

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Resultados del uso expandido del *PCA3* score en una población española con sospecha de cáncer de próstata

J. Rubio-Briones<sup>a,\*</sup>, A. Fernández-Serra<sup>b</sup>, M. Ramírez<sup>a</sup>, L. Rubio<sup>b</sup>, A. Collado<sup>a</sup>, J. Casanova<sup>a</sup>, A. Gómez-Ferrer<sup>a</sup>, J.V. Ricós<sup>a</sup>, J.L. Monrós<sup>a</sup>, R. Dumont<sup>a</sup>, B. Ortiz<sup>c</sup>, I. Iborra<sup>a</sup>, Z. García-Casado<sup>b</sup>, E. Solsona<sup>a</sup> y J.A. López-Guerrero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>b</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 5 de abril de 2011; aceptado el 7 de abril de 2011

Accesible en línea el 22 de junio de 2011

### PALABRAS CLAVE

*PCA3* score;  
Predicción;  
Cáncer de próstata;  
PSA;  
Biopsia de próstata

### Resumen

**Objetivos:** La expresión del gen *DD3<sup>PCA3</sup>* (*PCA3*) es específica del cáncer de próstata. El porcentaje de biopsias que se pueden ahorrar con este biomarcador es de 35-67%. Nuestro objetivo es analizar los resultados en uso rutinario y establecer en qué subgrupo de pacientes es más rentable según el número de biopsias previas.

**Material y métodos:** Analizamos a 474 pacientes, biopsiados previamente (grupo A, n = 337) o no (grupo B, n = 134) en los que se solicitó el *PCA3*. Subdividimos el grupo A en A<sub>1</sub> (una biopsia previa, n = 182) y A<sub>2</sub> (>1 biopsia previa, n = 155). La recomendación de biopsiar o no se tomó de forma independiente por cada uno de los urólogos del Servicio junto con el antígeno prostático específico (PSA) y tacto rectal.

**Resultados:** La mediana de edad fue 65 años (rango 38-84). La tasa informativa del *PCA3* score fue del 99,6% y su mediana 29 (rango 1-3245). El porcentaje de ahorro de biopsias fue 49%. Las áreas bajo la curva ROC para PSA y *PCA3* fueron de 0,532 (p = 0,417) y 0,672 (p < 0,0001). La sensibilidad de PSA ≥ 4 y *PCA3* ≥ 35 fueron 87 y 85%, la especificidad 12 y 33%, el valor predictivo positivo (VPP) 34 y 39% y el valor predictivo negativo (VPN) 63 y 81%. Tomado el valor de *PCA3* como variable continua, a mayor *PCA3* obtenemos mayor porcentaje de biopsias positivas (p < 0,0001).

**Conclusiones:** El uso rutinario del *PCA3* ahorra la mitad de las biopsias, basándose sobre todo en su alto VPN. La mayor rentabilidad diagnóstica del *PCA3* la obtenemos en pacientes sin biopsia. Entre los pacientes ya biopsiados, los resultados son ligeramente mejores en aquellos con solo una.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrubio@fivo.org (J. Rubio-Briones).

**KEYWORDS**

PCA3 score;  
Prediction;  
Prostate cancer;  
PSA;  
Prostatic biopsy

## Outcomes of Expanded Use of PCA3 Testing in a Spanish Population with Clinical Suspicion of Prostate Cancer

**Abstract**

**Objectives:**  $DD3^{PCA3}$  (PCA3) gene expression is prostate cancer-specific. Routine use of this biomarker has resulted in a 35-67% reduction in the number of required biopsies. The aim of this study is to evaluate our outcomes in its routine use and to establish in which group of patients this is the most efficient, depending on the number of previous PCA3 biopsies.

**Material and methods:** A total of 474 consecutive patients who had previously undergone a biopsy (group A, n = 337) or not (group B, n = 134) for whom a PCA3 was requested were analyzed. We subdivided group A into A<sub>1</sub> (a previous biopsy, n = 182) and A<sub>2</sub> (<1 previous biopsy, n = 155). The recommendation of whether to perform a biopsy or not was made independently by each of the 11 clinicians and guided by prostatic specific antigen (PSA) levels and digital rectal examination.

**Results:** Median age was 65 years (range 38 to 84). PCA3 score had an informative ratio of 99.6%, with a median of 29 (range 1-3245). The percentage of biopsy sparing was 49% of the cases. ROC analysis demonstrated an AUC for PSA and PCA3 of 0.532 ( $P = .417$ ) and 0.672 ( $P < .0001$ ), respectively. Sensitivities of  $PSA \geq 4$  and  $PCA3 \geq 35$  were 87% vs. 85%, with specificities of 12% vs. 33%, PPV 34% vs. 39% and NPV 63% vs. 81%, respectively. The PCA3 score showed direct correlation with the percentage of positive biopsies ( $P < .0001$ ).

