

# EFICIENCIA DE LA PRUEBA DE PCA3 EN ORINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ADC DE PRÓSTATA.

Hospital Clínico Universitario De Caracas.

Leonardo J. Padrón O.; Freddys E. Pinto O.; Hugo A. Dávila B

## RESUMEN

### PALABRAS CLAVE

- Eficiencia de prueba
- Detección de PCA3
- Cáncer de próstata.

**OBJETIVO:** Verificar la eficiencia de la detección del gen PCA3 en orina para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes atendidos en el servicio de urología del Hospital de Clínicas Caracas en el período comprendido entre enero 2013 y junio 2014. **MÉTODO:** Descriptivo, prospectivo de corte longitudinal. La muestra estuvo integrada por 37 pacientes a quienes se les tomó muestra de orina para realizar la prueba de PCA3. Los datos fueron organizados y tabulados generando tablas de frecuencia e histogramas de barras. **RESULTADOS:** El 70,27% de los 37 pacientes atendidos tienen entre 61 a 71 años de edad. Se obtuvieron 40,9% resultados de ADC de próstata, para la prueba en orina del PCA3 la sensibilidad fue 85%, la especificidad de 80%, el Valor Predictivo Positivo (VPP): es de 75% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) es de 66%. **CONCLUSIÓN:** La prueba PCA3 es eficiente en el diagnóstico del cáncer de próstata, teniendo esta una alta sensibilidad y especificidad. Recomendación: Facilitar a otros centros hospitalarios las herramientas y formación para continuar desarrollando investigaciones acerca de la prueba PCA3 como una prueba no invasiva en la detección del cáncer de próstata.

## ABSTRACT

### KEYWORDS

- Efficiency Test
- Detection of PCA3
- Prostate cancer

**OBJECTIVE:** To verify the efficiency of detection of the PCA3 gene in urine for the diagnosis of prostate cancer patients seen at the urology department of the Hospital de Clínicas Caracas in the period from January 2013 to June 2014. **METHODS:** Descriptive and prospective study. The sample consists of 37 patients who were taking urine sample to test for PCA3 in the first 20-30 ml of urine. For this study the techniques of descriptive statistics were used. The data were organized and tabulated generating frequency tables and bar charts. **RESULTS:** Of the 37 patients treated, the 70.27% are between 61-71 years old. 3540,9% were obtained results ADC prostate, for the PCA3 urine test sensitivity was 85%, specificity 80%, positive predictive value (PPV) is 75% and negative predictive value (NPV) is 66%. **CONCLUSION:** The PCA3 test is efficient in the prostate biopsy, having this high sensitivity and specificity. Recommendation: Provide other hospitals the tools and training to continue to develop research on the PCA3 test as a noninvasive screening test for prostate cancer.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en los varones y representa más del 20% de todas las neoplasias en este sexo; se estima que el 30% de los hombres con edades superiores a los 50 años tienen elevada probabilidad de tener un cáncer de la próstata, sin embargo, la mayoría de estos casos son tumores clínicamente ocultos. El riesgo de un varón de desarrollar cáncer de próstata sintomático a lo largo de toda su vida es de 3% (1).

La detección del cáncer de próstata en las últimas décadas ha aumentado, producto de la introducción de la realización sistemática del antígeno prostático específico (APE), a nivel global el cáncer de próstata es la tercera neoplasia más frecuente en el hombre. En Venezuela, aunque no existen estadísticas actualizadas, se estima que está dentro de las primeras 3 neoplasias más frecuentes en hombres mayores de 60 años (1-3).

La especificidad del antígeno prostático específico total (APET) y el tacto rectal (TR) va de 25% 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, por lo que el valor predictivo positivo de estos es muy bajo, si la sospecha de cáncer persiste se recomienda repetir la biopsia y aumentar el número de fragmentos tomados, 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; si al valor de APET y TR se le agrega la fracción libre del APE como criterio de biopsia sólo proporciona un incremento de 20% en la especificidad (4-6).

En búsqueda de nuevas pruebas que aumenten la probabilidad de la detección del cáncer de próstata para disminuir la realización de biopsias innecesarias, Bussemaker en el año 1999, describe por primera vez el gen DD3 hoy llamado PCA3 (gen del cáncer de próstata), el cual es uno de los genes más específicos. Su transcripción es un ARNm no codificante localizado en el cromosoma 9 (9q21.22), este es sobre expresado de 60 a 100 veces más en el cáncer de próstata, comparado con el tejido prostático normal; basado en ello, se han reportado varias series demostrando que las pruebas moleculares tienen mayor especificidad al compararlas con el APE (7,9).

