

Original - Cáncer de próstata

Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cáncer de próstata: revisión sistemática y metanálisis

J. Ruiz-Aragón* y S. Márquez-Peláez

Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (AETSA), Consejería de Salud, Junta de Andalucía, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de febrero de 2010

Aceptado el 6 de febrero de 2010

On-line el 10 de abril de 2010

Palabras clave:

Cáncer de próstata

Diagnóstico

PCA3

Detección precoz

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia de las técnicas diagnósticas basadas en el gen PCA3 para el diagnóstico del cáncer de próstata. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica y posterior metanálisis.

Material y métodos: Búsqueda bibliográfica (2000-09) en MedLine, Embase, Cochrane Library, CRD, ECRI, Hayes y en revistas especializadas de Cáncer y Urología. Se utilizaron los descriptores «Prostatic Neoplasms», «Prostate-Specific Antigen», «Antigens, Neoplasm», «Sensitivity and Specificity», «Predictive Value of Tests» y términos libres «upm3», «pca3», «dd3», «aptima pca3» y «prostate cancer antigen 3». La población eran adultos y la intervención consistía en la determinación del gen PCA3, a partir de muestras de orina, para el diagnóstico de cáncer de próstata.

La calidad de los estudios se analizó según los criterios QUADAS. Se calcularon los índices de validez diagnóstica y se elaboró un metanálisis para sintetizar los resultados.

Resultados: Se incluyeron 14 estudios de pruebas diagnósticas, de calidad moderada-alta. La sensibilidad estuvo comprendida entre 46,9-82,3%; la especificidad osciló entre 56,3-89%; el valor predictivo positivo tuvo un rango de 59,4-97,4%; y el valor predictivo negativo entre 87,8-98%. El metanálisis detectó la existencia de efecto umbral y de heterogeneidad entre los estudios, ofreciendo valores de sensibilidad global de 0,85 (IC 0,84-0,87), especificidad de 0,96 (IC 0,96-0,97), cociente de probabilidad positivo de 22,21 (IC 15,12-32,63) y negativo de 0,15 (IC 0,13-0,18).

Conclusiones: Las técnicas de detección presentan aceptables índices de validez diagnóstica para poder usarlas en el diagnóstico de cáncer de próstata

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis

ABSTRACT

Keywords:

Prostate cancer

Diagnosis

Objective: To assess the efficacy of diagnostic techniques based on PCA3 gene for early detection of prostate cancer. We carried out a systematic review of scientific literature and subsequent meta-analysis.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusm.ruiz.ext@juntadeandalucia.es (J. Ruiz-Aragón).

PCA3
Early detection

Material and methods: A literature search (2000-09) in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CRD, ECRI, Hayes databases and journals of Cancer and Urology. MESH terms used were "Prostatic Neoplasms", "Prostate-Specific Antigen", "Antigens, Neoplasm", "Sensitivity and Specificity", "Predictive Value of Tests", and free terms "upm3", "PCA3", "dd3", "aptima PCA3" and "prostate cancer antigen 3". Patients were adults. The intervention was to determine the PCA3 gene, from urine samples for diagnosis of prostate cancer. The quality of the studies was checked according to QUADAS criteria. We calculated diagnostic accuracy rates and developed a meta-analysis to synthesize results.

Results: 14 studies of diagnostic tests were selected, with moderate-high quality. The sensitivity was between 46.9% and 82.3%, specificity ranged from 56.3% to 89%, positive predictive value had a range of 59.4-97.4% and negative predictive value 87.8-98%. The meta-analysis detected the existence of a threshold effect and heterogeneity between studies. Global sensitivity values was 0.85 [CI 0.84-0.87], specificity 0.96 [CI 0.96-0.97], positive likelihood ratio 22.21 [CI 15.12-32.63], and negative of 0.15 [CI 0.13-0.18].

Conclusions: Detection techniques have acceptable diagnostic accuracy rates for using in the diagnosis of prostate cancer.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata es la tercera neoplasia más frecuente en hombres en España, tras el cáncer de pulmón y colorrectal, constituyendo además la tercera causa de mortalidad por neoplasia¹. Para su detección precoz, se utilizan técnicas como la determinación del antígeno prostático en suero (PSA), tacto rectal, biopsias y pruebas de ultrasonido transrectal². Desde hace más de 20 años el PSA ha sido considerado como la mejor herramienta, pero este antígeno puede elevarse también en otras situaciones como en la hiperplasia benigna de próstata y la prostatitis que son confirmadas mediante biopsia. Una dificultad añadida radica en que pacientes con valores de PSA entre 2-4 ng/ml, en un 25% de los casos tenían cáncer de próstata³⁻⁶. Además, las biopsias no necesarias generan ansiedad en los pacientes e incrementan el gasto en el sistema sanitario^{7,8}.

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos, entre ellos se encuentra un test diagnóstico en orina, no invasivo, destinado al estudio del gen PCA3 que puede predecir los resultados de la biopsia de forma más precisa que las pruebas que emplean el PSA, reduciendo las probabilidades de que se den falsos resultados positivos (FP)^{9,10}. El método diagnóstico, basado en la reacción en cadena de la polimerasa, detecta la sobreexpresión de PCA3 (ARNm) en la orina. La tecnología utiliza orina emitida del paciente tras estimulación prostática. Después de centrifugar la orina, el sedimento se utiliza para la detección del gen PCA3 mediante técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia)¹¹.

