

Desarrollo de PCA3 en orina una prueba de bajo costo y experiencia inicial para la detección de cáncer de próstata en pacientes mexicanos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González

Saavedra-Briones Dorian V,¹ Rodríguez-Dorantes Mauricio,² Morales-Montor Jorge G,¹ Miranda-Ortiz Haydee,² Salido-Guadarrama Ivan,² Merayo-Chalico Claudio E,¹ Hernández-Castellanos Víctor A,¹ Sánchez-Turati Gustavo J,¹ Ahumada-Tamayo Samuel,¹ Fernández-Noyola Gerardo,¹ Martínez José A,¹ García-Edgar Víctor N,³ Cantellano-Orozco Mauricio,¹ Pacheco-Gahbler Carlos,¹ Calderón-Ferro Francisco¹



■ RESUMEN

Introducción: El antígeno prostático sérico (APEs) carece de especificidad. El gen PCA3 es altamente específico para el cáncer de próstata (CaP) y es detectable en orina, posterior a masaje prostático. El ensayo para la prueba de PCA3 está basado en la amplificación de secuencias de ácidos nucléicos para la detección del ácido ribonucléico mensajero (ARNm) del gen PCA3, la cual es una promesa como apoyo en el diagnóstico del CaP, identificando a pacientes con una alta probabilidad de una biopsia positiva.

Objetivo: Establecer la potencial utilidad clínica de la prueba de PCA3 en orina, desarrollada en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) para predecir el resultado de la biopsia prostática en la detección de CaP en pacientes mexicanos.

■ ABSTRACT

Introduction: Serum prostate specific antigen lacks specificity. The prostate cancer gene 3 is highly prostate cancer specific and is detectable in urine after prostate massage. The prostate cancer gene 3 assay is based on the amplification of nucleic acid sequences for detecting prostate cancer gene 3 messenger RNA. It holds promise as an aid to prostate cancer diagnosis, identifying patients with a high probability of positive biopsy.

Objective: To establish the potential clinical usefulness of the prostate cancer gene 3 test in urine developed at the National Institute of Genomic Medicine (Instituto Nacional de Medicina Genómica) (INMEGEN) in predicting prostate biopsy result in Mexican prostate cancer patients.

¹División de Urología

²División de Investigación

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, México D. F.

³Instituto Nacional de Medicina Genómica, México D.F.

Correspondencia: Dr. Dorian V Saavedra Briones. Calzada de Tlalpan 4800. Colonia Sección XVI; 14000. Delegación Tlalpan. Teléfono: 4000 3044. Correo electrónico: valfre2000@yahoo.com.mx

Métodos: Es un estudio experimental, longitudinal, que incluye a pacientes programados a biopsia prostática con APE sérico mayor a 4 ng/dL y/o tacto rectal sospechoso entre abril de 2008 a agosto de 2009. Posterior al masaje prostático, se colectaron 30 mL de orina de 78 pacientes. Se realizó la extracción de ARN total (ARNt) y usando la retrotranscripción reversa para la obtención de Ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc). Los experimentos de PCR en tiempo real utilizando el ADNc para la amplificación de los genes PCA3 y APE. Con los datos de número de ciclos (C_t) obtenidos como resultados se procedió a hacer el análisis y la construcción de las curvas ROC para establecer las condiciones de especificidad y sensibilidad de la prueba. La habilidad del score de PCA3 para predecir el resultado de la biopsia fue evaluada y comparada con el antígeno prostático específico total (APEt) sérico, APE en zona gris, porcentaje de la fracción libre del antígeno prostático específico (%fAPE) y APE mayor a 10 ng/mL.

Resultados: Se presentan los resultados iniciales de 78 hombres incluidos, con un valor de APE sérico mayor a 4 ng/dL y/o tactos rectales sospechosos sometidos a biopsia prostática entre abril de 2008 y agosto de 2009. El rendimiento del ARN fue adecuado para el análisis de las muestras de orina en 70 de 78 pacientes. La biopsia reveló cáncer de próstata en 18 (25%) de los 70 pacientes. De estos 18, 16 amplificaron para PCA3. La curva ROC mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.72 para el PCA3, en contraste con el AUC del APE sérico, que fue de 0.69. Usando el score PCA3 de corte en 31, la sensibilidad de la prueba fue 83% y de especificidad de 44%. El valor predictivo positivo para la biopsia fue de 39% y el valor predictivo negativo de 93%. La especificidad del APE sérico en este mismo grupo de pacientes fue de 33%.