Raja en 2006 describe que fue Kok en el 2002 el primero en sugerir la detección de PCA3 en orina como marcador tumoral en el cáncer de próstata. Kok llegó a la conclusión que la expresión del gen DD3 (PCA3) es un marcador muy sensible y específico para la detección de células tumorales de próstata en un alto fondo de células normales (próstata). En consecuencia, las mediciones DD3 se pueden utilizar para la aplicación clínica en biopsias prostáticas con aguja o fluidos corporales tales como sangre, semen, orina, o fluido posterior al masaje prostático (9,10).

Hessels, en el 2003 tomó 35 como punto de corte de la prueba. Demuestra la efectividad clínica de ésta, reportando una especificidad de 72% y una sensibilidad de 58%, otras series han sido reportadas tomando como puntuación otros

valores y todas conducen que a mayor puntuación mayor es la probabilidad de tener una biopsia positiva para cáncer de próstata (11).

Hasta este momento, nunca se ha detectado expresión del PCA3 en otro tejido. La realización del análisis del PCA3 mediante técnicas de biología molecular en muestras de orina, ha mostrado elevados niveles de especificidad para el cáncer de la próstata (8).

Con base en lo anteriormente expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la eficiencia de la detección del gen PCA3 en orina para el diagnóstico de cáncer de próstata en una población de pacientes atendidos en una consulta especializada de urología en el Hospital de Clínicas Caracas, aplicando las pruebas de validación diagnósticas.

## MÉTODOS

### *Tipo de Estudio*

El tipo de investigación del presente trabajo es descriptivo y de corte longitudinal.

### *Población y muestra*

La población objeto de estudio estuvo conformada por los pacientes atendidos en una consulta de urología del Hospital de Clínicas Caracas, con sospecha de cáncer de próstata, atendidos desde enero 2013 a junio 2014. La muestra la conforman treinta y siete (37) pacientes, los cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Sospecha clínica o por exámenes de laboratorio de cáncer de próstata.
- Disposición a formar parte del estudio.
- Disponibilidad económica para costear el estudio.

Criterios utilizados para indicación de biopsia de próstata:

1. Tacto Rectal patológico (aumento de consistencia, nódulos)
2. PSAT mayor 10ng/dl.
3. Relación PSAL/PSAT igual o menor a 18 %
4. Aumento de PSAT mayor de 0,75 ng/dl en un año.

### Descripción del Procedimiento

Para la toma de muestra de orina para realizar la prueba de PCA3 se recogieron los primeros 20-30 ml de orina tras la realización de un masaje prostático (tres compresiones a cada lóbulo de la próstata), se separaron 2 ml de la orina emitida y se colocó en un tubo que contenía inhibidores de ribonucleasas y posteriormente se remitió la muestra al laboratorio especializado (GeneCell International) para la determinación de la prueba.

Se consideró con criterio de biopsia todo resultado igual o superior a 35. El rendimiento del PCA3 fue evaluado en términos de sensibilidad y especificidad al comparar los resultados de este con los resultados de la biopsia.

Se diseñó un instrumento de registro de información primaria que, en el contexto del presente estudio, es el Instrumento para la Recolección de Datos.

Se utilizó para la toma de la biopsia prostática un ecógrafo Digital de Alta Resolución y Alta Definición, WED 9608, y transductor Intracavitario de 9-5 MHz bajo anestesia general, con agujas N° 18 y la pistola para biopsia marca Magnum, los fragmentos obtenidos fueron procesados en el instituto de anatomía patológica del Hospital de Clínicas Caracas y las muestras de orina fueron procesadas por el laboratorio GeneCell International, todos los gastos fueron asumidos por los pacientes.

Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS VERSION 22.0

## RESULTADOS

Se evaluaron 37 pacientes atendidos entre enero 2013 y junio 2014, a quienes se les practicó biopsia de próstata guiada por ecografía, la mayoría de los pacientes tenían edades entre 61 y 71 años (70,27%) la media de edad de los pacientes fue de 63,3 años siendo el de menor edad 52 años y el de mayor edad fue 71 años (Figura 1).