Por todo ello, el objetivo de este trabajo ha sido la elaboración de una revisión sistemática de la literatura científica y posterior metanálisis para evaluar la eficacia de las técnicas moleculares de diagnóstico que utilizan PCA3, a partir de muestras de orina, para la detección precoz del cáncer de próstata.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática (enero 2000-noviembre 2009) en la bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, Center for Review Dissemination, ECRI, Hayes

y bases de datos de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. También se realizó una búsqueda manual en revistas especializadas de Cáncer y Urología. La estrategia de búsqueda se ha elaborado mediante la utilización y combinación de los descriptores Mesh: «Prostatic Neoplasms», «Prostate-Specific Antigen», «Antigens, Neoplasm», «Sensitivity and Specificity», «Predictive Value of Tests» y los términos de búsqueda libre «upm3», «pca3», «dd3», «aptima pca3» y «prostate cancer antigen 3». La búsqueda se dirigió a la localización de revisiones sistemáticas y estudios de pruebas diagnósticas. No se realizó ninguna restricción de idioma.

Como criterios de inclusión se eligieron estudios cuya población estaba formada por hombres adultos que se sometían a pruebas de cribado de cáncer de próstata. La intervención debía consistir en la determinación cuantitativa del gen PCA3, mediante métodos de biología molecular, a partir de muestras de orina o fluido prostático. Se excluyeron aquellas intervenciones en las que la muestra procedía de otra localización, se evaluaban otros genes o eran muestras de procedencia no humana. Como método de referencia (*gold standard*) para evaluar la técnica se utilizaba la biopsia de próstata.

Las medidas de resultados incluidas fueron valores específicos de las técnicas diagnósticas, como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo, calculados a partir de los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), FP y falsos negativos (FN) así como también la curva ROC.

Las referencias seleccionadas fueron inicialmente analizadas por 2 investigadores de forma individual, mediante la lectura del título y el resumen, y si cumplían los criterios de inclusión, se localizaba el artículo completo y se valoraba de nuevo su inclusión de manera independiente. El grado de concordancia (índice Kappa) entre ambos investigadores alcanzó el 80%. La calidad se valoró mediante el cuestionario «QUADAS» para estudios de pruebas diagnósticas¹².

Análisis estadístico de los estudios incluidos

Los datos de cada estudio se organizaron de manera sistemática y fueron depurados para obtener los valores VP,

FP, FN y VN. A partir de estos datos se elaboraron tablas de contingencia 2×2 para calcular los índices de validez diagnóstica: sensibilidad (S), especificidad (E), VPP, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad positivo (CP+), cociente de probabilidad negativo (CP-) y el OR diagnóstica para valorar la potencia discriminatoria de la prueba. Cada valor se determinó con su IC al 95%.

Para la elaboración del metanálisis, según la medicina basada en la evidencia¹³, se siguieron las recomendaciones actuales de consenso QUOROM¹⁴ adaptadas a estudios de pruebas diagnósticas, utilizando para la agregación de resultados el programa MetaDisc(ES)® (versión 1.4). En primer lugar, se determinó la posible existencia de efecto umbral, principal sesgo en metanálisis, definido como la

«utilización de diferentes criterios en cada estudio para valorar si la prueba es positiva o negativa», utilizando la representación gráfica de la «sensibilidad» frente a «1-especificidad» en un plano ROC y también mediante el cálculo del coeficiente de correlación de «Spearman», ya que si el efecto existe, aparece una relación inversa entre sensibilidad y especificidad. A continuación se valoró la heterogeneidad de los estudios mediante el test «chi cuadrado», para la sensibilidad y especificidad, y la «Q de Cochran» para los coeficientes de probabilidad y OR. Los resultados se sintetizaron mediante la representación gráfica de figuras «forest-plot». Si existiese heterogeneidad, se realizará el metanálisis siguiendo el modelo de efectos aleatorios. Si se evidenciara efecto umbral, los estudios se combinarán