**Conclusions:** Routine use of PCA3, due to its high NPV, results in a significant reduction in the number of biopsies. PCA3 appears to be more efficient in biopsy-naive patients. Among patients already biopsied, the results are superior in those biopsied only once.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La universalización como «marcador tumoral» del antígeno prostático específico (PSA) es un hecho reflejado en las tasas de contaminación del 20 y 60% en los estudios de despistaje de cáncer de próstata (CaP) ERSPC y PLCO respectivamente<sup>1,2</sup>, como consecuencia del uso oportunista de este biomarcador. La realidad en nuestro país es que el PSA lo demanda el paciente que acude al médico de familia a realizarse un chequeo de salud. Pese a que no existe, todavía, evidencia científica al máximo nivel (Ia) de que el diagnóstico precoz de CaP sea capaz de disminuir la mortalidad cáncer específica, la irrupción del PSA ha migrado los estadios con un descenso significativo de los tumores localmente avanzados y metastásicos con respecto a los pacientes recibidos en la era pre-PSA. Además, los resultados parciales con mayor seguimiento (14 años) del estudio ERSPC comunican un número de 293 pacientes necesarios de someterse a despistaje (IC 95% 177-799) y de 12 CaP diagnosticados para prevenir una muerte por CaP, datos comparables al despistaje por cáncer de mama<sup>3</sup>.

Por lo tanto, nos enfrentamos probablemente a la regularización de programas de despistaje de CaP, encubiertos u organizados por el Sistema Sanitario, que pueden enfrentarnos al consecuente problema del sobrediagnóstico de CaP indolente<sup>4</sup>.

Además, datos como que el 15% de pacientes con PSA < 4 ng/ml y tacto rectal normal diagnosticados de CaP tras biopsia en el brazo control del estudio *Prostate Cancer Prevention Trial*<sup>5</sup>, o el 74% de biopsias negativas del ERSPC con PSA entre 4-10 ng/ml<sup>6</sup> nos obligan a testar nuevos marcadores, con el objetivo de mejorar la rentabilidad de nuestras biopsias y detectar CaP clínicamente significativo.

El gen  $DD3^{PCA3}$  (abreviado como PCA3 en la literatura) fue descubierto por Bussemakers et al en 1999 como un gen altamente hiperexpresado en CaP analizando poblaciones de próstata normal, hiperplasia benigna prostática (HBP) y CaP de piezas de prostatectomía radical mediante la técnica de *differential display analysis*<sup>7</sup>. Como el PSA, se mostró órgano específico y no se pudo demostrar su presencia en distintas líneas celulares de otros tejidos y órganos. La gran diferencia con el PSA es que su mediana de expresión fue 66 veces mayor en el 95% del tejido de CaP analizado frente a tejido normal o la HBP en cada paciente, con una hiperexpresión clara en muestras provenientes de metástasis de CaP.

Desde el descubrimiento de este nuevo biomarcador se iniciaron investigaciones básicas hasta el desarrollo de un kit comercial (ProgenSA™ PCA3 test) de aplicación clínica para la detección de la expresión de este gen en orina.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis por parte de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía en el que se analizan una selección de 14 artículos de entre 403 citas bibliográficas acerca del PCA3 en la literatura. La sensibilidad aportada se cifra en un rango de 46,9-82,3%, la especificidad entre un 56,3-89%, el valor predictivo positivo (VPP) entre 59,4-97,4% y el valor predictivo negativo (VPN) entre 87,8-98%, reconociendo unos aceptables índices de validez diagnóstica para el uso del PCA3 en el diagnóstico de CaP<sup>8</sup>.

En nuestra institución hemos introducido el uso rutinario del PCA3 score desde octubre de 2009. Después de una fase inicial de validación interna nos hemos propuesto el objetivo de conocer la tasa de ahorro de biopsias, la fiabilidad del test en uso rutinario y establecer en qué subgrupo

de pacientes es más rentable según el número de biopsias previas realizadas.

## Métodos

### Pacientes

Tras aprobación por el Comité Ético del Instituto Valenciano de Oncología del uso del test ProgenSA™ *PCA3*, revisamos a 474 pacientes remitidos o controlados en nuestro Servicio para despistaje de CaP por PSA elevado y/o tacto rectal sospechoso. Tras su consentimiento, los pacientes fueron sometidos al test, independientemente de si habían sido biopsiados previamente (grupo A, n = 337) o no (grupo B, n = 134). Subdividimos el grupo A en A<sub>1</sub> (una biopsia previa, n = 182) y A<sub>2</sub> (>1 biopsia previa, n = 155). El periodo incluido en la revisión es de octubre de 2009 a enero de 2011; durante los primeros 3 meses, se realizó la biopsia a todos los pacientes independientemente del valor del *PCA3*, como fase de optimización y validación en nuestro Centro de los resultados ofrecidos por el test en la literatura. Tras la misma, y una vez ratificados dichos resultados, la recomendación de biopsiar o no se tomó de forma independiente por cada uno de los 11 urólogos del Servicio, junto con el PSA y el tacto rectal, siendo la decisión final tomada por el paciente una vez explicados los riesgos de la biopsia y el riesgo individual de albergar CaP. La biopsia fue transrectal y ecoguiada según técnica habitual.