Los rangos del APE fueron de 2.8 ng/mL a 1160 ng/m. 35 pacientes (94.5%) tuvieron un tacto rectal normal, 19 pacientes tenían el antecedente de una biopsia previa y tres con dos biopsias

previas negativas.

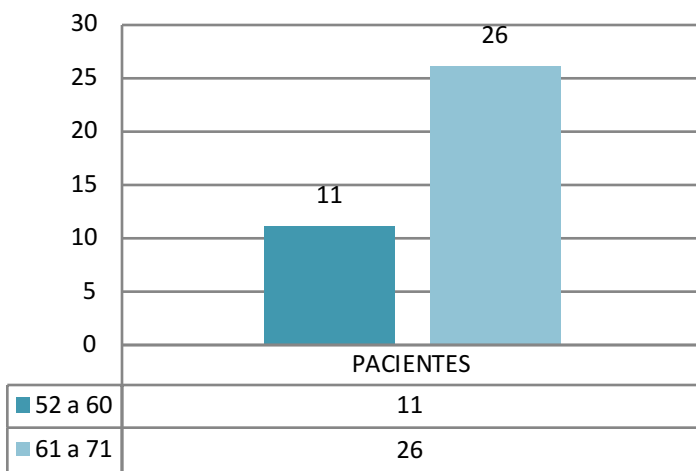
La prueba del PCA3 en orina resultó positiva en 48,2%, que corresponden a 18 pacientes y negativa en el 51,8% correspondientes a 19 pacientes (Figura 2), la media del score para PCA3 fue 45.4 (5.4 a 203.5). El punto de corte en el análisis para evaluar la precisión en predecir el diagnóstico de CaP con la prueba PCA3 en orina fue 35, identificado como el corte o score estadísticamente más significativo comparado con el resultado de la biopsia como método de referencia.

Tabla 1.  
Relación entre resultado de detección del gen PCA3 en orina y gradación de Gleason.

RESULTADO DE LA PRUEBA DE PCA3	ESTADIO HISTOPATOLÓGICO
95.3	8 (4+4)
43.1	7 (3+4)
37.2	7 (4+3)
53.1	6 (3+3)
117.4	8 (4+4)
60.6	9 (4+5)
121.4	7 (3+4)
203.5	7 (4+3)
19.3	7 (4+3)
62.4	7 (3+4)
80.8	7 (4+3)
13.8	6 (3+3)
38.8	7 (3+4)
52.8	7 (4+3)
41.8	7 (4+3) 7 (4+3)

En cuanto a los resultados histopatológicos, se obtuvieron 15 resultados de ADC de próstata representando el 40,9%. El resto de la muestra reportó patología benigna de próstata 22 (59,1%) (Figura 3), la distribución por el grado de Gleason se muestra en la Tabla 2. En los 24 pacientes (65%) negativos a cáncer, el diagnóstico histopatológico más común fue el de hiperplasia benigna de próstata, seguida por inflamación crónica.

**Figura N° 1. RELACIÓN EDADES DE PACIENTES**



Al correlacionar la prueba del PCA3 y el resultado histopatológico de la biopsia se observó al aplicar en estos resultados las fórmulas para pruebas de validación diagnóstica que la sensibilidad de la prueba en orina del PCA3 considerando el score de 35 es de 85%, la especificidad es de 80%, el Valor Predictivo Positivo (VPP): es de 75% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) es de 66% (Tablas 2,3,4; Figura 4).

- Verdaderos Positivos (VP): 13 (35%).
- Verdaderos Negativos (VN): 17 (47%).
- Falsos Positivos (FP): 5 (12,1%).
- Falsos Negativos (FN): 2 (5,9%).