Conclusiones: El score del PCA3 fue superior a la determinación del APE sérico para predecir el resultado de la biopsia en pacientes con sospecha de CaP. La alta especificidad indica que el PCA3 podría tener un papel importante en el diagnóstico, prometiendo ser una herramienta para el análisis molecular de la orina y para la reducción del número de biopsias de innecesarias. Hasta éste momento, no existe alguna publicación latinoamericana con el uso de PCA3 en orina, como apoyo en la detección de cáncer de próstata. Con el desarrollo de esta prueba, de bajo costo y en corto tiempo, será necesario llevarla a cabo en un mayor número pacientes, además de un mayor tiempo de seguimiento, para considerar su potencial utilidad y aplicación como marcador tumoral.

Palabras clave: Cáncer de próstata, ARNm PCA3, APE, %fAPE, México.

Methods: A longitudinal, experimental study was carried out from April 2008 to August 2009 on patients programmed for prostate biopsy with serum prostate specific antigen above 4 ng/dL and/or suspicious digital rectal examination. After prostate massage 30 mL of urine from each of the 78 patients was collected. Total RNA extraction was carried out and complementary DNA was obtained using reverse transcriptase. Real-time polymerase chain reaction experiments used complementary DNA to amplify prostate cancer gene 3 and prostate specific antigen. With the resulting data on number of cycles, analysis was made and receiver operating characteristic curves were constructed to establish test specificity and sensitivity. The ability of prostate cancer gene 3 score to predict biopsy result was evaluated and compared with serum total prostate specific antigen, grey area prostate specific antigen, percentage of free prostate specific antigen and prostate specific antigen above 10 ng/mL.

Results: Initial results were reported on 78 men included in the study with a serum prostate specific antigen value above 4 ng/dL and/or suspicious digital rectal examination who underwent prostate biopsy within the time frame of April 2008 to August 2009. The RNA used was adequate for analyzing urine samples in 70 of the 78 patients. Biopsy revealed prostate cancer in 18 of the 70 patients (25%) and 16 of those 18 patients amplified for prostate cancer gene 3. Receiver operating characteristic curve showed an area under curve of 0.72 for prostate cancer gene 3. In contrast area under curve for serum prostate specific antigen was 0.69. Using a prostate cancer gene 3 cut-off score of 31, test sensitivity was 83% and specificity was 44%. Biopsy positive predictive value was 39% and negative predictive value was 93%. Serum prostate specific antigen specificity in this same group of patients was 33%.

Conclusions: Prostate cancer gene 3 score was superior to serum prostate specific antigen determination for predicting biopsy result in patients suspected of prostate cancer. Its high specificity indicates that prostate cancer gene 3 could play an important role in prostate cancer diagnosis and promises to be a useful tool for the molecular analysis of urine and the reduction of unnecessary biopsies. At the present time there is no information in the Latin American literature on the use of prostate cancer gene 3 in urine as an aid in prostate cancer detection. With the development of this low-cost and rapid test, studies on larger numbers of patients and for longer follow-up periods should be carried out in order to evaluate its potential usefulness and application as a tumor marker.

Key words: Prostate cancer, biopsy, detection, prostate cancer gene 3 messenger RNA, prostate specific antigen messenger RNA, total prostate specific antigen, grey zone, percent-free prostate specific antigen, Mexico.