### Determinación de *PCA3* mediante el test ProgenSA™ *PCA3* (Gene Probe, San Diego, USA)

Para la recogida de muestras de orina se realizó un masaje prostático a los pacientes, consistente en tres presiones por cada lóbulo desde la base en dirección al ápex y desde el lóbulo lateral al medio aplicando suficiente fuerza como para deprimir suavemente la glándula. Los primeros 20-30 ml de la micción posmasaje se recogieron en un recipiente estéril. Aproximadamente 2,5 ml de esta orina se depositaron en un tubo colector (*Urine specimen transport kit*, ProgenSA) con medio de transporte incluido. Dicho tubo constituye la muestra procesada y se almacena a -80 °C hasta su uso. Para el análisis del espécimen se usó el kit ProgenSA™ *PCA3* (Gene Probe, San Diego, USA), consistente en un primer paso en el que se aísla el ARN mensajero (ARNm) de *PCA3* y *PSA* mediante separación magnética con oligonucleótidos. A continuación ambas moléculas de ARNm son amplificadas mediante el ensayo de PCR *transcription-mediated amplification* (TMA). Por último, los productos de dicha amplificación se hibridan con una sonda fluorescente específica marcada con ésteres de acridinio<sup>9</sup>. Los resultados se presentan como el ratio entre el número de copias de *PCA3* y las copias de *PSA* en un mililitro multiplicado por mil [(*PCA3*mRNA/*PSA*mRNA) x1.000], tras lo cual se obtiene el denominado *PCA3 score*. Un cociente superior al punto de corte establecido en 35 se correlaciona con una mayor probabilidad de obtener una biopsia de próstata positiva. Los casos en los que la expresión de *PSA* es indetectable debido principalmente a la escasa celularidad de la muestra fueron considerados como no valorables y se excluyeron del estudio.

## Métodos estadísticos

Las características de rendimiento tanto del *PCA3* como del *PSA* en las cohortes totales del estudio se evaluaron mediante la determinación de los parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Se tomaron en cuenta distintos puntos de corte para la evaluación de estos parámetros: para *PCA3 score* valores de 35 y 20, y para *PSA* el valor de 4 ng/ml. Se llevaron a cabo representaciones de curvas ROC con los resultados histológicos de las biopsias tanto para *PCA3* como para *PSA*. Las comparaciones entre grupos fueron realizadas mediante el test de  $\chi^2$  para variables categóricas (test de Fisher para tablas 2 x 2, y correlación de Spearman para asociaciones lineales). Se emplearon los tests de Kruskal-Wallis o la U de Mann-Whitney para comparar variables categóricas con variables continuas. Todos estos tests se realizaron con el paquete estadístico SPSS v.15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Resultados

### Tasa informativa del test del *PCA3*

Siguiendo las recomendaciones del kit ProgenSA™ *PCA3* (Gene Probe, San Diego, USA), obtuvimos un resultado del test en 472 de los 474 pacientes incluidos en el estudio (99.6%). La mediana de *PCA3 score* obtenida fue de 29 (rango 1-3245).

### Relación del test con el volumen prostático

Las medias de volumen prostático calculado para casos con *PCA3* de 35 (45 cc) y casos con *PCA3* > 35 (42cc) no mostraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,270). Tampoco usando un punto de corte de *PCA3* de 20 (49,5cc vs 42cc, p = 0,578).

### Tasa de biopsias realizadas - no realizadas

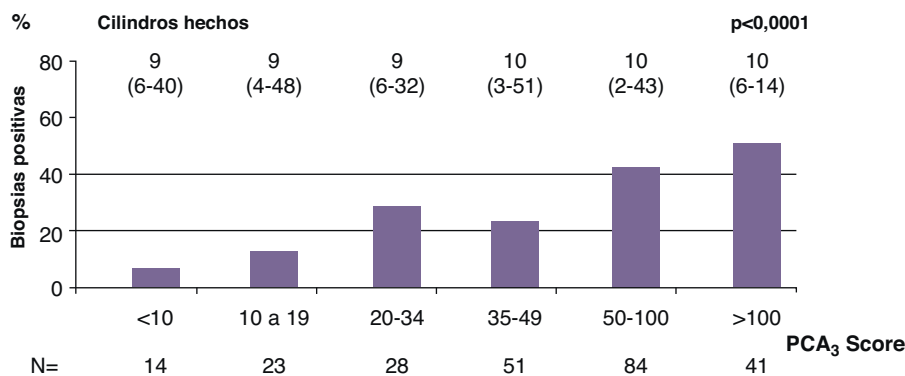
Realizamos un total de 242 biopsias (mediana de 10 cilindros, rango 2-49) y la desestimamos en 232 pacientes. La tasa global de ahorro de biopsias fue de 48,9% (232/474). De las biopsias realizadas 158 fueron negativas (66%) y 82 positivas para CaP (34%).

