

DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PRÓSTATA

EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER

DR. CHRISTIAN RAMOS G. (1), DR. JUAN FULLÁ O. (1)

1. Departamento de Urología. Clínica las Condes.

Email: cramos@clc.cl

RESUMEN

El cáncer de próstata constituye un serio problema de salud en el mundo occidental, estimándose que uno de cada seis hombres desarrollará la enfermedad en el transcurso de su vida. En Chile, corresponde a la segunda causa de muerte en hombres mayores de 50 años con una tasa de mortalidad que ha ido aumentando durante los últimos años. No obstante estas cifras epidemiológicas, se hace gran énfasis en el tamizaje, ya que la evidencia indica que los pacientes gozan de una larga sobrevivencia cuando se realiza el diagnóstico en forma oportuna. Las herramientas con que se dispone actualmente para detectar precozmente la enfermedad son el tacto rectal y el antígeno prostático específico. Con respecto a éste último, desde la masificación de su uso, se ha producido un aumento significativo en el número de tumores diagnosticados en etapas precoces, sin embargo, dada su baja especificidad, se ha producido un incremento en el número de biopsias prostáticas realizadas innecesariamente. Durante el último tiempo se han estudiado una serie de nuevos marcadores, algunos ya en práctica clínica, que podrían aportar información adicional y complementaria. Entre ellos destacan el PCa3, que es un RNA mensajero que se transcribe a partir de un gen que se expresa sólo a nivel prostático. Su concentración es mayor en pacientes portadores de cáncer de próstata y se mide en una muestra de orina tomada luego de un tacto rectal extendido. Otro nuevo marcador es el pro-APC que corresponde a una sub-forma de APC libre y que se encuentra elevado en casos de cáncer a la próstata. Un tercer marcador es el TMPRSS-2 que corresponde a la fusión del

gen TMPRSS-2 con el factor de transcripción ERG. Corresponde a una serino-proteasa que se expresa en forma normal en el tejido prostático, cuya función es desconocida y que ha sido involucrada en procesos patológicos como el cáncer de próstata. Tendría una alta especificidad y puede ser detectada en una muestra de orina. Hoy en día existe suficiente evidencia que la detección precoz de cáncer de próstata disminuye la mortalidad, ya que se cuenta con tratamientos efectivos para la enfermedad diagnosticada en etapas tempranas. El desafío se centra en encontrar nuevos marcadores que permitan identificar aquellos hombres que se encuentren en mayor riesgo, evitando así procedimientos innecesarios.

Palabras clave: Cáncer de próstata, detección precoz, marcadores.

SUMMARY

Prostate cancer is a serious health problem in western countries, estimating that one in six men will develop the disease during their lifetime. In Chile, is the second leading cause of death in men over 50 years with a mortality rate that has been increasing in latest decades. Despite these data, there is a strong emphasis on screening because evidence indicates that patients have a long survival when an early diagnosis is performed. Currently available tools for early detection of the disease include digital rectal examination (DRE) and prostate specific antigen (PSA). PSA screening has increased significantly the number of tumors diagnosed at

early stages, however, because of their low specificity, there has been an increase in the number of unnecessary prostate biopsies. During the last decade several new markers have been studied, some already in clinical practice, because they could provide additional and complementary information. PCA3 is a RNAm that is transcribed from a gene that is expressed only in the prostate. Its concentration is higher in patients with prostate cancer and is measured in a urine sample taken after an extended DRE. Another new marker is the pro-APE that corresponds to a sub-form of free PSA that is elevated in prostate cancer. A third marker is TMPRSS-2 which corresponds to a gene fusion of two transcriptions factors, TMPRSS-2 and ERG. Corresponds to a serine protease that is expressed in normal prostate tissue, whose function is unknown and has been involved in pathological processes such prostate cancer. It has high specificity and can be detected in a urine sample. Today there is enough evidence that early detection of prostate cancer reduces mortality, as it has effective treatments if it is diagnosed in early stages. The challenge lies in finding new markers to identify men who are at greater risk, thus avoiding unnecessary procedures.