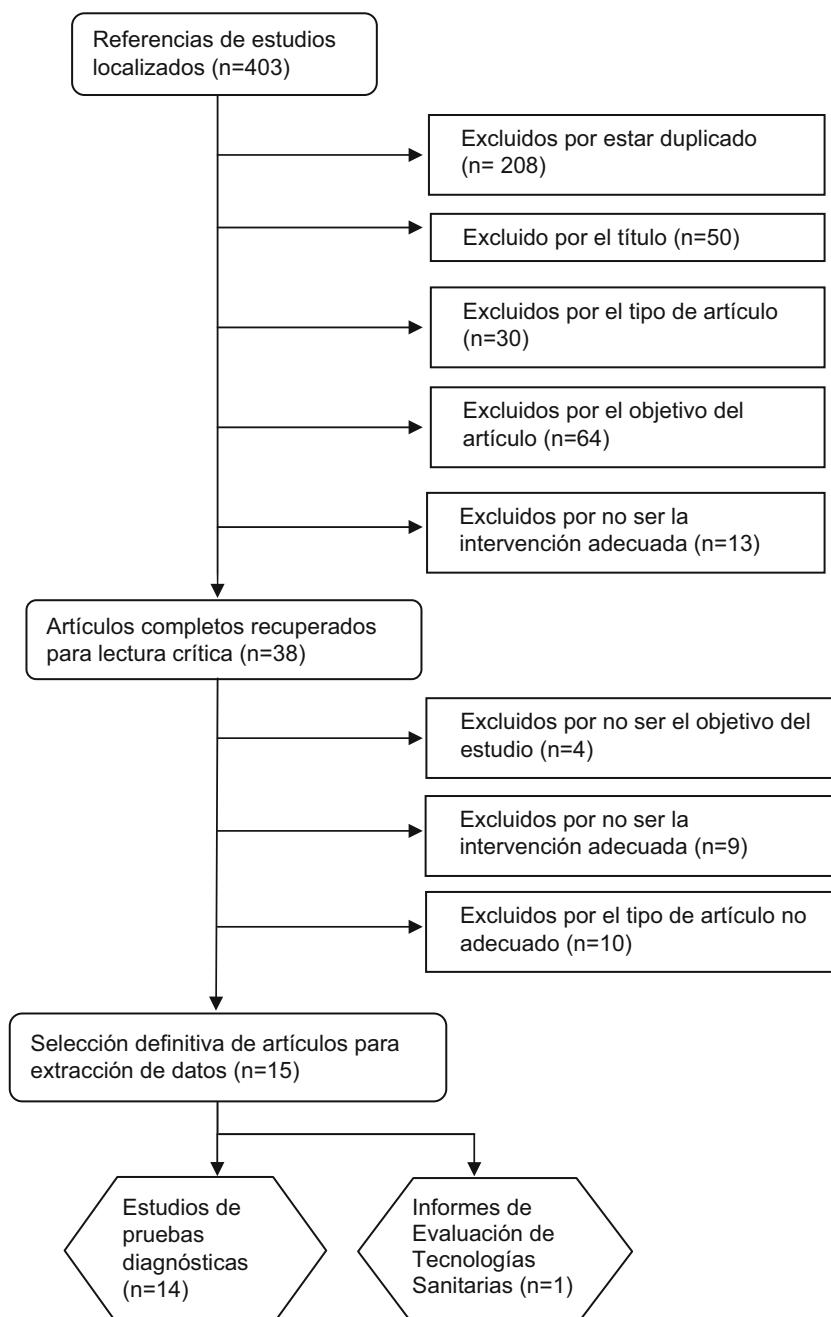


Figura 1 – Diagrama de flujo: esquema general de la selección de estudios incluidos.

Tabla 1 – Calidad metodológica de los 14 estudios de pruebas diagnósticas incluidos según el cuestionario QUADAS

Artículo	Pacientes		Prueba						Resultados			Pérdidas
	Autor	año	Pacientes representativos	Criterios selección descritos	Gold Standard (GS) es la óptima	Tiempo corto entre ambas pruebas	Todos los pacientes hicieron GS	Todos la misma GS	Nueva prueba bien descrita para reproducción	Interpretación GS a ciegas	Nueva prueba, mismos datos que en la práctica	Resultados no interpretables
Ouyang ¹⁵	2009	sí	sí	sí	no	sí	sí	sí	nd	sí	no	sí
Shapell ¹⁶	2009	sí	no	sí	no	sí	sí	sí	nd	sí	no	sí
Wang ¹⁷	2009	sí	sí	sí	no	sí	sí	sí	nd	sí	no	no
Haese ¹⁸	2008	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	nd	sí	no	sí
Deras ¹⁹	2008	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no	sí
Nakanishi ²⁰	2008	sí	sí	sí	no	no	sí	sí	nd	sí	no	no
Laxman ²¹	2008	sí	sí	sí	sí	sí	no	sí	nd	sí	no	no
Marks ⁸	2007	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	nd	sí	no	no
Van Gils ²²	2007	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	nd	sí	no	no
Van Gils ²³	2007	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	nd	sí	no	no
Groskopf ⁷	2006	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no	no
Tinzl ²⁴	2004	sí	sí	sí	no	sí	sí	sí	nd	sí	no	no
Fradet ³	2004	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	nd	sí	no	no
Hessels ²⁵	2003	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	nd	sí	no	no

Nd: no descrito.

para constituir una curva ROC resumen (SROC), calcular una medida adicional de exactitud de la técnica (Q*) y obtener el área bajo la curva (AUC).

Resultados

Análisis descriptivo de los estudios incluidos

La búsqueda sistemática, encaminada a localizar artículos originales, proporcionó 403 referencias. Los estudios incluidos finalmente, tras la lectura a texto completo, fueron 14 estudios de pruebas diagnósticas^{3,7,8,15-25} que cumplieron los criterios de inclusión (fig. 1) y un informe de una agencia de evaluación de tecnología sanitaria elaborado por «National Horizon Scanning Centre»²⁶ que sintetizaba resultados varios estudios en los que en todos se obtenía buena especificidad y

sensibilidad. La calidad de los estudios de pruebas diagnósticas seleccionados, según la escala QUADAS fue moderada-alta (tabla 1).

Los estudios recogieron datos de un total de 3.400 pacientes, con edad media comprendida entre 62-65 años y niveles medios de PSA de 2,5-8,7 ng/ml. La intervención consistió en la determinación cuantitativa del gen PCA3 a partir de muestras de los pacientes procedentes de orina y fluido prostático. A todos los pacientes se les realizó biopsia prostática como prueba de referencia para compararla con los resultados de la determinación antigenica. La mayoría de los estudios presentaron los resultados en función de curvas ROC, sensibilidad, especificidad, VPP y valor predictivo negativo (tabla 2). Para la evaluación de la prueba diagnóstica, en 4 trabajos^{3,7,24,25} se estableció un punto de corte en la curva ROC para determinar la sensibilidad y especificidad óptimas y en el resto de estudios los puntos de