En el grupo A se realizaron biopsias en 150 pacientes (44,5%), lo que supone una tasa de ahorro de biopsia de repetición del 55,5%, y 47 fueron positivas para CaP (31,5%). En el grupo B, se realizaron 91 biopsias (68%), lo que se traduce en una tasa de ahorro de biopsia inicial de 32%, y 34 fueron positivas para CaP (37%).

### Rentabilidad diagnóstica del *PCA3* en la serie global

En la figura 1 se puede observar el incremento porcentual de biopsias positivas en función de los intervalos de *PCA3* reflejados para cada columna, mientras que en la figura 2 se muestran las áreas bajo la curva para el *PSA* y el *PCA3 score* de la serie global.

De las 64 biopsias realizadas con *PCA3 score* < 35 52 fueron negativas. De la misma forma, de las 175 biopsias



**Figura 1** Porcentaje de biopsias positivas de las 271 realizadas según el valor del PCA3 score. En el pie de la figura se refleja el número de pacientes incluido en cada intervalo reflejado por cada columna.

realizadas con *PCA3 score*  $\geq 35$  69 (39%) fueron positivas para CaP. La sensibilidad global para el *PCA3 score* (punto de corte de 35) y el PSA (punto de corte 4 ng/ml) fue de 85 y 87%, la especificidad de 33 y 12%, el VPP de 39 y 34% y VPN de 81 y 63% respectivamente. Bajando el punto de corte del *PCA3 score* a 20, la sensibilidad fue de 95%, la especificidad de 20%, el VPP de 38% y el VPN de 89.

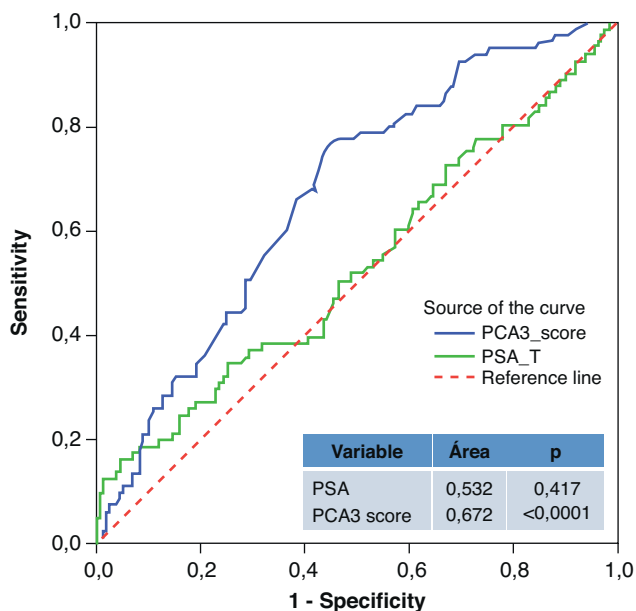
**Rentabilidad diagnóstica del PCA3 para los pacientes con biopsia previa**

De las 28 biopsias realizadas en el grupo con *PCA3 score*  $< 35$  25 fueron negativas, mientras que en 43 (36%) de las 120 biopsias realizadas en el grupo con *PCA3 score*  $\geq 35$  fueron CaP ( $p=0,009$ ). La sensibilidad para el *PCA3 score* 35 fue de 93%, la especificidad de 31%, el VPP de 36% y el VPN de 89%. En la *figura 3* se muestran las áreas bajo la curva para el PSA y el *PCA3* en este grupo A. Bajando el punto de corte del *PCA3 score* a 20, los parámetros de sensibilidad,

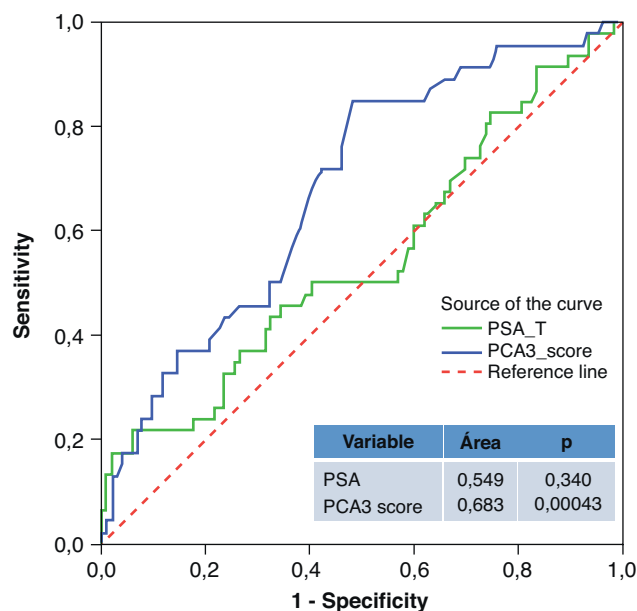
especificidad, VPP y VPN no variaron mucho con respecto al punto de corte de 35, siendo estos de 96%, 16%, 34% y 89% respectivamente.

