *Clin Chem.* 2006 Jan;52(1):59–64.
 43. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: A randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int.* 2013 Nov;112(7):925–9.
 44. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol [Internet]*. 1990 Nov [cited 2020 Apr 15];31(6):597–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278785>
 45. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: Results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997;157(3):902–6.
 46. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: Recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol.* 2011 Apr 1;59(4):477–94.
 47. Taira A V., Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Mar;13(1):71–7.
 48. Martignano F, Gurioli G, Salvi S, Calistri D, Costantini M, Gunelli R, et al. GSTP1 Methylation and Protein Expression in Prostate Cancer: Diagnostic Implications. *Dis Markers.* 2016;2016.
 49. Ashour N, Angulo JC, Andrés G, Alelú R, González-Corpas A, Toledo M V., et al. A DNA hypermethylation profile reveals new potential biomarkers for

- prostate cancer diagnosis and prognosis. *Prostate*. 2014;74(12):1171–82.
50. Kuzmin I, Gillespie JW, Protopopov A, Geil L, Dreijerink K, Yang Y, et al. The RASSF1A tumor suppressor gene is inactivated in prostate tumors and suppresses growth of prostate carcinoma cells. *Cancer Res*. 2002 Jun 15;62(12):3498–502.
 51. Kotb S, Mosharafa A, Essawi M, Hassan H, Meshref A, Morsy A. Circulating miRNAs 21 and 221 as biomarkers for early diagnosis of prostate cancer. *Tumor Biol*. 2014 Dec 1;35(12):12613–7.
 52. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* (80-). 2005 Oct 28;310(5748):644–8.
 53. Tomlins SA, Aubin SMJ, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 3;3(94).
 54. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2013 Jul;31(5):566–71.
 55. Sun J, Chang BL, Isaacs SD, Wiley KE, Wiklund F, Stattin P, et al. Cumulative effect of five genetic variants on prostate cancer risk in multiple study populations. *Prostate*. 2008 Sep 1;68(12):1257–62.
 56. Lin DW, FitzGerald LM, Fu R, Kwon EM, Zheng SL, Kolb S, et al. Genetic variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF genes are prognostic markers of prostate cancer-specific mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Sep;20(9):1928–36.
 57. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. Vol. 60, *Journal of Clinical Pathology*. 2007. p. 35–42.
 58. Dabir PD, Ottosen P, Høyer 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 Jul 16;7(1).
 59. Corey E, Wegner SK, Corey MJ, Vessella RL. Prostate-specific antigen: characterization of epitopes by synthetic peptide mapping and inhibition studies. *Clin Chem*. 1997 Apr 1;43(4):575–84.
 60. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, 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(3).
 61. Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksell K, Shue MJ, Rittenhouse HG, Partin AW, et al. Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. *Urology*. 2003 Jul 1;62(1):177–81.
 62. Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al. [-2]Proenzyme Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection: A National Cancer Institute Early Detection Research Network Validation Study. *J Urol*. 2008 Aug;180(2):539–43.
 63. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, 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 May;19(5):1193–200.

64. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2017 Dec 1;120(6):793–8.
65. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem.* 2013 Jan;59(1):306–14.
66. Isharwal S, Makarov D V., Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, 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;77(3):763.e1-763.e6.
67. Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, Lughezzani G, Larcher A, Gadda GM, et al. Serum index test %[-2]proPSA and prostate health index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *J Urol.* 2012 Oct;188(4):1137–43.
68. Bussemakers MJG, Van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HFM, Schalken JA, et al. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999 Dec 1;59(23):5975–9.
69. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Ramírez M, Rubio L, Collado A, Casanova J, et al. Actas Urológicas Españolas Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp [Internet].* 2011 [cited 2020 May 7];35(10):589–96. Available from: www.elsevier.es/actasuroARTÍCULOORIGINAL
70. De La Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, De Reijke T, Kil P, et al. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol.* 2011 Jun;185(6):2119–25.
71. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cáncer de próstata: Revisión sistemática y metanálisis. *Actas Urol Esp.* 2010 Apr 1;34(4):346–55.
72. 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.* 2012 Feb;109(3):360–6.
73. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol.* 2008;54(5):1081–8.
74. Aubin SMJ, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: Validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol.* 2010 Nov;184(5):1947–52.
75. 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 Feb;63(2):201–9.
76. Auprich M, Chun FKH, Ward JF, Pummer K, Babaian R, Augustin H, et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol.* 2011 Jan;59(1):96–105.
77. Busetto GM, De Berardinis E, Sciarra A, Panebianco V, Giovannone R, Rosato S, et al. Prostate cancer gene 3 and multiparametric magnetic resonance can reduce unnecessary biopsies: Decision curve analysis to evaluate predictive models. *Urology.* 2013;82(6):1355–62.
78. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al.

- EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr 1;71(4):618–29.
79. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-Kallikrein panel: An independent replication. *J Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15):2493–8.
 80. Carlsson S, Maschino A, Schröder F, Bangma C, Steyerberg EW, Van Der Kwast T, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: Results from the European randomized study of screening for prostate cancer section Rotterdam. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 May 7];64(5):693–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683475>
 81. Takayama TK, Fujikawa K, Davie EW. Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. Activation by trypsin and by human glandular kallikrein. *J Biol Chem*. 1997 Aug 22;272(34):21582–8.
 82. Diamandis EP, Yousef GM, Luo LY, Magklara A, Obiezu C V. The new human kallikrein gene family: implications in carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Mar [cited 2020 May 7];11(2):54–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675891>
 83. Takayama TK, Fujikawa K, Davie EW. Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. Activation by trypsin and by human glandular kallikrein. *J Biol Chem* [Internet]. 1997 Aug 22 [cited 2020 May 7];272(34):21582–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9261179>
 84. Nam RK, Diamandis EP, Toi A, Trachtenberg J, Magklara A, Scorilas A, et al. Serum Human Glandular Kallikrein-2 Protease Levels Predict the Presence of Prostate Cancer Among Men With Elevated Prostate-Specific Antigen. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2020 May 7];18(5):1036–1036. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.5.1036>
 85. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Saeid MS, et al. Human glandular kallikrein 2 expression in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*. 1999 May;53(5):939–44.
 86. Falzarano SM, Ferro M, Bollito E, Klein EA, Carrieri G, Magi-Galluzzi C. Novel biomarkers and genomic tests in prostate cancer: A critical analysis. Vol. 67, *Minerva Urologica e Nefrologica*. Edizioni Minerva Medica; 2015. p. 211–31.
 87. Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, Small JD, Pasin E, Crieckinge W Van, et al. Reduced Rate of Repeated Prostate Biopsies Observed in ConfirmMDx Clinical Utility Field Study. *Am Heal Drug Benefits*. 2014;7(3):129.
 88. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol*. 2014 Sep 1;66(3):550–60.
 89. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, Fegan JE, Haregewoin A, Kaldate RR, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: Results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(6):1025–31.
 90. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, Jenkins RB, Ghadessi M, Karnes RJ. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur*

- Urol. 2015 Feb 1;67(2):326–33.
91. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer. 2013.
 92. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
 93. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer US Preventive services task force recommendation statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018 May 1;319(18):1901–13.
 94. Vasarainen H, Malmi H, Määttänen L, Ruutu M, Tammela T, Taari K, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: Results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol (Madr)*. 2013;52(8):1615–21.
 95. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*. 2012;367(7):595–605.
 96. Aly M, Dyrdak R, Nordström T, Jalal S, Weibull CE, Giske CG, et al. Rapid increase in multidrug-resistant enteric bacilli blood stream infection after prostate biopsy - A 10-year population-based cohort study. *Prostate* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2020 Apr 12];75(9):947–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808608>
 97. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):125–32.
 98. Pinsky PF, Blacka A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clin Trials* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Apr 12];7(4):303–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571134>
 99. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320–8.
 100. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* [Internet]. 2014 Dec 6 [cited 2020 Apr 12];384(9959):2027–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108889>
 101. Luján M, Páez, Angulo JC, Andrés G, Gimbernat H, Redondo C, et al. Update of the results of the Spanish branch of the European randomized study on screening for prostate cancer (ERSPC). *Actas Urol Esp*. 2015 Sep 1;39(7):405–13.
 102. Luján Galán M, Páez Borda, Llanes González L, Romero Cajigal I, Berenguer Sánchez A. Results of the spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Update after 21 years of follow-up. *Actas Urol Esp*. 2020 Jul 1;44(6):430–6.
 103. Heijnsdijk EAM, De Carvalho TMD, Auvinen A, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: A simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 1;107(1).
 104. Luján M, Páez, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM, et al.