Tabla 2 – Características principales de los 14 estudios incluidos

Autor	Año	Población	Edad media	PSA media (ng/ml)	Muestra	Punto de corte
Ouyang ¹⁵	2009	92	65,6		orina	score 19 PCA3
Shapel ¹⁶	2009	30	6,55	4-10 (61%)	orina	score 35 PCA3
Wang ¹⁷	2009	187	62	8,7	orina	score 35 PCA3
Haese ¹⁸	2008	463	65	media 7	orina	score 35 PCA3
Deras ¹⁹	2008	563	64	7,5	orina	score 35 PCA3
Nakanishi ²⁰	2008	142	60	4,8	orina	score 25 PCA3
Laxman ²¹	2008	276	nd	nd	orina	score 35 PCA3
Marks ⁸	2007	226	64	2,5	orina	score 35 PCA3
Van Gils ²²	2007	534	64,3	7,49	orina	score 58 PCA3
Van Gils ²³	2007	67	64	8,73	orina	score 43 PCA3
Van Gils ²³	2007	67	64	8,73	fluído prostático	score 66 PCA3
Groskopf ⁷	2006	68	67	7,7	orina	corte 0,05
Tinzi ²⁴	2004	201	66	4-10 (57%)	orina	corte 0,5
Fradet ³	2004	443	64	7,5	orina	corte 0,5
Hessels ²⁵	2003	108	nd	3	orina	corte 0,2

Nd: no descrito; score: valor de punto de corte tomado como referencia en la prueba ensayada.

Tabla 3 – Resultados de validez diagnóstica a partir de la extracción de datos de los artículos incluidos

Autor	Año	VP	FP	FN	VN	S	E	VPP	VPN	AUC
Ouyang ¹⁵	2009	31	20	12	29	72,1	59,2	60,8	70,7	0,67
Shapel ¹⁶	2009	8	3	3	16	72,7	84,2	72,7	84,2	
Wang ¹⁷	2009	46	20	41	80	52,9	80,0	69,7	66,1	0,63
Haese ¹⁸	2008	60	94	68	241	46,9	71,9	39,0	78,0	0,658
Deras ¹⁹	2008	111	93	95	264	53,9	73,9	54,4	73,5	0,686
Nakanishi ²⁰	2008	25	19	15	83	62,5	81,4	56,8	84,7	0,757
Laxman ²¹	2008	123	50	40	64	75,4	56,3	71,2	61,4	0,661
Marks ⁸	2007	35	46	25	120	58,3	72,3	43,2	82,8	0,678
Van Gils ²²	2007	113	122	61	238	64,9	66,1	48,1	79,6	0,66
Van Gils ²³	2007-or	14	9	9	35	60,9	79,5	60,9	79,5	0,70
Van Gils ²³	2007-pr	15	8	8	36	65,2	81,8	65,2	81,8	0,76
Groskopf ⁷	2006	11	11	5	41	68,8	78,8	50,0	89,1	0,746
Tinzi ²⁴	2004	65	29	14	93	82,3	76,2	69,1	86,9	0,87
Fradet ³	2004	100	32	52	259	65,8	89,0	75,8	83,3	0,86
Hessels ²⁵	2003	16	14	8	70	66,7	83,3	53,3	89,7	0,717

AUC: área bajo la curva; E: especificidad; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; or: muestra de orina; pr: muestra de fluido prostático; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

corte se establecieron a partir de las puntuaciones obtenidas en la determinación de PGA3, siendo el más utilizado el «score ≥ 35 »^{8,16-19,21}.

Calidad de los estudios

La calidad de los estudios incluidos ha sido moderada-alta (tabla 2). En todos los trabajos se describían los criterios de selección de pacientes y estos eran representativos de toda la población. El gold standard utilizado (biopsia) fue adecuado en todos los casos y este siempre era comparado con la intervención. En 5 artículos la realización de las 2 pruebas no se realizó de manera simultánea^{15-17,20,24} y en uno el gold standard no se aplicó a todos los pacientes²⁰. El cegamiento de los investigadores para la interpretación de la prueba de referencia solo se registró 2 estudios^{7,19}. En todos los casos, la intervención se describía de manera adecuada y exhaustiva para la correcta reproducción. La explicación de las pérdidas acaecidas durante la investigación se notificaba en 4 trabajos (tabla 3)^{15,16,18,19}.

Síntesis cuantitativa de los datos extraídos de los estudios

Los índices de validez diagnóstica obtenidos a partir de las tablas 2 \times 2 mostraron que la sensibilidad oscilaba entre un 46,9-82,3% mientras que la especificidad adquiría valores comprendidos entre 56,3-89%. La especificidad de la prueba fue superior a la sensibilidad en todos los estudios excepto

en 3^{15,21,24}. Los rangos de valores predictivos positivos (VPP) y negativos fueron 39,0-75,8% y 61,4-89,7%, respectivamente. Todos los trabajos excepto uno¹⁶ determinaron el AUC que adquiría niveles entre 0,63-0,87. En todos ellos se muestra el IC para el 95%.

La elaboración del metanálisis se realizó utilizando los 14 estudios incluidos en la revisión ya que se obtuvieron datos primarios de todos ellos. En el análisis del efecto umbral, el plano ROC mostró una ligera disposición de curvilínea de los puntos y el coeficiente de correlación de «Spearman» fue de -0,029 ($p=0,919$), lo que sugiere la existencia de efecto umbral en los estudios aunque de tamaño pequeño (fig. 2). Se detectó fuerte heterogeneidad de los estudios en relación a la sensibilidad (chi cuadrado=54,09; $p < 0,001$), especificidad (chi cuadrado=87,83; $p < 0,001$), CP+ (Cochran-Q=67,14; $p < 0,001$), CP- (Cochran-Q=44,40; $p < 0,001$) y OR diagnóstica (Cochran-Q=57,30; $p < 0,001$) por lo que los índices diagnósticos fueron calculados utilizando el modelo de efectos aleatorios. Mediante representación «forest-plot» se determinó una sensibilidad global de 0,629 (IC 0,601-0,656), reflejando que la frecuencia de FN de la prueba era de 37 de cada 100 pacientes diagnosticados. El resultado de especificidad fue de 0,745 (IC 0,727-0,763) por lo que la frecuencia de FP de la técnica para diagnosticar pacientes sin la enfermedad fue de 25 de cada 100 pacientes (fig. 3). El cociente de probabilidad positivo fue de 2,623 (IC 2,142-3,212) y el negativo de 0,488 (IC 0,419-0,569). Se determinó una OR diagnóstica global de 5,588 (IC 3,958-7,888) (fig. 4).