**Rentabilidad diagnóstica del PCA3 score para los pacientes sin biopsia previa**

De las 36 biopsias realizadas con *PCA3 score*  $< 35$  en este subgrupo, 28 fueron negativas para CaP, mientras que de las 55 biopsias realizadas con *PCA3 score*  $\geq 35$  26 (47%) fueron CaP ( $p=0,15$ ). La sensibilidad para el *PCA3 score* 35 en este grupo de pacientes fue de 76%, la especificidad de 49%, el VPP de 47% y el VPN de 78%. En la *figura 4* se muestran las áreas bajo la curva para el PSA y el *PCA3* para los pacientes no biopsiados. Cuando usamos un *PCA3* con punto de corte a 20, aumentamos la sensibilidad (97%) a costa de disminuir la especificidad (30%); por su parte el VPP es de 45% y el VPN de 94%.



**Figura 2** Áreas bajo la curva correspondientes al PSA y al *PCA3 score* de la serie global.



**Figura 3** Áreas bajo la curva correspondientes al PSA y al *PCA3 score* para los pacientes previamente biopsiados (grupo A).

**Tabla 1** Valores de sensibilidad (S), especificidad (E), VPP y VPN para la serie global y los distintos subgrupos de pacientes para el PCA3 score con puntos de corte de 35 y 20

Serie	PCA3 Score 35 (%)				PCA3 Score 20 (%)			
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
Global	85	33	39	81	95	20	38	89
No biopsia previa	76	49	47	78	97	30	45	94
1 biopsia previa	96	25	35	94	96	14	32	89
+1 biopsia previa	90	23	37	83	95	19	36	89
Alguna biopsia	93	31	36	89	96	16	34	89

### Rentabilidad diagnóstica del PCA3 score según el número de biopsias previas

Subdividimos el grupo A en A<sub>1</sub> (una biopsia previa, n=182) y A<sub>2</sub> (>1 biopsia previa, n=155). En el grupo A<sub>1</sub>, de las 16 biopsias realizadas con PCA3 score < 35 15 fueron normales, mientras 24 de las 68 (35%) biopsias realizadas en pacientes con PCA3 score ≥ 35 fueron CaP (p=0,022). La sensibilidad para el PCA3 score 35 en el grupo A<sub>1</sub> fue de 96%, la especificidad de 25%, el VPP de 35% y el VPN de 94%. Para un punto de corte del PCA3 score de 20 estos parámetros fueron del 96, 14, 32 y 89% respectivamente.

En el grupo A<sub>2</sub>, de las 12 biopsias realizadas con PCA3 score < 35 10 fueron normales, siendo positivas 19 de las 52 biopsias realizadas en pacientes con un PCA3 score ≥ 35 (p=0,196). La sensibilidad para el PCA3 score 35 en este grupo de pacientes fue de 90%, la especificidad de 23%, el VPP de 37% y el VPN de 83%. Bajando el punto de corte del PCA3 score a 20, la sensibilidad fue de 95%, la especificidad cae al 19%, el VPP de 36% y el VPN se mantiene a 89%.

En las tablas 1, 2 y 3 se resumen los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para la serie global y los distintos subgrupos de pacientes para el PCA3 con puntos

de corte de 35 y 20, para el PSA total con punto de corte a 4ng/ml y para el cociente PSAlibre/PSAtotal (%PSAL/t) con puntos de corte de 10 y 20%, sabiendo que la mediana de PSAL/t fue en la serie global de 17,4% (rango de 1-44%). En la tabla 4, se describen también estos parámetros en relación con el tacto rectal de los 242 casos a los que se practicó una biopsia, siendo 183 (76%) un tacto rectal anodino y sospechoso en el 24% restante.