Key words: Prostate cancer, early detection, markers.

ANTECEDENTES

El cáncer de próstata representa un grave problema de salud en el mundo occidental, en Estados Unidos es el cáncer más común en hombres luego del cáncer de piel. Se estima que a uno de cada seis hombres se le diagnosticará la enfermedad en el transcurso de la vida. Se presenta en hombres mayores, cerca de dos tercios de los casos se presentan a partir de los 65 años y es raro antes de los 40 años; la edad promedio al momento del diagnóstico es 67 años. Corresponde a una de las causas más importantes de fallecimiento en hombres mayores de 50 años, siendo la segunda causa de muerte en el hombre luego del cáncer de pulmón. Entre los factores que influyen de manera más importante en la sobrevida de los pacientes, se encuentran el grado de extensión tumoral y el momento en el cual se realiza el diagnóstico (1). A través de un método de tamizaje adecuado, se pueden pesquisar precozmente a los hombres que padecen de un cáncer prostático localmente agresivo, reduciendo sustancialmente su morbilidad y mortalidad (1). Debido a que en ningún país se cuenta con los recursos suficientes para cubrir todas las necesidades sanitarias, se hace imprescindible comprender los elementos que inciden en las estimaciones del costo de las enfermedades, de modo que se pueda disponer de la información adecuada para decidir si se debe invertir o no en sistemas y programas de detección precoz. Esto es particularmente importante en el cáncer de próstata, no solamente por ser el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres, sino por los beneficios que pueden ofrecer su detección precoz y su oportuno tratamiento. No obstante, la efectividad de la detección temprana en

la reducción de la mortalidad asociada con el cáncer de próstata es aún tema de debate (2).

EPIDEMIOLOGÍA

En Europa, en el año 2008, se diagnosticaron 382.300 nuevos casos y 89.300 pacientes fallecieron (3). En EE.UU. se diagnosticaron 192.280 nuevos casos en 2009 y fallecieron 27.360 (4). Las estimaciones de la *American Cancer Society* para 2013 señalan que alrededor de 238.590 nuevos casos serán diagnosticados y alrededor de 29.720 hombres fallecerán de la enfermedad. Por la elevada incidencia e importante mortalidad, su prevención primaria constituye uno de los principales retos sanitarios, para reducir los impactos personales, sociales y económicos que conlleva (5). En Chile la mortalidad por cáncer de próstata ha ido aumentando progresivamente durante los últimos años llegando a una tasa de 20,9 por cien mil en el año 2009, ocupando el segundo lugar en las causas de muerte por cáncer en hombres, produciendo 1753 muertes por año (6).

HERRAMIENTAS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ

Las dos principales herramientas con las cuales contamos hoy en día para la detección precoz del CaP son el tacto rectal (TR) y el APE, sin embargo durante los últimos años se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos como complemento a los ya existentes, entre los cuales se encuentran marcadores séricos como el APE y sus variantes, y marcadores urinarios como son el PCA3 y TMPRSS2 (7-10).

Tacto rectal (TR)

Previo a la utilización del APE como método de tamizaje del cáncer de próstata, el TR constituía la única herramienta para su diagnóstico de forma precoz. Su principal limitación radica en su subjetividad y muchos detractores del tamizaje argumentan que la gran mayoría de los cánceres nunca será palpable. Para el mundo urológico, el TR posee un rol innegable en la detección precoz del cáncer de próstata y así lo demuestran varios trabajos publicados durante los últimos diez años. Okotie y cols estudiaron un grupo de 2233 pacientes con cáncer de próstata, quienes habían participado en un programa de tamizaje entre los años 1989 y 2001 (11). De ellos, el 13,5% (n=303) fueron detectados solamente por presentar un TR sospechoso. Es importante destacar que alrededor de un 20% de dichos pacientes presentó características de tumores agresivos. En el año 2008 Gosselaar y cols estudiaron el rol del TR en aquellos pacientes que forman parte del Estudio Europeo de Tamizaje para el Cáncer de Próstata (EETCP) (12). Los autores concluyen que en aquellos hombres sometidos a una primera biopsia prostática por presentar un APE > a 3.0 ng/ml, el presentar el hallazgo de un TR sospechoso eleva el valor predictivo positivo para la detección CaP.