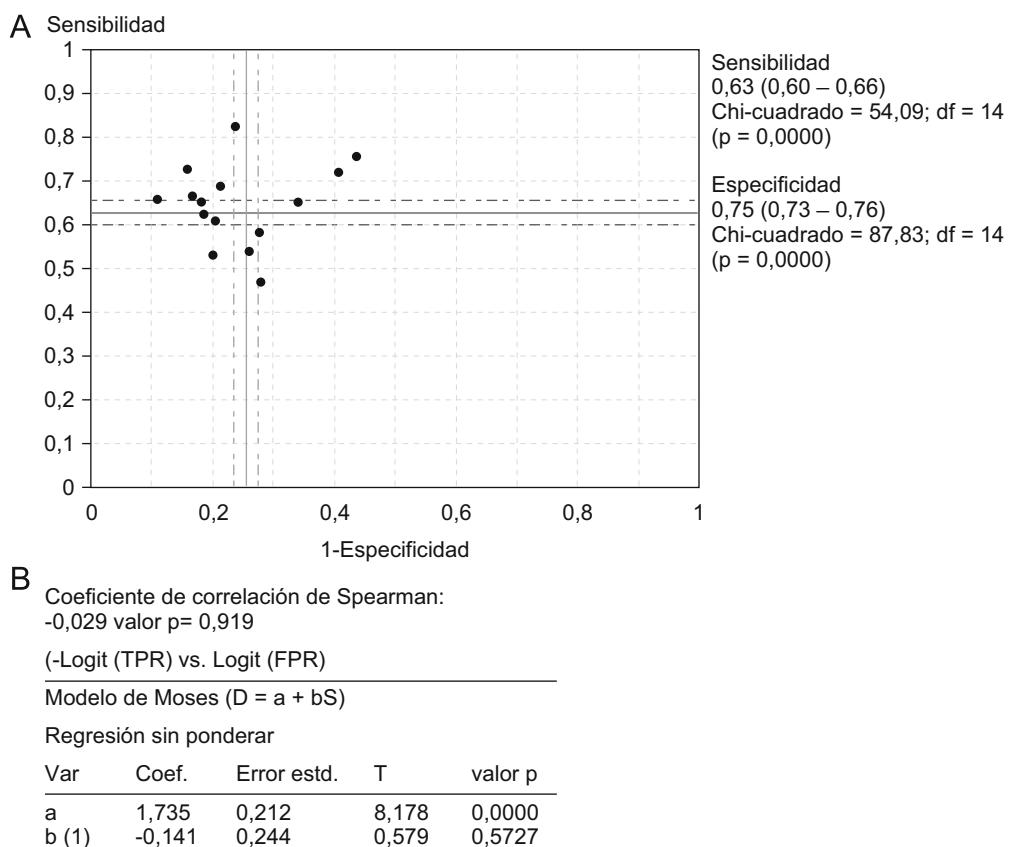


Figura 2 – Análisis del efecto umbral: A) Plano ROC. B) Coef. correlación Spearman.