■ INTRODUCCIÓN

La detección de cáncer de próstata en Estados Unidos ha aumentado en las últimas dos décadas debido a que anualmente se realizan aproximadamente un millón de biopsias. A pesar de esto, durante 2007 se registraron 28 000 muertes por esta enfermedad.¹ En México es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, con una tasa de 17.9 por 100 000 habitantes.² Sabemos que la especificidad del antígeno prostático específico total (APEt) y el tacto rectal (TR) va de 24% a 37%; más de 75% de los hombres con valores de APEt en el rango de 2.5 ng/mL a 10 ng/mL o con TR sospechoso, tienen una primera biopsia negativa,^{3,4} por lo que el valor predictivo positivo de la biopsia es muy bajo. De persistir la sospecha de CaP, se recomienda una biopsia de repetición.⁵ Sin embargo, esta nueva muestra resultará nuevamente negativa a cáncer en aproximadamente 80%, aunado al costo, la ansiedad, malestar del procedimiento y las complicaciones asociadas a la misma.⁶ Considerando el uso del APEt y sus derivaciones, la correlación del APEt con el volumen de la próstata, el tiempo de duplicación, la densidad del APE y sofisticados modelos estadísticos mejoran la especificidad, pero aún así no resuelven este problema. El valor predictivo positivo del APE en "zona gris" (2.5 ng/dL a 10 ng/dL) es menor a 25%.^{7,8} La fracción libre del APE (%fAPE) sólo ha proporcionado incremento de 20% en la especificidad.³ Los hombres con niveles séricos elevados de APE y los resultados de la biopsia de próstata negativa presentan un dilema ante la carencia de un estudio diagnóstico exacto.

Por la necesidad de pruebas para aumentar la probabilidad de la detección de CaP y reducir el número de biopsias de repetición innecesarias se han estudiado numerosos marcadores tumorales.

Bussemaker en 1999, fue el primero en describir el gen del cáncer de próstata 3, llamado inicialmente DD3 y actualmente PCA3, el cual es uno de los genes más específicos. Su transcripción es un ARNm no codificante localizado en el cromosoma 9 (9q21.22) es sobreexpresado de 60 a 100 veces más en el CaP, comparado con el tejido prostático benigno.⁹ Demostrando que las pruebas moleculares para la expresión de este gen tienen una mayor especificidad para la detección de cáncer comparándolas con el APE.¹⁰ Al examen histopatológico, la determinación de PCA3 puede separar tejidos benignos de las células malignas de la próstata con una precisión cercana a 100%.¹¹ La posibilidad de realizar la prueba para el PCA3 en orina como marcador tumoral para CaP fue sugerida por Kok en 2002.¹² En 2003, Hessel reportó que el PCA3 es sobreexpresado en 95% de las células examinadas y demostró la potencial utilidad clínica para PCA3 en orina, generando un score con un punto de corte de 35.¹⁰ Se menciona que este gen ha sido superior al APE logrando a una especificidad de

72% y una sensibilidad de 58%. Hasta la fecha, diversos estudios señalan una alta especificidad y sensibilidad a diferentes cortes del score de PCA3, observando que el incremento en éste aumenta la probabilidad de una biopsia de positiva, determinando al PCA3 en orina, como una posible prueba que pueda mejorar la exactitud en la detección del CaP, especialmente en la zona gris del APE.^{10,12-14}

Existen algunas pruebas en el mercado las cuales son costosas y por el momento sin disponibilidad en México (uPM3, APTIMA PCA3, PROGENSA PCA3). El empleo de estas pruebas han sido limitadas principalmente para el análisis de la utilidad clínica del PCA3 en la predicción y detección del CaP en biopsias de repetición.⁷⁻¹³

■ OBJETIVOS

Establecer la utilidad clínica de la prueba PCA3 en orina para la detección de CaP en la biopsia de pacientes mexicanos.

Evaluando el prototipo desarrollado en el INMEGEN, unidad de alta tecnología, siendo una prueba de bajo costo, capaz de detectar concentraciones mínimas de ARNm, con posibilidades de amplificación y cuantificación del ARNm PCA 3 y ARNm APE en orina obtenida posterior a masaje prostático.

Analizar los resultados inicialmente obtenidos de los 78 pacientes que se han incluido hasta agosto 2009.

Validar la prueba y su rendimiento como apoyo en la detección del CaP en pacientes mexicanos sometidos a biopsias prostáticas. Por último, debe distinguirle por ser de un enfoque sólido, reproducible y que pueda ser implementada en un laboratorio clínico.