Tanto las guías clínicas europeas y americanas recomiendan la realización del TR basándose en que alrededor de un 18% de los casos de CaP se detectan solamente por un TR alterado y que sería un impor-

tante predictor de la presencia de un cáncer más agresivo (puntaje de Gleason > 7) (13).

Antígeno Prostático Específico (APE)

También conocido como hK3 o calicleína humana 3, el APE fue identificado por primera vez por Hara y cols en 1971. Corresponde a una glicoproteína de 34 kDa formada por 237 aminoácidos. Se sintetiza a partir de una molécula precursora inactiva llamada pre-pro-APE. Alrededor de un 70-90% del APE que pasa al suero se encuentra unido a inhibidores de proteasa y por lo tanto es llamado "APE-complejo" (C-APE). El APE restante (20-30%) es considerado APE "libre" (APE-L), es sintetizado preferentemente en la zona transicional de la próstata, y consta de tres isoformas principales: el Pro-APE cuyos niveles se incrementan en los casos de CaP; el B-APE que es considerado una isoforma menor del APE y se asocia a la presencia de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB); y el I-APE que corresponde a una forma inactiva de APE, cuyos niveles disminuyen con el cáncer (14-15).

Para su uso adecuado en la práctica clínica es importante conocer las variaciones fisiopatológicas en sus niveles, los cuales aumentan con la edad, la hipertrofia benigna, el CaP y los procesos inflamatorios como la prostatitis. La dificultad principal radica en establecer el umbral a partir del cual es necesario someter al paciente a una biopsia prostática, dado el mayor riesgo de padecer un CaP. A pesar de que los datos actuales no permiten establecer un valor puntual que logre el balance perfecto entre sensibilidad y especificidad para poder indicar una biopsia prostática, clásicamente el punto de corte establecido es de 4 µg/L, sin embargo estudios sugieren bajar dicho punto de corte (1).

A partir del año 1992 se lleva a cabo el Estudio Europeo de Tamizaje para el Cáncer de Próstata (EETCP). En total, se reclutaron 182.160 hombres con edades entre 50 y 74 años de ocho países. Los participantes fueron randomizados en un grupo de tamizaje a quienes se les ofreció medir los niveles de APE cada cuatro años, siendo indicada una biopsia en aquellos con APE mayor a 3 ng/ml y otro grupo control, quienes no fueron tamizados. Se evaluó la mortalidad en ambos grupos con un seguimiento promedio de nueve años. Los resultados mostraron que la incidencia acumulada en el grupo tamizado fue de 8.2% y en el grupo control de 4.8%, lo que se traduce en una reducción de hasta un 20% en la mortalidad por CaP (16-17). Una actualización de este estudio publicada en marzo de 2012 mostró que a once años de seguimiento la reducción en el riesgo de morir por cáncer de próstata en el grupo tamizado fue de 21%. Concluye que luego de dos años de seguimiento adicional se consolidan los hallazgos previos de que el tamizaje con APE reduce la mortalidad por cáncer de próstata (18).

Desde el año 1993 se llevó a cabo en la región del Tirol (Austria) un estudio de tamizaje. El objetivo de dicho estudio consistió en evaluar el impacto del uso del APE en un tamizaje gratuito ofrecido a la población de Tirol, comparando los resultados obtenidos con el resto de la población Austriaca. Se incluyeron a hombres entre 45 y 75 años

de los cuales el 86,6% acudieron a control de tamizaje al menos una vez durante los diez años que duró la investigación. En un principio solamente se evaluó APE total, pero a partir del año 1995 se agregó la medición de APE libre. Como resultado y a lo largo de la incorporación del programa de tamizaje, se observó un cambio epidemiológico en los pacientes con cáncer de próstata, existiendo un desplazamiento hacia la detección de cánceres en etapas precoces. Es así como en el Tirol, hubo una reducción de la mortalidad en relación con 1986-1990 del 54% (95% IC 34-69%), en comparación con el resto de Austria que fue del 29% (95% IC 22-35%) (19).