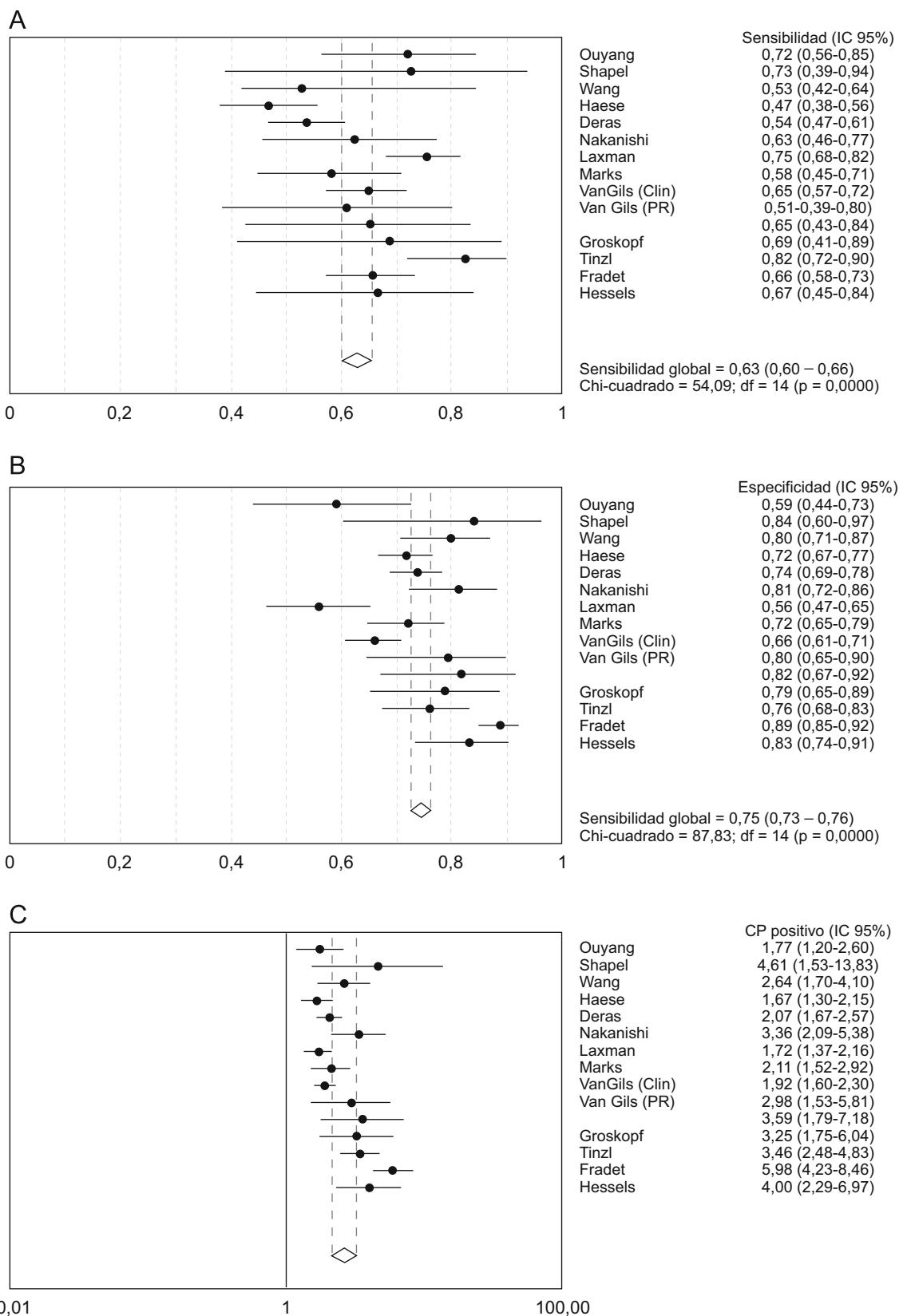


Figura 3 – Representación «forest-plot» de los valores del metanálisis para: A) Sensibilidad. B) Especificidad. C) Coeficiente de probabilidad positivo.

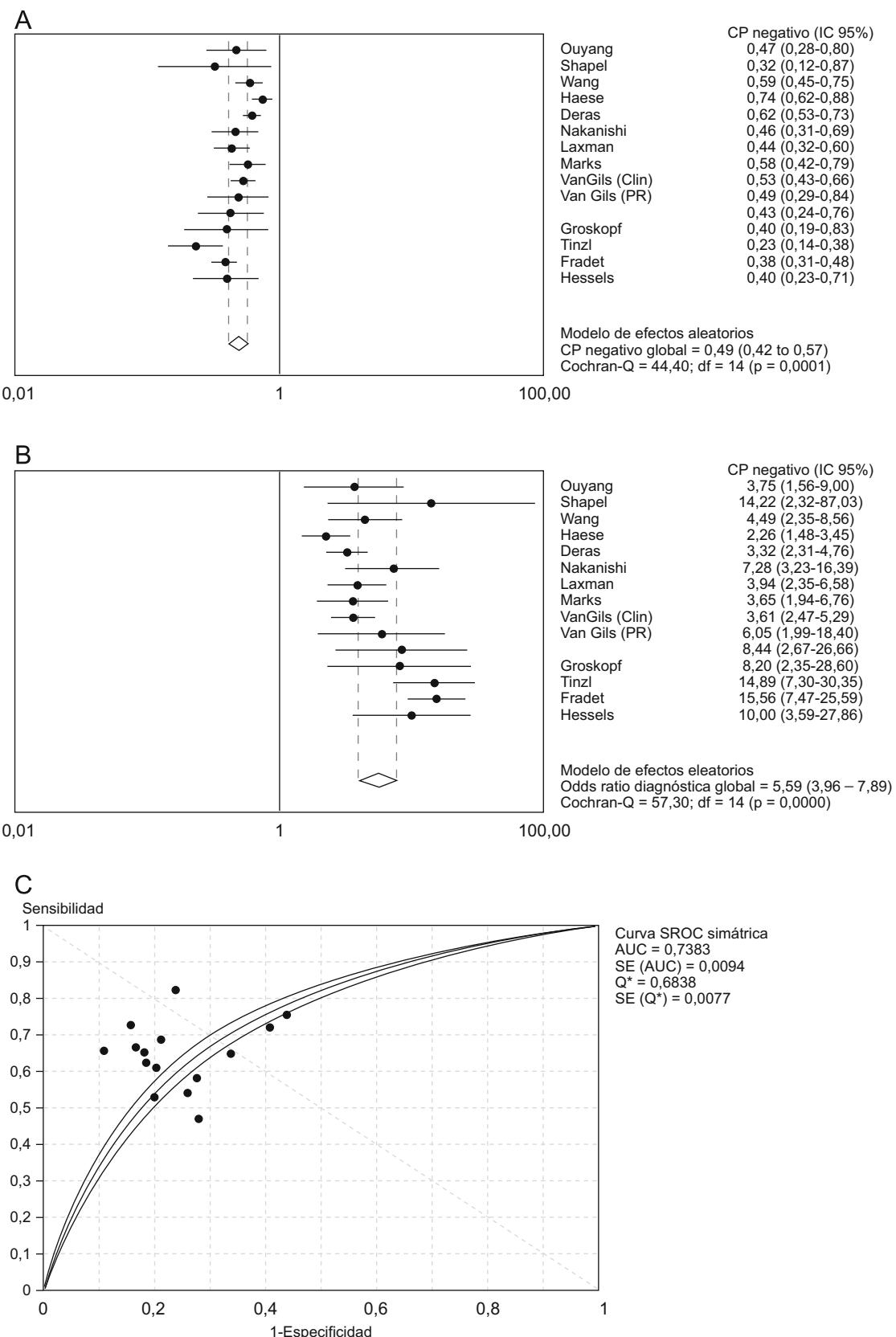


Figura 4 – Representación «forest-plot» de los valores del metanálisis para: A) Coeficiente de probabilidad negativo. B) Odds ratio diagnóstica. c) Curva SROC.