■ MÉTODOS

Es un estudio prospectivo y experimental, realizado entre abril de 2008 y agosto de 2010. Se consideró este periodo de tiempo para que el tamaño de la muestra fuera estadísticamente significativo, con base en la cantidad de biopsias prostáticas calculadas en nuestro servicio. Hasta el momento, se han incluido 78 pacientes con un APE sérico elevado (mayor a 4 ng/mL) y/o tacto rectal anormal, programados a biopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido (BxTRUS), sin importar primera serie o de repetición, estipulando a estos como los criterios de inclusión. El protocolo obtuvo la aprobación del Comité Institucional de Ética y el consentimiento informado para participación de cada paciente. Los criterios de exclusión fueron la presencia de urolitiasis, infección urinaria, obstrucción del tracto urinario inferior, catéter transuretral permanente e imposibilidad de lograr una emisión espontánea de orina.

Se recolectaron los primeros 20 a 30 mL de orina posterior al masaje prostático como lo describe Groskopf,¹⁴ previo a la realización de la BxTRUS. Las biopsias fueron realizadas por urólogos con un equipo de ultrasonido ALOKA Pro Sound SSD-400 plus tomando 12 cilindros en cada paciente y analizadas por el servicio de patología de la institución.

Las muestras se depositaron en tubos que contenían 20 mL de una solución estabilizadora de ácidos nucleicos; los tubos se centrifugaron a 3000 rpm, desecharon el sobrenadante, el botón celular se lavó dos veces con solución amortiguadora de fosfatos (PBS). Una vez obtenido el botón celular, se inició la extracción de ARN total por medio del *RNA easymini kit* (Qiagen). Para verificar la cantidad y la calidad del ARN, se utilizó un chip y el bioanalizador 2100 (Agilent). Se realizó la retrotranscripción reversa para la obtención de ADNC's. Se utilizaron 2 μ L de ADNC para la amplificación de los genes PCA3 y PSA (APE) utilizando sondas Taqman (Applied Biosystems). El score de PCA3 fue calculado con la expresión relativa de ARNm PCA3/ARNm APE usando un algoritmo específico para la prueba. El rendimiento del PCA3 fue evaluado en términos de sensibilidad y especificidad al comparar los resultados de este con los resultados de la biopsia. La habilidad del score de PCA3 para predecir el resultado de la biopsia fue evaluada y comparada con el APE total sérico, APE en zona gris, %flAPE.

■ RESULTADOS

Se informan los resultados iniciales del periodo comprendido entre abril de 2008 y agosto de 2009. De 78 pacientes programados a BxTRUS con APE sérico mayor a 4 ng/mL y/o tacto rectal anormal. Se excluyeron ocho pacientes en los que el rendimiento de ARNm obtenido en la orina no fue el adecuado al no amplificar para PCA3, encontrando en todos, el antecedente de RTUP; que consideramos como factor que impide una celularidad adecuada en las muestras de orina. De los 70 pacientes incluidos en el estudio el promedio de edad es de 65 años (rango 48 a 87 años), el APEt promedio de 48 ng/mL (rango: 0.9 ng/mL a 1160 ng/mL). Se procedió a una primera serie de biopsias de 57 pacientes; once a biopsias de repetición, y dos a una tercera serie. De los 70 pacientes, 18 (25%) resultaron con biopsias positivas para cáncer, dos con PCA3 indeterminados o negativos. Sólo dos pacientes fueron positivos en biopsias de repetición. El grado de Gleason 3+3 se identificó en ocho pacientes (45%), 4+3 en uno (5.5%), 4+4 en seis (33%), 5+4 en uno (5.5%), 5+5 en dos (11%). El grado de Gleason no se correlacionó con el score de PCA3. Para evaluar la capacidad de la prueba para predecir el resultado de la biopsia, se llevó a cabo el análisis de la curva ROC usando el resultado de la biopsia como método de referencia.

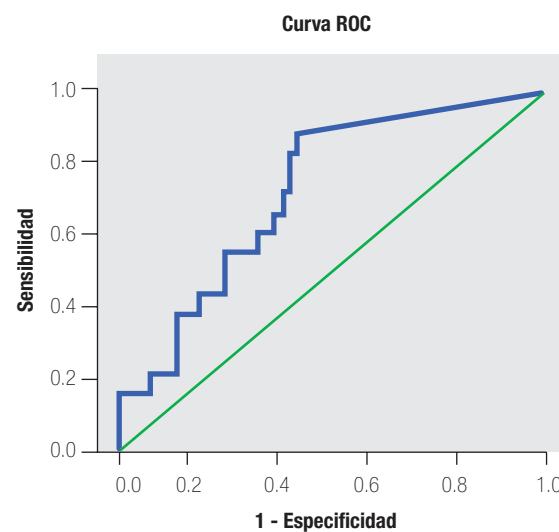


Imagen 1. Análisis curva ROC usando el score de PCA3 como indicador diagnóstico y biopsia prostática como método de referencia.