Otro estudio importante con respecto al tamizaje mediante el uso de APE es el estudio de Göteborg el cual se lleva a cabo desde el año 2004 en Suecia. En total se incluyeron 20.000 hombres nacidos entre 1930 y 1944, quienes fueron randomizados en dos grupos; un grupo sometido a tamizaje y otro control. El tamizaje se realizó cada dos años, utilizando puntos de corte para indicación de biopsia progresivamente menores, el 93% cumplió con indicación de biopsia y 77% tuvo 14 años de seguimiento. Dentro de los resultados se destaca que la incidencia acumulada de cáncer de próstata fue de 12,7% en el grupo sometido a tamizaje y de 8,2% en el grupo control (HR: 1,64)($p<0,0001$). Se describe un 44% de disminución de mortalidad y un 41% de disminución en enfermedad avanzada en la población tamizada. En ese mismo sentido los tumores detectados en el grupo de tamizaje fueron clínicamente menos agresivos. El número de pacientes con metástasis o con niveles de APE >100 ng/ml fue 12 veces mayor en el grupo control ($p: 0,003$), y al evaluar el riesgo de morir por cáncer este es significativamente menor en el grupo de tamizaje (HR:0,56) ($p:0,02$) (20).

En mayo de 2012 el *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomendó no utilizar el APE como método de tamizaje, lo cual sin duda causó un revuelo en la comunidad urológica mundial (21). Dicha fuerza de trabajo basó su recomendación en datos obtenidos a partir de estudios, cuyos resultados no demostraban una disminución en la mortalidad, y adicionalmente el uso del APE llevaba a un excesivo sobrediagnóstico y sobretratamiento de cánceres que pudiesen considerarse indolentes desde el punto de vista histopatológicos.

La opinión de los autores basada en las recomendaciones de las sociedades urológicas más importantes a nivel mundial, como son la americana y la europea, es que el APE posee una utilidad innegable como método de tamizaje para la detección precoz del CaP. Toda la evidencia a favor de su uso proviene de registros tanto norteamericanos como de la Organización Mundial de la Salud. En EE.UU., el porcentaje de pacientes que se presentan con un CaP en etapas avanzadas al momento del diagnóstico, ha disminuido un 75% desde la implementación del APE. Similares datos se desprenden a partir del estudio europeo en que se mostró una reducción de un 40% de pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada.

Si observamos el registro de cáncer estadounidense, desde la introducción del APE y hasta octubre del año 2008, las muertes por CaP

disminuyeron en un 37%, siendo dicha disminución mayor que cualquiera otro cáncer, ya sea en mujeres u hombres.

Pro-APE

El pro-APE se produce a partir de una molécula precursora inactiva llamada pre-pro-APE, la cual durante su secreción, libera un péptido señal, dando paso a la liberación del (-7)pro-APE, el cual contiene una secuencia líder de siete aminoácidos. Inmediatamente luego de su liberación al lumen prostático, esta secuencia líder es removida gracias a la acción de la hK-2 y hK-4 dando lugar a la formación del la APE activo. A través de este proceso de liberación de la secuencia líder, se obtienen isoformas truncadas de pro-APE conocidas como (-2), (-4), y (-5) proAPE(22). Recientemente Catalona y cols publicaron un artículo en el cual evaluaron la relación entre (-2) pro-APE y CaP, utilizando una fórmula matemática ($PHI = \text{Prostate Health Index}$) en la cual se incluye el APE y su fracción libre. Se incluyeron un total de 892 pacientes sin historia de CaP ni tacto rectal sospechoso, que presentaban niveles de APE de 2-10 ng/ml. El análisis mediante curvas ROC mostró un área bajo la curva de 0.703 v/s 0.648 v/s 0.615 para el PHI, APE y APE-libre respectivamente ($p=0.004$). Gracias a estos resultados los autores concluyeron que la incorporación del (-2) pro-APE contribuiría a disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias en hombres mayores de 50 años, sin un tacto rectal sospechoso y que presenten niveles de APE entre 2-10 ng/dl (14).