Debido al efecto umbral registrado en todos los índices de validez diagnóstica, se consideró realizar una curva resumen SROC para agregar los datos, obteniéndose una curva simétrica con AUC de 0,738 que representa el rendimiento diagnóstico de la técnica. El valor Q* de 0,683 muestra el punto de corte óptimo de la prueba donde la sensibilidad y especificidad alcanzan su mayor valor, siendo éste una medida global de la exactitud de la técnica. El umbral empleado en la mayoría de los estudios no favorecía la sensibilidad frente a la especificidad ya que los puntos están distribuidos indistintamente en la parte superior e inferior (fig. 4).

Discusión

Esta revisión sintetiza la información actual existente sobre el diagnóstico precoz de cáncer de próstata mediante la detección antigenica de PCA3 a partir de muestras de orina. Los resultados de este trabajo reflejan que las técnicas de detección presentan aceptables índices de validez diagnóstica para poder usarlas en el diagnóstico precoz de cáncer de próstata.

Con los datos analizados, la especificidad registra buenos valores, siempre superiores al 56-89%, mientras que la sensibilidad es un poco inferior, no llegando en ningún estudio a sobrepasar al 82% y con un valor mínimo del 46%. Los mejores resultados se detectan en el valor predictivo negativo con cifras que en todos los casos de los trabajos analizados superan el 60%. El VPP ofrece peor rendimiento con cifras que en algunos estudios no sobrepasaron el 39%.

Mediante la síntesis de resultados con el metanálisis, se ha obtenido mejor resultado en la especificidad global que supera el 74% frente a la sensibilidad y que no alcanza el 63%. El valor del cociente de probabilidad positiva indica que la probabilidad de tener cáncer de próstata en un paciente con PCA3 positiva es casi 3 veces mayor que con PCA3 negativa. La heterogeneidad de los estudios dificulta la obtención de estimadores combinados más precisos en la representación del metanálisis. El valor del AUC de 0,73 obtenido en la curva SROC se podría interpretar como un rendimiento aceptable de la técnica diagnóstica.

Los resultados obtenidos de los artículos analizados están limitados por una serie de factores y presentan algunos problemas metodológicos tanto de validez interna como externa que pueden ser la causa de las diferencias acusadas entre las distintas instrumentaciones ensayadas y que hacen que presenten una calidad moderada. Aunque el gold standard utilizado (biopsia) fue el mismo en todos los estudios, no siempre se realizó con el mismo procedimiento ni de forma simultánea. Entre los factores más importantes que merman la validez interna de alguno de los estudios destaca la falta de cegamiento, la selección de pacientes, pues no siempre se utilizaron los mismos criterios y la no explicación de pérdidas acontecidas durante las investigaciones. En la interpretación del resultado se debe tener en cuenta la heterogeneidad provocada por la diferente elección del punto óptimo de corte que clasifica la prueba como positiva o negativa ya que no existe en la actualidad consenso sobre qué valor es el más adecuado. Al realizar la curva ROC en los estudios para la

determinación del punto de corte (score) óptimo de la técnica, se ha demostrado que puntos superiores a 35 no incrementarían la sensibilidad de la técnica, pero podrían tener como resultados una disminución de la especificidad. En cambio, modificando el punto de corte de 35-25 también se podría distinguir entre diferentes volúmenes del tumor prostático²⁰.

Los recientes avances en biología molecular genética han permitido la detección de otros marcadores próstataespecíficos como HPG-1, AMACR, STAMP1, Trp-p8 o DPIV²⁷⁻³⁰. Algunos estudios incluso han detectado simultáneamente varios marcadores para ver la efectividad^{15,21,31}. Sin embargo, diversos estudios han corroborado que el único marcador que realmente tiene gran especificidad y puede valorarse como herramienta diagnóstica es el PCA3 ya que el estudio en profundidad de otros marcadores demuestra que éstos pueden experimentar cambios en otras situaciones patológicas³². La sencilla determinación de la prueba, mínimamente invasiva, mediante la recolección del sedimento urinario tras masaje prostático junto al gran rendimiento diagnóstico que ha demostrado hace que sea adecuada para el screening de cáncer de próstata⁷.

Esta revisión sistemática ha presentado una serie de limitaciones: en primer lugar se ha visto influenciada por el amplio número de estudios y la heterogeneidad de estos que abordan la pregunta de investigación planteada al principio del trabajo de diferente manera; otra limitación es el potencial sesgo de publicación ya que se excluyeron trabajos aún no publicados, literatura gris e informes de casas comerciales. Este sesgo se ha tratado de evitar al extender la búsqueda en varias bases de datos y realizarla sin restricción de idiomas. Con el fin de evitar un posible sesgo en la aplicación de los criterios de selección, estos se definieron a priori.