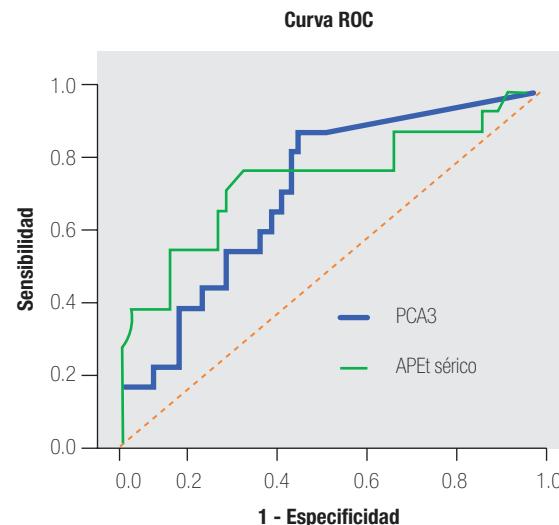


Imagen 2. Análisis curva ROC usando score de PCA3 y APE sérico como indicadores diagnósticos y la biopsia como método de referencia.

La AUC en la curva ROC para PCA3 fue 0.72. (IC 95% 0.59 a 0.85) con valor de $p = 0.005$ (**Imagen 1**). El APE total sérico mostró una AUC de 0.69 (IC 95% 0.52 a 0.86) (**Imagen 2**), indicando consecuentemente que el nivel de APE sérico tiene un valor menor para el diagnóstico en esta población. La curva ROC fue usada para determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba para el PCA3 con diferentes puntos de corte. Usando como

Tabla 1.Sensibilidad y especificidad para la prueba PCA3.

PCA3 Corte	Sen (%)	Esp (%)	APEt sérico	Sen (%)	Esp (%)
15	88	48	5	88	80
31	88	46	10	66	23
32	88	42	15	50	11
33	77	40	20	38	7
34	66	38	30	33	1

corte 31 (**Tabla 1**), la prueba mostró una sensibilidad de 83% y especificidad de 44%. El valor predictivo positivo para PCA3 es de 39%, el valor predictivo negativo es de 93%. (**Tabla 2**), con un *Odds ratio* de 9.3 (**Tabla 3**). El APEt sérico mostró una sensibilidad de 33%, especificidad de 26%, valor predictivo positivo de 13% y un valor predictivo negativo de 53% (**Tabla 3**).

De los 18 pacientes con biopsias positivas, seis (33%) se encontraron con APE en zona gris. El promedio de edad fue de 66 años (rango 51 a 81), el APE promedio fue 7.08 ng/mL (rango 5 ng/mL a 9.8 ng/mL), la %fIAPE promedio fue 13% (rango 7% a 21%). En los seis pacientes, mencionados con el APE en zona gris con biopsia positiva, el PCA3 amplificó y con un punto de corte de 32 mostró sensibilidad de 100% y especificidad de 47% con una AUC 0.72 (IC 95% 0.57-0.88) $p = 0.075$.

En la **Tabla 4** y las **Imágenes 3, 4 y 5**, se muestra la comparación de la sensibilidad y especificidad del PCA3 con el APE en zona gris y la fracción libre a diferentes puntos de corte. En la **Tabla 5** se muestran algunos estudios comparativos relacionados a la determinación del PCA3 y sus resultados en curvas ROC.