PCA3

El PCA3 (gen 3 del cáncer de próstata) corresponde a un RNA mensajero que se transcribe a partir de un gen que solamente se expresa a nivel prostático, aumentando su expresión hasta 100 veces en tejido prostático tumoral. Su uso para la detección del CaP fue descrito por primera vez el año 1999 por Bussemakers y cols (23). El gen a partir del cual se transcribe el PCA3 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9 y está compuesto de cuatro exones. Análisis estructurales del transcrito primario mostraron que existe poliadenilación alternativa en 3 diferentes sitios del exon 4 dando lugar a tres transcritos de diferente tamaño. El exon 2 generalmente se encuentra en el 5% de los transcritos y además sufre splicing alternativo. Por otro lado, a través del marco de lectura existen múltiples codones de término, lo cual explica que no se traduzca una proteína (24). A diferencia del APE, el PCA3 no se correlaciona con el tamaño de la próstata, manteniendo sus niveles constantes a medida que aumenta el volumen prostático (25). El PCA3 es medido en orina, la cual es recolectada tras un tacto rectal extendido. Luego de esto, la orina emitida puede ser procesada inmediatamente o congelada hasta 3 meses para su posterior análisis (10).

En un grupo de 443 hombres sometidos a biopsia prostática por presentar niveles de APE sobre 3 ng/ml, se obtuvo un 66% de sensibilidad y un 89% de especificidad (26). Deras y cols compararon el rendimiento del PCA3 como método diagnóstico en un grupo de 570 hombres candidatos a biopsia prostática. En dicho grupo el PCA3 mostró una mayor precisión que el APE para la detección del CaP (25).

Durante el año 2010 Auprich y cols realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 305 pacientes sometidos a prostatectomía radical, en quienes se evaluó score de PCA3 previo a la cirugía. El objetivo principal fue evaluar el rol que podría tener el PCA3 en identificar características pronósticas favorables desde el punto de vista histopatológico. Los resultados mostraron que PCA3 sería un buen predictor de un bajo volumen tumoral, así como el hallazgo de características consideradas como indolentes según los criterios de Epstein (27).

En septiembre del año 2010, el Departamento de Urología de Clínica Las Condes llevó a cabo la primera experiencia realizada en Latinoamérica con respecto al uso del PCA3 (28). Los resultados obtenidos y posteriormente publicados fueron comparables a los reportados a nivel internacional. La medición de PCA3 demostró una alta especificidad (82%) y se concluye que la principal utilidad del PCA3 como marcador de CaP, sería en aquellos pacientes con el antecedente de una o más biopsias previas negativas.

En febrero de 2012 el test de PCA3 fue aprobado por la FDA para ser utilizado como ayuda para la decisión de biopsia en hombres de 50 o más años con una o más biopsias prostáticas negativas.

TMPSR2

TMPSR2 es un producto derivado de la fusión del gen TMPSR2 con el factor de transcripción ERG. Dicho producto, corresponde a una serina proteasa transmembrana tipo II que se expresa de forma normal en el epitelio prostático y ha sido involucrada en procesos patológicos como el CaP, sin embargo su función biológica es aún desconocida. Esta proteína tiene un 100% de especificidad para detectar el CaP y puede identificarse en lesiones como la neoplasia intraepitelial. La presencia de TMPSR2-ERG en la orina puede indicar la presencia de un tumor de próstata aun en presencia de una biopsias negativa. De acuerdo a varios estudios, los pacientes con CaP que presentan dicha fusión poseen un cáncer con un comportamiento más agresivo y por lo tanto tienen peor pronóstico, sin embargo existen otros trabajos que no confirman dicha hipótesis (29, 30).

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

La *American Cancer Society* recomienda los hombres con una expectativa de vida de 10 años o más, deberían ser informados por su médico tratante acerca de los beneficios y potenciales riesgos de la detección precoz para tomar una decisión.