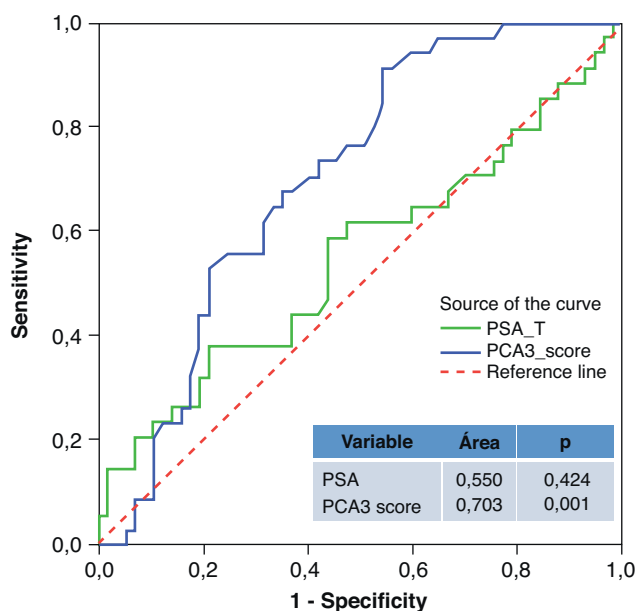
### Discusión

En el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* se observó que solo el 26% de las biopsias realizadas con un PSA entre 4 y 10 ng/ml son positivas para CaP, lo que significa que en un 74% de los individuos incluidos en el estudio se han realizado de forma innecesaria o insuficiente<sup>6</sup>. Esta observación constata la realidad del gran número de biopsias que en la práctica clínica diaria se hacen de forma innecesaria, no exentas de morbilidad y constituyendo un importante coste socio-sanitario. El principal objetivo del uso de nuevos biomarcadores se centra precisamente en la optimización de las biopsias realizadas; a tal fin, el uso del PCA3 score proporciona una tasa de ahorro de biopsias entre el 40 y el 67% según la literatura<sup>10,11</sup>. El estudio que aquí presentamos incluye una fase de validación inicial de 3 meses en la que se realizaron biopsias independientemente del resultado del PCA3. Tras la valoración individual de cada PSA/TR/PCA3 score obtenemos una tasa de ahorro global de biopsias del 48,9% que convierte a este biomarcador en una ayuda que no sustituye pero sí complementa la información que previamente a su uso teníamos para tomar la decisión de biopsiar o no, justificando así su coste.

El uso rutinario del nuevo test por los 11 urólogos del Servicio ha demostrado que su determinación ha sido posible en el 99,6% de los casos, dentro del rango de 95-100% reflejado en la literatura<sup>12</sup>.

**Tabla 2** Valores de sensibilidad (S), especificidad (E), VPP y VPN para la serie global y los distintos subgrupos de pacientes para PSA 4 ng/ml

Serie	S	E	VPP	VPN
Global	87	12	34	63
No biopsia previa	74	25	37	61
1 biopsia previa	96	5	30	75
+1 biopsia previa	100	5	35	100
Alguna biopsia	98	5	32	83

**Figura 4** Áreas bajo la curva correspondientes al PSA y el PCA3 para los pacientes sin biopsia previa (grupo B).

**Tabla 3** Valores de sensibilidad (S), especificidad (E), VPP y VPN para la serie global y los distintos subgrupos de pacientes para el cociente PSAlibre/PSAtotal con puntos de corte de 10 y 20%

Serie	Cociente PSAlibre/PSAtotal 10 (%)				Cociente PSAlibre/PSAtotal 20 (%)			
	S	E	VPP	VPN	S	E	VPP	VPN
Global	33	83	51	70	70	43	40	73
No biopsia previa	38	84	59	70	65	43	40	68
1 biopsia previa	14	85	33	66	67	46	39	73
+1 biopsia previa	56	76	50	80	89	43	40	90
Alguna biopsia	27	82	42	69	73	44	39	77

Desde su salida al mercado, el nuevo marcador se testó de forma paralela en EE. UU. y Europa con estudios independientes que inicialmente mostraron la independencia del *PCA3 score* frente al volumen prostático<sup>11,13-15</sup> y frente al valor del PSA sérico<sup>11,16</sup>, observaciones que hemos podido ratificar en nuestros resultados. Estos estudios se fueron realizando sobre pacientes con o sin biopsia previa<sup>10,11,13,14,17</sup>. El resumen de todos estos artículos es que un *PCA3 score*  $\geq$  35 proporciona una probabilidad de 2-2,5 veces mayor de biopsia de repetición positiva que un *PCA3 score*  $<$  35, ofreciendo unas áreas bajo la curva en la curva ROC en torno a 0,7.

En el metaanálisis publicado<sup>8</sup>, las distintas áreas bajo la curva para el *PCA3 score* se mueven en el rango 0,63-0,87, lo que incluye la nuestra. Nuestros resultados de sensibilidad global del test (85%) estarían ligeramente por encima del rango del metaanálisis previamente mentado (46,9-82,3%). Nuestros resultados en especificidad (33%), y VPP (39%) son sensiblemente inferiores a los rangos dados por dicho metaanálisis (56,3-89% y 59,4-97,4% respectivamente); pensamos que ello podría deberse en primer lugar a que hemos realizado una mediana de cilindros de 10, menor del número que actualmente se plantea en muchas otras series, y en segundo lugar, a que los pacientes no biopsiados, con cifras de especificidad de 49% y VPP de 47%, constituían solo un tercio de la serie.

Sin embargo, ratificamos con nuestras observaciones de VPN (81%) para un *PCA3 score* con *cut-off* de 35, cerca del rango publicado en la literatura de 87,8-98%, que cuando este test fuera negativo, se podría obviar la biopsia dejando de diagnosticar CaP en muy pocos casos. Por otro lado, pese a que la relación del *PCA3 score* con el Gleason ofrece resultados contradictorios en la literatura<sup>14,18-21</sup>, se ha publicado una relación clara del valor del *PCA3* con el volumen tumoral y la multifocalidad<sup>21,22</sup>, por lo que cabría esperar que estas biopsias diagnosticaran CaP insignificante, sobre todo si el *PCA3 score* es  $<$  25<sup>22</sup>. Recientemente se ha publicado

que la adición del *PCA3 score* puede mejorar los modelos predictivos de bajo volumen tumoral (+ 2,4-5,5%) y de CaP insignificante (+3-3,9%), mientras que no mejora la capacidad predictiva de enfermedad extracapsular o invasión de vesículas seminales<sup>20</sup>.