■ DISCUSIÓN

Bussemaker en 1999, comparó la expresión del gen PCA3 en tejidos prostáticos con y sin neoplasia.⁹ En 2002, De Kok desarrolló un método para cuantificar este gen y encontró que la expresión es muy baja en tejido sano, en comparación con el maligno.¹² En 2003, Hessel sugirió la utilidad clínica de este marcador en muestras de orina.¹⁰ En nuestro trabajo, la sobreexpresión del gen PCA3 en orina fue detectable, obteniendo un rendimiento de ARNm adecuado para la amplificación. Se logró desarrollar un método para la cuantificación absoluta del número de copias del ARNm del gen PCA3; en algunos pacientes la cantidad de ciclos en la amplificación nos proporcionaron resultados diferentes a las pruebas estandarizadas (APTIMA). Al no obtener la amplificación dentro de los rangos esperados para el experimento PCR

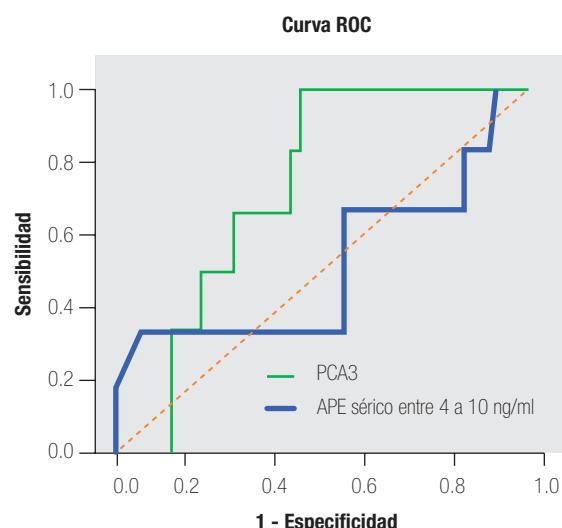


Imagen 3. Análisis curva ROC usando el score PCA3 y APE en zona gris como indicador diagnóstico y la biopsia prostática como método de referencia.

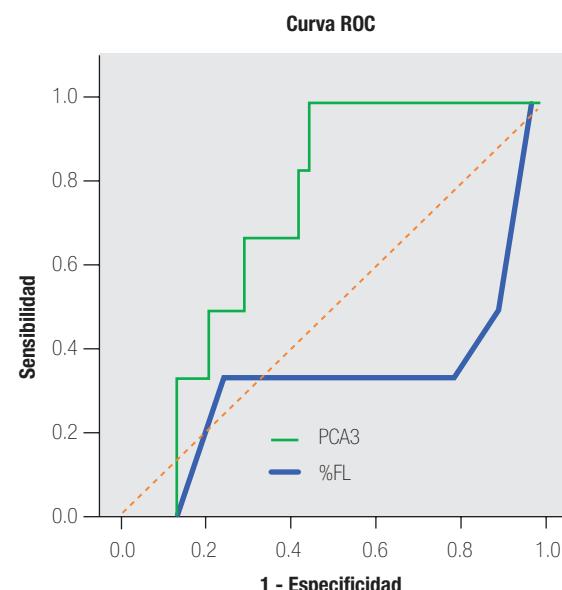


Imagen 4. Análisis de curva ROC, usando el score PCA3 o % FL del APE en zona gris como indicador diagnóstico y la biopsia prostática como método de referencia.

en tiempo real con el equipo ABI 7900HT, nos sugiere que en las muestras de orina la cantidad de células obtenidas no es la adecuada. El antecedente de RTUP podría ser un factor a estudiar como causante de muestras con baja o nula celularidad. Cabe mencionar

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad para la prueba PCA3 y APE total sérico.

	Valor	Inferior IC 95%	Superior		Valor	Inferior IC 95%	Superior
Sensibilidad (%)	88.89	71.59	100.00	Sensibilidad (%)	33.33	8.78	57.89
Especificidad (%)	51.92	37.38	66.46	Especificidad (%)	26.92	13.91	39.94
Valor predictivo + (%)	39.02	22.87	55.18	Valor predictivo + (%)	13.64	2.36	24.91
Valor predictivo - (%)	93.10	82.16	100.00	Valor predictivo - (%)	53.85	32.76	74.93