**Tabla 2. Relación entre resultado de detección del gen PCA3 en orina y diagnóstico histopatológico.**

RESULTADO DE LA PRUEBA DE PCA3	DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO		TOTAL
	BIOPSIAS POSITIVAS (CÁNCER DE PRÓSTATA)	BIOPSIAS NEGATIVAS (PATOLOGÍA BENIGNA)	
PCA3 MAYOR 35	13 (35%) VP	5 (12.1%) FP	18
PSA3 MENOR O IGUAL A 35	2 (5.9%) FN	17 (47%) VN	19
TOTAL	15	22	37

**Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de la prueba de detección del gen de pca3 en orina para el diagnóstico de cáncer de próstata.**

PCA3 CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
35	85%	80%

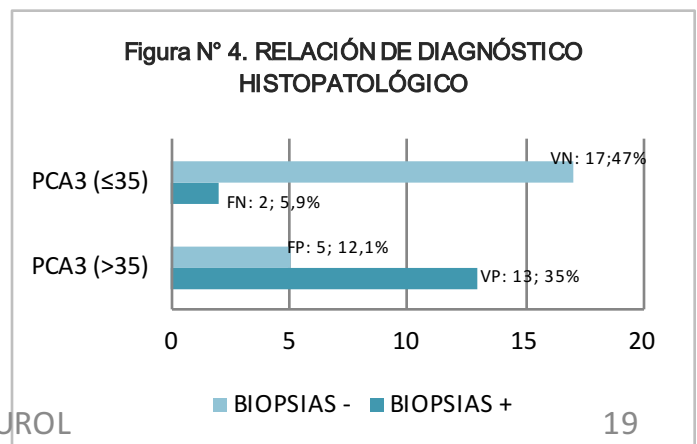
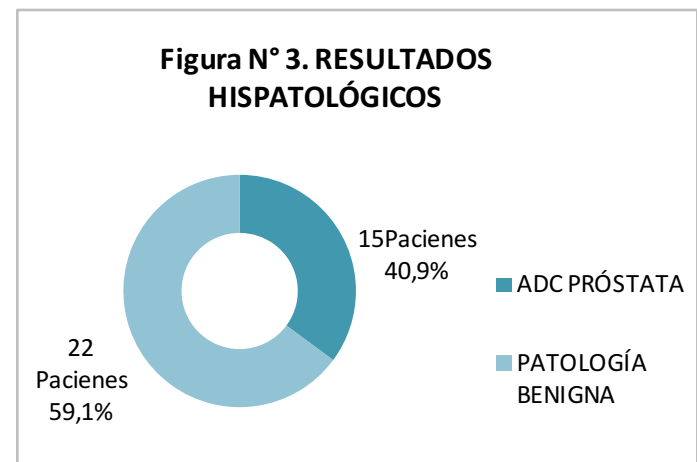
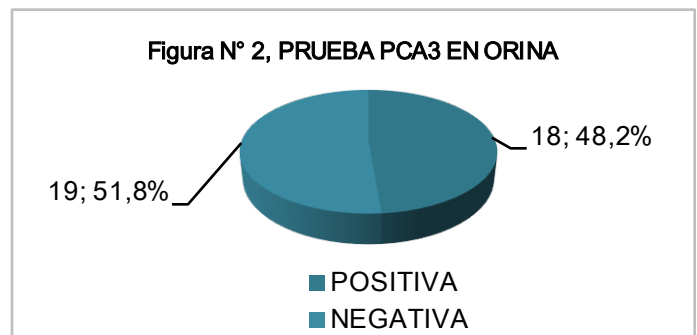


Tabla 4. Valor predictivo positivo y negativo de la prueba de PCA3 en orina para el diagnóstico de cáncer de próstata.

VALOR PREDICTIVO	
POSITIVO	75%
NEGATIVO	88%

## DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes comprenden edades entre 61 a 71 años (70,27%) con una muestra de pacientes entre 52 años y 71 años. Estos resultados coinciden con la investigación de Small donde sus resultados resaltan que el cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en los varones, estimando que el 30% de los hombres con edades superiores a los 50 años tienen elevada probabilidad de tener un cáncer de la próstata (1). Igualmente Granado et al, afirma que es la neoplasia más frecuente en el hombre mayor de 60 años (3).

En los resultados histopatológicos, se obtuvieron 15 resultados de ADC de próstata representando el 40,9%. El 59,1% reportó patología benigna de próstata. La prueba del PCA3 en orina resultó positiva en 48,2% que corresponden a 18 pacientes y negativa en el 51,8% correspondientes a 19 pacientes.

Al correlacionar la prueba del PCA3 y el resultado histopatológico de la biopsia los casos verdaderos positivos fueron un 35%, los verdaderos negativos un 47%, los falsos positivos un 12,2% y falsos negativos 5,9%.