- Contaminación de antígeno específico-prostático a largo plazo en la rama española del Estudio Aleatorizado Europeo de Screening del Cáncer de Próstata (ERSPC). *Actas Urol Esp.* 2016 Apr 1;40(3):164–72.
105. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: Case-control study. *BMJ.* 2013 May 11;346(7907).
 106. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ [Internet].* 2014 Mar 28 [cited 2020 Apr 12];348:g2296. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682399>
 107. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010 Sep 18;341(7773):593.
 108. Barry MJ, Andriole GL, Culkin DJ, Fox SH, Jones KM, Carlyle MH, et al. Ascertaining cause of death among men in the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial. *Clin Trials.* 2013 Dec;10(6):907–14.
 109. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA [Internet].* 2014 Mar 19 [cited 2020 Apr 12];311(11):1143–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643604>
 110. Final Recommendation Statement: Prostate Cancer: Screening | Document | United States Preventive Services Taskforce [Internet]. [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/RecommendationStatementFinal/prostate-cancer-screening>
 111. Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Chan DW, Partin AW. Radical prostatectomy as treatment for prostate-specific antigen-detected stage T1c prostate cancer. *World J Urol.* 1997;15(6):373–7.
 112. Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schröder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol [Internet].* 1999 Apr [cited 2020 Apr 14];161(4):1192–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081868>
 113. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology.* 2007 Dec;70(6):1117–20.
 114. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: Clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986;136(6):1228–30.
 115. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843–8.
 116. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):125–8.
 117. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol [Internet].* 2010 Feb [cited 2020 Apr 14];183(2):433–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006878>
 118. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The

- 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
119. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: Importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1884–93.
 120. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Apr 14];69(3):428–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626>
 121. Tosoian JJ, Chappidi M, Feng Z, Humphreys EB, Han M, Pavlovich CP, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: Partin Tables in the contemporary era. *BJU Int* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Apr 14];119(5):676–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367645>
 122. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):79–85.
 123. D'Amico A V., Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001;166(6):2185–8.
 124. Lieboss RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eschenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2020 Apr 14];85(7):1577–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193949>
 125. Cooperberg MR, Lubeck DP, Grossfeld GD, Mehta SS, Carroll PR. Contemporary trends in imaging test utilization for prostate cancer staging: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* [Internet]. 2002 Aug [cited 2020 Apr 14];168(2):491–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131295>
 126. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. Vol. 68, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2015. p. 1045–53.
 127. Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A Randomized Controlled Trial to Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Apr 14];69(1):149–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862143>
 128. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2015 Jan 27 [cited 2020 Apr 14];313(4):390–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>
 129. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, et al.

- Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review [Internet]. Vol. 68, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2015 [cited 2020 Apr 14]. p. 8–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>
130. van Hove A, Savoie P-H, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Apr 14];32(4):847–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919965>
 131. Martínez Del Valle Torres MD, Gutiérrez Cardo AL, Ortega Lozano SJ, Jiménez-Hoyuela García JM. Imaging techniques in the evaluation of metastatic bone disease. *Rev Esp Med Nucl* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2021 Apr 8];26(4):237–58. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-tecnicas-imagen-el-diagnostico-metastasis-13107978>
 132. Poulsen MH, Petersen H, Høiland-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: Comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [18F]NaF PET/CT. *BJU Int* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Apr 8];114(6):818–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314065/>
 133. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with 11C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Apr 8];43(1):55–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26450693/>
 134. Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima GM, Lodi F, et al. 11C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Apr 8];43(11):1971–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27277279/>
 135. García Garzón JR, de Arcocha Torres M, Delgado-Bolton R, Ceci F, Alvarez Ruiz S, Orcajo Rincón J, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018 Mar 1;37(2):130–8.
 136. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021 Feb 19 [cited 2021 Apr 8];1–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05245-y>
 137. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
 138. López-Ratón M, Rodríguez-Álvarez MX, Cadarso-Suárez C, Gude-Sampedro F. Optimalcutpoints: An R package for selecting optimal cutpoints in diagnostic tests. *J Stat Softw* [Internet]. 2014 Nov 13 [cited 2020 Dec 5];61(8):1–36. Available from: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v061i08/v61i08.pdf>
 139. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N LT. ROCR: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* [Internet]. 2005. p. 3940-1. Available from: <http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/21/20/3940.full>
 140. Uu E. Progens PCA3 Ensayo Progens PCA3. 2017;1–40. Available from:

- https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/501377ES-IFU-PI_002_01.pdf
141. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review [Internet]. Vol. 317, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2017 [cited 2021 Jan 23]. p. 2532–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655021/>
 142. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico A V., Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. CA Cancer J Clin [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2021 Jan 23];60(2):70–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200110/>
 143. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines in oncology- Prostate Cancer. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf - Buscar con Google [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
 144. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Ramírez M, Rubio L, Collado A, Casanova J, et al. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. Actas Urol Esp. 2011;35(10):589–96.
 145. Cao L, Lee CH, Ning J, Handy BC, Wagar EA, Meng QH. Combination of prostate cancer antigen 3 and prostate-specific antigen improves diagnostic accuracy in men at risk of prostate cancer. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jan 24];142(9):1106–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547000/>
 146. Qin Z, Yao J, Xu L, Xu Z, Ge Y, Zhou L, et al. Diagnosis accuracy of PCA3 level in patients with prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. Int Braz J Urol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jan 24];46(5):691–704. Available from: <http://orcid.org/0000-0001-9022-4291>
 147. Jiang Z, Zhao Y, Tian Y. Comparison of diagnostic efficacy by two urine PCA3 scores in prostate cancer patients undergoing repeat biopsies. Minerva Urol e Nefrol [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2021 Jan 24];71(4):373–80. Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R19Y2019N04A0373>
 148. Li M, Zhou D, Zhang W, Gao S, Zhou X. Urine PCA3 mRNA level in diagnostic of prostate cancer. J Cancer Res Ther [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 24];14(4):864. Available from: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2018/14/4/864/235097>
 149. Rubio-Briones J, Casanova J, Dumont R, Rubio L, Fernandez-Serra A, Casanova-Salas I, et al. Optimizing prostate cancer screening; prospective randomized controlled study of the role of PSA and PCA3 testing in a sequential manner in an opportunistic screening program. Actas Urológicas Españolas (English Ed. 2014 May;38(4):217–23.
 150. De Luca S, Passera R, Cattaneo G, Manfredi M, Mele F, Fiori C, et al. High prostate cancer gene 3 (PCA3) scores are associated with elevated Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) grade and biopsy Gleason score, at magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion software-based targeted prostate biopsy after a previous negative standard biopsy. BJU Int [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jan 27];118(5):723–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112799/>
 151. Okcelik S, Soydan H, Ates F, Berber U, Saygin H, Sönmez G, et al. Evaluation of PCA3 and multiparametric MRI's: Collective benefits before deciding initial prostate biopsy for patients with PSA level between 3-10ng/ml. Int Braz J Urol

- [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jan 27];42(3):449–55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382016000300449&lng=en&nrm=iso&tlng=en
152. Leyten GHJM, Wierenga EA, Michiel Sedelaar, van Oort IM, Futterer JJ, Barentsz JO, et al. Value of PCA3 to predict biopsy outcome and its potential role in selecting patients for multiparametric MRI. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 2];14(6):11347–55. Available from: </pmc/articles/PMC3709735/?report=abstract>
 153. Carvalhal G, Glina S, Kim F, Reis LO, Favorito LA, Sadi M V, et al. *International Brazilian Journal Of Urology* [Internet]. Rio de Janeiro; 2014 [cited 2021 Feb 2]. Available from: http://www.intbrazjurol.com.br/pdf/vol4050/Vol40_n4_2014.pdf
 154. Kaufmann S, Bedke J, Gatidis S, Hennenlotter J, Kramer U, Notohamiprodjo M, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3) is of additional predictive value in patients with PI-RADS grade III (intermediate) lesions in the MR-guided re-biopsy setting for prostate cancer. *World J Urol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Feb 2];34(4):509–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267808/>
 155. Fenstermaker M, Mendhiratta N, Bjurlin MA, Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, et al. Risk Stratification by Urinary Prostate Cancer Gene 3 Testing Before Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Among Men With No History of Biopsy. *Urology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Feb 2];99:174–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27562202/>
 156. Van Gils MPMQ, Hessels D, Peelen WP, Vergunst H, Mulders PFA, Schalken JA. Preliminary evaluation of the effect of dutasteride on PCA3 in post-DRE urine sediments: A randomized, open-label, parallel-group pilot study. *Prostate* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2021 Apr 8];69(15):1624–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588525/>
 157. Aubin SMJ, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. Prostate cancer gene 3 score predicts prostate biopsy outcome in men receiving dutasteride for prevention of prostate cancer: Results from the REDUCE trial. *Urology* [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 Apr 8];78(2):380–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21820580/>
 158. Cui K, Li X, Du Y, Tang X, Arai S, Geng Y, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): A systematic review and adjusted indirect treatment comparison [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. Impact Journals LLC; 2017 [cited 2021 Apr 8]. p. 36674–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415774/>