que de los ocho pacientes excluidos, cinco tuvieron biopsias positivas y tres negativas; en todos, el PCA3 no fue detectable, cinco de ellos cuentan con dos eventos de resección prostática en diferentes períodos de tiempo, el último al menos de un año y tres con RTUP sólo en una ocasión; el común denominador es que correspondieron histopatológicamente a tejido benigno. Ante la elevación del APE sérico estos mismos pacientes se llevaron a re-biopsias. De los cinco positivos a CaP, cuatro fueron sometidos a prostatectomía radical y uno se encuentra en manejo con bloqueo androgénico máximo. De tal forma que los cambios histológicos ocasionados por la RTUP en la uretra prostática son motivo actualmente de estudio para descartar o confirmar la consecuente ausencia de exfoliación celular que condicione una baja o nula celularidad en la muestra de orina y con ello la falta en rendimiento del material genético. Sin embargo, no olvidar que, al no detectarse ni amplificarse el ARNm PCA3, la posibilidad de tener células de adenocarcinoma es remota, aproximadamente menos 10%.⁹⁻¹⁵ Extrañamente, sólo dos pacientes con biopsia positiva sin antecedentes de manipulación uretral o resección prostática no amplificaron para PCA3; estamos aún analizando esta situación, para ajustar posibles fallas o variables en la metodología de la En los pacientes con una biopsia positiva, el análisis de la curva ROC para PCA3 como indicador diagnóstico usando la biopsia como método de referencia, mostró una AUC de 0.72 (IC 0.59 – 0.85). Tomando como punto de corte 31 encontramos una sensibilidad de 88% y especificidad de 44% para detección de CaP en comparación con el APE, que mostró una baja sensibilidad de 33%. Groskopf encontró un AUC de 0.746; sensibilidad de 69% y especificidad del 79%; y con una especificidad para el APE sérico de 28%.¹³ En la **Tabla 5** se muestran los resultados de diversos estudios realizados para la prueba PCA3, logrando en nuestro estudio valores similares a los descritos previamente.

En los pacientes con PCA3 negativo o indeterminado con biopsia negativa ($n = 28$, 54%); el reporte histopatológico en la mayoría correspondió a inflamación crónica, atrofia simple o parcial. Bassett¹⁶ informó que

Tabla 3. Estimación del riesgo.

	IC 95%		
	Valor	inferior	superior
Odds ratio	9.33	1.94	44.76

la inflamación crónica en la biopsia no aumenta riesgo de cáncer en una muestra posterior; la misma observación la señalan otros autores.¹⁷⁻¹⁹ Se ha estudiado la atrofia glandular y el desarrollo de CaP sin que se encuentre aún resuelta esta asociación.²⁰ Recientemente se publicó un estudio para la predicción del resultado de la biopsia por medio de nomogramas, incorporando la prueba de PCA3 en orina. El análisis univariado y multivariado determinó al PCA3 como factor predictor independiente para riesgo de CaP con significancia estadística ($p < 0.001$) superando a los otros factores analizados (17). De tal manera que el seguimiento en los pacientes con PCA3 negativo y biopsia negativa la posibilidad o necesidad de una biopsia subsecuente podría ser nula. Por consecuencia en los pacientes PCA3 positivo con biopsia negativa es muy importante el seguimiento estrecho y a largo plazo, considerando a este grupo de alto riesgo para CaP con la necesidad de una biopsia de repetición. Una vez obtenidos estos resultados podremos evaluar y establecer la utilidad real de la prueba PCA3 desarrollada en el INMENGEN.

Por el momento, consideramos que el prototipo de prueba para INMENGEN PCA3 es adecuado con la capacidad para amplificar y cuantificar el ARNm PCA3 en muestra de orina en pacientes sometidos a biopsia prostática. Es indispensable un mayor número de pacientes para validar absolutamente esta prueba y con un seguimiento a largo tiempo en aquellos pacientes que amplificaron para PCA3 con biopsias negativas. Hasta este momento los resultados en el desarrollo del PCA3 demuestran ser una prueba viable y que pueda ser considerada como apoyo en la detección de CaP en pacientes mexicanos.²¹

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad para la prueba PCA3.

PCA3 Corte	Sen (%)	Esp (%)	APE 4 y 10 ng/mL	Sen (%)	Esp (%)	FL	Sen (%)	Esp (%)
15	100	50	5	83	84	8	83	94
32	100	47	5.5	66	73	10	50	89
33	83	42	6.5	33	55	13	33	71
34	66	39	8.5	33	21	17	33	36
35	66	31	9.5	33	5	20	16	18

Tabla 5. Estudios de PCA3.