La sensibilidad de la prueba en orina del PCA3 en el presente trabajo final de grado es de 85%, la especificidad es de 80%, el Valor Predictivo Positivo (VPP): es de 75% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) es de 66% con un score de corte 35 al igual que el trabajo de Hessel donde demostró la efectividad de esta, reportando una especificidad de 72% y una sensibilidad de 58%, otras series han sido reportadas tomando como score otros valores y todas conducen que a mayor es la expresión de PCA3 mayor es la probabilidad de tener una biopsia positiva para cáncer de próstata. El estudio comprobó que el PCA3 es

sobre expresado en 95% de las células examinadas y se comprobó la importancia clínica de la prueba para PCA3 en orina generando un score con el punto de corte de 35. (11-15).

Por otra parte, en otro trabajo sobre un nuevo score se probó paralelamente en Estados Unidos y Europa con estudios independientes que inicialmente mostraron la independencia del PCA3 frente al volumen prostático y frente al valor del PSA sérico, observaciones que ratificaron los resultados. La población estuvo conformada por pacientes con o sin biopsia previa. El resumen de todos estos artículos es que un PCA3 score >35 proporciona una probabilidad de 2-2,5 veces mayor de biopsia de repetición positiva que un PCA3 score <35 (16-19).

## CONCLUSIONES

El rendimiento del PCA3 debe ser evaluado en términos de sensibilidad y especificidad al comparar los resultados de este con los resultados de la biopsia, la prueba PCA3 en orina tiene una alta especificidad y sensibilidad en la detección del cáncer de próstata. Hasta este momento los resultados para la prueba PCA3 demuestran ser una prueba viable y que pueda ser considerada como apoyo en la detección de CaP sobre todo en esos pacientes en los que consideramos realizar una segunda biopsia de próstata.

## REFERENCIAS

1. Small EJ. Prostate cancer. Who to screen and what the results mean. *Geriatrics* 1993; 48:28-38.
2. Saavedra D. Rodríguez M. Morales J. Salido I. Marayo C. Hernández V, et al. 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. *Rev Mex Urol* 2010;70 (5):328-335.
3. Granado de la Orden S, Saa Requejo C, Quinta's Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas UrolEsp*.2006; 30:574-82.
4. Saavedra D. Rodríguez M. Morales J. Salido I. Marayo C. Hernández V, et al. Especificidad de

- la determinación de PCA3 en orina para la detección de cáncer de próstata en pacientes mexicanos. *Rev Mex Urol* 2011;71 (5):268-273
5. 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.
  6. Haese A, De la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzi 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.
  7. Bussemakers MJ, Van Bokhoven, GW, Verhaegh, P, Smit, HF, Karthaus, JA, Schalken, et al. DD3: A New Prostate-Specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer. *Cancer Res*. 1999; 59:5975-5979.
  8. Chéchile G. PCA3. Nuevo Marcador Genético para Evaluación y Diagnóstico de Cáncer de Próstata. (Citado 2014, noviembre, 12). Disponible: [http://www.grupogenolab.com/productos\\_pca3.html](http://www.grupogenolab.com/productos_pca3.html)
  9. 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.
  10. Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, Hessels D, Kiemeny LA, Aalders TW, et al. DD3PCA3, A Very Sensitive and Specific Marker to Detect Prostate Tumors. *Cancer Res* 2002; 62:2695-2698.
  11. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
  12. Roobol MJ, Schröder FH, Leeuwen PV, Wolters T, Van del Berg RC, Van Leenders GJ, et al. El rendimiento del antígeno del cáncer de próstata (PCA3) y antígeno específico de próstata en hombres preseleccionados: Explorando el valor de PCA3 para una prueba diagnóstica de primera línea. *European Urology* 2010; 58. 475-481.
  13. Shariat SF, Sherr DS, Gupta A, Bianco F, Karakiewicz P. Biomarcadores emergentes para el diagnóstico, estadificación y pronóstico del cáncer de próstata. *Arch. Esp. Urol.* 2011; 64 (8): 681-694.
  14. Rubio J, Fernández A, Ramírez M, Rubio L, Collado A, Casanova J, et al. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Esp [revista en la Internet]*. 2011 Dic (citado 2015 Jul 18); 35(10): 589-596. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062011001000004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062011001000004&lng=es).
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.