Como hemos comentado previamente, nuestros parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN son mejores para el subgrupo de pacientes sin biopsia previa, lo que tiene cierta lógica dado que los pacientes que ya han sido biopsiados una o más veces de alguna forma tienen «menos» posibilidades de albergar un CaP. Esta tendencia se mantiene dentro del grupo ya biopsiados entre los que solo llevan una biopsia hecha frente a los que llevan más de una, aunque las diferencias ya no son tan importantes. Hay que reseñar que en el grupo de más de una biopsia, la especificidad del %PSA/t  $<$  10% (56%, tabla 3) es francamente mejor que la del *PCA3 score* = 35 (26%, tabla 1). En 301 hombres previamente biopsiados con PSA entre 2,5 y 10 ng/ml con un número de cilindros similar al nuestro, ningún punto de corte de *PCA3* ofreció diferencias estadísticamente significativas si el PSA/t era menor de 10%<sup>15</sup>. En la rama placebo del estudio REDUCE, las diferencias en las áreas bajo la curva entre *PCA3* y %PSA/t no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,064$ )<sup>14</sup>. Todo ello nos ha hecho replantearnos la necesidad de solicitud del *PCA3 score* en pacientes con más de una biopsia previa cuando el cociente PSA libre/total es  $<$  10%, reconociendo que este no es concluyente en pacientes sin biopsia o solo con una biopsia por su baja sensibilidad en nuestro medio (tabla 3) y su conocida dependencia del volumen tumoral<sup>15</sup>.

No está claro aún el punto de corte que ofrece más rentabilidad al test; si el objetivo es detectar más tumores, ratificamos que con un punto de corte de 20 la sensibilidad se incrementa 10 puntos, a costa de una pérdida de 13 puntos en especificidad. Solo uno de los CaP detectados en nuestra serie con *PCA3 score*  $<$  35 tenía un Gleason 7 en biopsia (datos no mostrados). Por tanto, si el objetivo es detectar más tumores clínicamente significativos, pensamos que un punto de corte de *PCA3 score* de 35 es aceptable, aunque nuestra baja especificidad nos hace coincidir con otros autores en la importancia de entender el *PCA3 score* como variable continua<sup>14,17</sup>, la necesidad de validar el punto de corte óptimo para cada población<sup>23</sup> y que la razón de su uso diario sea añadir otra fuente de información más, junto con el PSA, el tacto rectal y la historia previa del paciente, para decidir o no la biopsia<sup>24</sup>. Al respecto, los nomogramas usados para la detección de CaP se ven reforzados si incluyen el *PCA3 score*<sup>14,17,20,25</sup>.

**Tabla 4** Valores de sensibilidad (S), especificidad (E), VPP y VPN para la serie global y los distintos subgrupos de pacientes para el tacto rectal

Serie	S	E	VPP	VPN
Global	20	75	29	64
No biopsia previa	21	77	35	62
1 biopsia previa	24	78	32	70
+1 biopsia previa	14	67	18	60
Alguna biopsia	19	73	25	66

Como otros marcadores tumorales previos, solo su uso rutinario y masivo determina qué indicaciones tiene y su rentabilidad diagnóstica. Pensamos que el *PCA3* ha supuesto una ayuda sustancial en el diagnóstico precoz del CaP, al tratarse de un ARNm específico del CaP y determinarse en orina que puede ser recogida en la misma consulta. Probablemente será complementado a medio plazo con un panel más amplio de biomarcadores moleculares en orina, donde se objetive una mejora de la rentabilidad diagnóstica a cuando se usa el *PCA3 score* de forma aislada<sup>26,27</sup>, siendo uno de los marcadores usados el gen de fusión *TMPRSS2-ERG*<sup>28</sup>, que además puede que ofrezca valor pronóstico<sup>29</sup>.

Las limitaciones del estudio vienen de la mano del uso rutinario de un nuevo marcador y del tipo de estudio. Pese a que en una primera fase de 3 meses no tuvimos en cuenta el valor del *PCA3* y se biopsió a todos los pacientes con sospecha de CaP por PSA y/o tacto rectal, ratificando los estadísticos que el marcador había ofrecido en la literatura, después ha sido la recomendación del urólogo basándose en los 3 factores y el historial personal de cada paciente lo que finalmente ha hecho que el paciente decida biopsiarse o no. Por otro lado, solo desde julio de 2010, el número de cilindros ha quedado protocolizado a 10 en la primera y 14 o más (según volumen prostático) en la segunda o venideras; previamente el número de biopsias era menor (datos no mostrados). Todo ello puede matizar nuestros resultados, pero hemos querido presentarlos tal y como este marcador se ha introducido en nuestro quehacer diario.