Autores	Año	PCA test	Nº de pacientes	AUC ROC
Hessels	2003	Flourescence-based RT-PCR	108	0.72 (0.58-0.85)
Tinzl	2004	uPM3	201	0.87 (0.81-0.92)
Fradet	2004	uPM3	443	0.86 (0.82-0.89)
Groskopf	2006	APTIMA	143	0.75 (0.57-0.92)
Marks	2007	APTIMA	226	0.68 (0.60-0.76)
Van Gils	2007	Flourescence-based	534	0.66 (0.61-0.71)
Haese	2008	PROGENSA	463	0.65
Saavedra	2009	INMEGEN PCA3	70	0.72 (0.59-0.85)

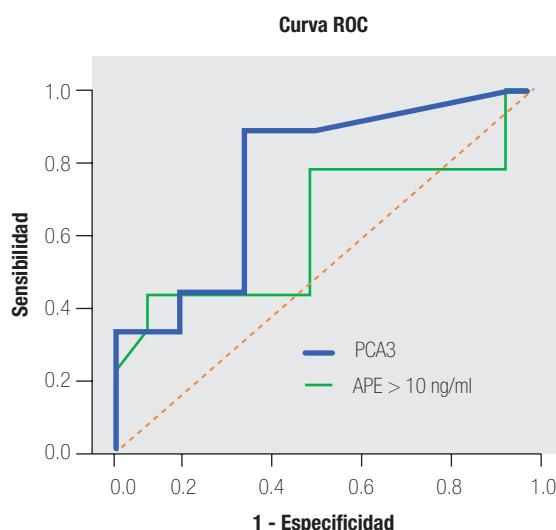


Imagen 5. Análisis de curva ROC usando PCA3 y APE mayor de 10 ng/mL como indicador diagnóstico y la biopsia prostática como método de referencia.

■ CONCLUSIONES

La tendencia del estudio nos muestra que la sobreexpresión del gen PCA3 en orina es detectable. La prueba para ARNm PCA3 mostró buenos resultados clínicos y una especificidad muy superior a la del APE. Hasta este momento no existe literatura latinoamericana con uso de PCA3 en orina como ayuda en la detección de cáncer de próstata. Con el desarrollo de esta prueba en orina de bajo costo, el ensayo PCA3 combina un procesamiento de la muestra sencillo, con pruebas precisas e instrumentos actuales con obtención de resultados en corto tiempo, que podrían añadir especificidad a los algoritmos actuales para el diagnóstico del CaP. Es necesario aumentar el número pacientes sometidos a la prueba con seguimiento a largo plazo para considerar su utilidad y aplicación como marcador tumoral en la población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96

2. Registro histopatológico de las neoplasias malignas en México 2002. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/divent/RHNM.htm>
3. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
4. Haese A, De la Taille A, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-8.
5. Heidenreich A, Aus G, Bolla M. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
6. 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.
7. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine: a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46:182-6.
8. Wright L, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol* 2007;9:207-13.
9. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-9.
10. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
11. Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3(PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology* 2003;62(Suppl 1):34-43.
12. De Kok JB, et al. *DD3PCA3*, a Very Sensitive and Specific Marker to Detect Prostate Tumors. *Cancer Res* 2002;62:2695-2698.
13. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, 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.
14. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-5.
15. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008;10:44-69.
16. Bassett WW, Bettendorf DM, Lewis JM. Chronic periglandular inflammation on prostate needle biopsy does not increase the likelihood of cancer on subsequent biopsy. *Urology* 2009;73:845-9.
17. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;64:311-5.
18. Chun F, De la Taille A, et al. *Prostate Cancer Gene 3 (PCA3): Development and Internal Validation of a Novel Biopsy Nomogram*. *Eur Urol* 2009;56:659-67.
19. van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, 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.
20. Tomas D et al. Different types of atrophy in the prostate with and without adenocarcinoma. *Eur Urol* 2007;51:98-103.
21. Floriano-Sánchez E, et al. Expresión del gen DD3PCA3 en cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. Estudio en el Hospital Central Militar de México. *Rev Mex Urol* 2007;67:93-101.