El control preventivo debería comenzar a los 50 años para aquellos hombres con un riesgo promedio de desarrollar cáncer de próstata, y una expectativa de vida de 10 años o más.

En aquellos hombres que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata se debería comenzar a los 45 años. Esto incluye hombres de raza negra y aquellos que tengan un familiar de primer grado (padre, hermano o hijo) con diagnóstico de cáncer de próstata,

especialmente antes de los 65 años.

Hombres en aún mayor riesgo, es decir aquellos con más de un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de próstata, especialmente antes de los 65 años, se recomienda comenzar a los 40 años.

En todos los casos se ofrecerá determinación sérica de antígeno prostático específico y tacto rectal como herramientas para diagnóstico precoz.

Los hombres que han sido evaluados y presentan niveles de APE menores a 2.5 ng/ml pueden ser citados a control cada dos años.

En los casos en que no se diagnostique cáncer de próstata, la frecuencia de controles posteriores dependerá del resultado de APE. Hombres con APE menor a 2,5 ng/ml serán reexaminados cada dos años. Aquellos con APE mayor a 2,5 ng/ml serán examinados anualmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schroder, F.H., Prostate cancer around the world. An overview. *Urol Oncol*, 2010. 28(6): p. 663-7.
- Ilic, D., et al., Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*, 2011. 107(6): p. 882-91.
- Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*, 2010. 46(4): p. 765-81.
- Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009. 59(4): p. 225-49.
- Crawford, E.D., et al., A retrospective analysis illustrating the substantial clinical and economic burden of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010. 13(2): p. 162-7.
- MINSAL, Tasas de mortalidad ajustadas por edad 1985-1999 y proyecciones de la mortalidad 2000-2010 según causas específicas y sexo. 2009.
- Nogueira, L., R. Corradi, and J.A. Eastham, Other biomarkers for detecting prostate cancer. *BJU Int*, 2010. 105(2): p. 166-9.
- Ploussard, G., 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.
- Vlaeminck-Guillem, V., et al., Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*, 2010. 75(2): p. 447-53.
- Groskopf, J., et al., APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem*, 2006. 52(6): p. 1089-95.
- Okotie, O.T., et al., Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70(6): p. 1117-20.
- Gosselaar, C., et al., The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54(3): p. 581-8.
- EAU, Guidelines on Prostate Cancer. 2013.
- Catalona, W.J., et al., A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J Urol*, 2011. 185(5): p. 1650-5.
- Mikolajczyk, S.D. and H.G. Rittenhouse, Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med*, 2003. 52(2): p. 86-91.
- Roobol, M.J., et al., Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*, 2009. 56(4): p. 584-91.
- Schroder, F.H., et al., Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009. 360(13): p. 1320-8.
- Schroder, F.H., et al., Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*, 2012. 366(11): p. 981-90.
- Bartsch, G., et al., Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int*, 2008. 101(7): p. 809-16.
- Hugosson, J., et al., Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 725-32.
- Moyer, V.A., Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2012. 157(2): p. 120-34.
- Roddam, A.W., et al., Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic

review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2005. 48(3): p. 386-99; discussion 398-9.

23. Bussemakers, M.J., et al., DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*, 1999. 59(23): p. 5975-9.

24. Hessels, D. and J.A. Schalken, The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2009. 6(5): p. 255-61.

25. Deras, I.L., et al., PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 2008. 179(4): p. 1587-92.

26. Hessels, D., et al., DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 2003. 44(1): p. 8-15; discussion 15-6.

27. Auprich, M., et al., Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol*, 2011. 59(1): p. 96-105.

28. Ramos, C.G., et al., PCA3 sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. *Urol Oncol*, 2012.

29. Jamaspishvili, T., et al., Urine markers in monitoring for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010. 13(1): p. 12-9.

30. Albadine, R., et al., TMPRSS2-ERG gene fusion status in minute (minimal) prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2009. 22(11): p. 1415-22.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.