Quedaría investigar el valor del *PCA3* como primer test diagnóstico, dado que su uso y estandarización se ha desarrollado precedido siempre del PSA o en pacientes dentro de un marco de despistaje previo<sup>30</sup> o poblaciones con riesgo de CaP<sup>14</sup>.

## Conclusiones

Nuestros resultados confirman que el uso rutinario del *PCA3 score* tanto como variable continua como categórica, complementario al PSA y al tacto rectal, permite aconsejar a un paciente con sospecha de CaP si biopsiarse o no y rentabilizar las biopsias. Si el objetivo es ahorrar biopsias, creemos que el *PCA3 score* es una buena herramienta dado que los posibles CaP no biopsiados son pocos, probablemente no clínicamente significativos y un seguimiento racional podría detectarlos más adelante sin comprometer la vida del paciente. Probablemente su uso podría evitarse en aquellos pacientes con más de una biopsia y con un %PSA/t < 10%. Se deberán hacer más estudios junto con otros marcadores moleculares para mejorar la rentabilidad diagnóstica de estos nuevos biomarcadores.

## Financiación

Este trabajo ha sido apoyado por las becas PI061619, PI101206 del Instituto Carlos III (Madrid, España), ACOMP/2009/176 de la Generalitat Valenciana y por la Ayuda a la Investigación de Astra Zéneca España.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la asistencia técnica de la *Data Manager* del Servicio de Urología del IVO, Vanesa Pérez y de la asistencia administrativa de Nuria López. Agradecemos al Instituto Carlos III de Madrid su apoyo (PI061619, PI101206) para distintos estudios sobre cáncer de próstata de la que se ha beneficiado este trabajo.

## Bibliografía

1. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320–8.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310–9.
3. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:725–32.
4. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:868–78.
5. 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 < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239–46.
6. Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41:825–33.
7. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*. 1999;59:5975–9.
8. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Assessment of the *PCA3* test for prostate cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Actas Urol Esp*. 2010;34:346–55.
9. Wang R, Chinnaiyan AM, Dunn RL, Wojno KJ, Wei JT. Rational approach to implementation of prostate cancer antigen 3 into clinical care. *Cancer*. 2009;115:3879–86.
10. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. *PCA3* molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*. 2007;69:532–5.
11. 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.
12. Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, Noteboom J, Elliott DJ, Deras IL, et al. A multicenter evaluation of the *PCA3* molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clin Chim Acta*. 2008;389:1–6.
13. 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.
14. Aubin SM, 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;184:1947–52.

15. Ploussard G, Haese A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int.* 2010;106:1143–7.
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. Chun FK, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Prostate cancer gene 3 (PCA3): development and internal validation of a novel biopsy nomogram. *Eur Urol.* 2009;56:659–67.
18. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate.* 2010;70:10–6.
19. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche 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, discussion 9–10.
20. Auprich M, Chun FK, 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;59:96–105.
21. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Colombel M, Rodriguez-Lafrasse C, Decaussin-Petrucci M, Ruffion A. Urinary PCA3 Score Predicts Prostate Cancer Multifocality. *J Urol.* 2011;185:1234–9.
22. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol.* 2011;59:422–9.
23. Nyberg M, Ulmert D, Lindgren A, Lindstrom U, Abrahamsson PA, Bjartell A. PCA3 as a diagnostic marker for prostate cancer: a validation study on a Swedish patient population. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44:378–83.
24. Schilling D, Hennenlotter J, Munz M, Bokeler U, Sievert KD, Stenzl A. Interpretation of the prostate cancer gene 3 in reference to the individual clinical background: implications for daily practice. *Urol Int.* 2010;85:159–65.
25. Perdona S, Cavadas V, Di Lorenzo G, Damiano R, Chiappetta G, Del Prete P, et al. Prostate Cancer Detection in the “Grey Area” of Prostate-Specific Antigen Below 10 ng/ml: Head-to-Head Comparison of the Updated PCPT Calculator and Chun’s Nomogram, Two Risk Estimators Incorporating Prostate Cancer Antigen 3. *Eur Urol.* 2011;59:81–7.
26. 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.
27. Rigau M, Morote J, Mir MC, Ballesteros C, Ortega I, Sánchez A, et al. PSGR and PCA3 as biomarkers for the detection of prostate cancer in urine. *Prostate.* 2010;70:1760–7.
28. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5103–8.
29. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Calatrava A, García-Casado Z, Rubio L, Bonillo MA, et al. Clinical implications of TMPRSS2-ERG gene fusion expression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2010;183:2054–61.
30. Roobol MJ, Schroder FH, van Leeuwen P, Wolters T, van den Bergh RC, van Leenders GJ, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol.* 2010;58:475–81.