La aplicación en la práctica clínica, según los resultados discutidos, de este método no invasivo para la detección precoz de cáncer de próstata permitiría reducir de manera significativa el número de biopsias repetidas en pacientes con niveles de PSA >3 ng/ml. El test diagnóstico puede resultar especialmente útil para aquellos pacientes con cifras de PSA comprendidas entre 2-5 ng/ml ya que la sensibilidad en este rango alcanza el 71% y la especificidad supera el 90%³. Algunos autores postulan que esta llamada «zona gris» de la PSA puede ampliarse hasta los 15 ng/ml²². Mediante esta determinación se pueden monitorizar a estos pacientes con valores de PSA bajos para el control periódico. También podría resultar de gran utilidad para discernir qué pacientes tienen que someterse a una repetición de biopsia y excluir aquellos que dejan de ser población de riesgo. Recientes investigaciones han demostrado que el score de PCA3 sufre importantes modificaciones según el estadio clínico y «score Gleason» del paciente^{17,18} por lo que sugerimos que futuras investigaciones deberían estar encaminadas a determinar la potencial agresividad del cáncer de próstata en sujetos con valores elevados de PCA3 y a la estratificación de los pacientes según el volumen del tumor. Otro aspecto a valorar previo a la decisión de su implantación generalizada junto con el rendimiento diagnóstico sería la comparación en términos económicos por lo que sugerimos la necesidad de realización de evaluaciones económicas en este ámbito, combinado los datos de eficacia y costes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F Í A

1. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp.* 2006;30:574-82.
2. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol.* 2006;61:142-53.
3. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. UPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology.* 2004;64:311-5.
4. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritzsche Jr HA, et al. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol.* 2001;165:757-60.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* 1997;277:1452-5.
6. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol.* 2002;167:2435-9.
7. Groskopf J, Aubin S, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem.* 2006;52:1089-95.
8. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin S, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology.* 2007;69:532-5.
9. Freedland SJ, Partin AW. Detecting prostate cancer with molecular markers: uPM3. *Rev Urol.* 2005;7:236-8.
10. Overmyer M. New PCA assay aids critical diagnostic decisions. *Urology Times.* The leading new source for urologists 2006. USA: Ed: Advanstar publication; 2006.
11. Busse U, Chipre C, Fradet Y. Diagnocure Inc. RNA mensajero del PCA3 en tejidos benignos y malignos de próstata. Oficina Española de Patentes y Marcas. N° 2 260 059. 17/07/2002.
12. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:25-38.
13. Oliveira Reis L, Deeke Sasse A, Matheus WA, Denardi F, Mamprim Stopiglia R, Moreira da Silva M, et al. Cáncer de próstata: práctica clínica basada en la evidencia. *Actas Urol Esp.* 2009;33:344-50.
14. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 1999;354:1896-900.
15. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A Duplex Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay Based on Quantification of alpha-Methylacyl-CoA Racemase Transcripts and Prostate Cancer Antigen 3 in Urine Sediments Improved Diagnostic Accuracy for Prostate Cancer. *J Urol.* 2009;181:2508-14.
16. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, Putzi MJ. PCA3 Urine mRNA Testing for Prostate Carcinoma: Patterns of Use by Community urologists and Assay Performance in Reference Laboratory Setting. *Urology.* 2009;73:363-8.
17. Wang R, Chinnaian AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational Approach to Implementation of Prostate Cancer Antigen 3 Into Clinical Care. *Cancer.* 2009;115:3879-86.
18. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol.* 2008;54:1081-8.
19. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: A Molecular Urine Assay for Predicting Prostate Biopsy Outcome. *J Urol.* 2008;179:1587-92.
20. Nakanishi H, Groskopf J, Fritzsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 Molecular Urine Assay Correlates With Prostate Cancer Tumor Volume: Implication in Selecting Candidates for Active Surveillance. *J Urol.* 2008;179:1804-9.
21. Laxman B, Morris DS, Yu J, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, et al. A First-Generation Multiplex Biomarker Analysis of Urine for the Early Detection of Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2008;68:645-9.
22. Van Gils M, Hessels D, van Hooij O, Jannink S, Peelen W, Hanssen S, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res.* 2007;13:939-43.
23. Van Gils M, Cornel E, Hessels D, Peelen W, Witjes J, Mulders P, et al. Molecular PCA3 Diagnostics on prostatic fluids. *Prostate.* 2007;67:881-8.
24. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chipre C. DD3^{PCA3} RNA analysis in urine-a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol.* 2004;46:182-7.
25. Hessels D, Gunniewiek J, van Oort I, Karthaus H, van Leenders G, van Balken B, et al. DD3^{PCA3}-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44:8-16.
26. Prostate cancer gene 3 (Progensys PCA3) assay in the diagnosis of prostate cancer. Horizon Scanning Technology Briefing. National Horizon Scanning Centre. National Horizon Scanning Centre. Diciembre 2006.
27. Herness EA, Naz RK. A novel human prostate-specific gene (HPG-1): molecular cloning, sequencing, and its potential involvement in prostate carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003;63:329-36.
28. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res.* 2002;62:2220-6.
29. Korkmaz KS, Elbi C, Korkmaz CG, Loda M, Hager GL, Saatcioglu F. Molecular cloning and characterization of STAMP1, a highly prostate specific six transmembrane protein that is over expressed in prostate cancer. *J Biol Chem.* 2002;277:3689-96.
30. Tsavaler L, Shapero MH, Morkowski S, Laus R. Trp-p8, a novel prostate-specific gene, is up-regulated in prostate cancer and other malignancies and shares high homology with transient receptor potential calcium channel proteins. *Cancer Res.* 2001;61:3760-9.
31. Schmidt U, Fuessel S, Koch R, Baretton GB, Lohse A, Tomasetti S, et al. Quantitative multi-gene expression profiling of primary prostate cancer. *Prostate.* 2006;66:1521-34.
32. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: Current and future diagnostic markers. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3943-53.