

Tesis Doctoral



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Medicina

Análisis de nuevos biomarcadores en el cáncer de próstata

Alfredo Montoro Botella

Directoras

Goizane Marcaida Benito

Eloisa Jantus Lewintre

Febrero de 2019

Tesis Doctoral



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Medicina

Análisis de nuevos biomarcadores en el cáncer de próstata

Alfredo Montoro Botella

Directoras

Goizane Marcaida Benito

Eloisa Jantus Lewintre

Febrero de 2019

Facultad de Medicina
Departamento de Bioquímica



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Medicina

Alfredo Montoro Botella

Licenciado en Medicina
Especialista en Análisis Clínicos
MBA

Análisis de nuevos biomarcadores en el cáncer de próstata

Directoras

Dra. Goizane Marcaida Benito

Dra. Eloisa Jantus Lewintre

Tutor

Dr. Guillermo Sáez Tormo

Febrero de 2019



FUNDACIÓ
INVESTIGACIÓ
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

ELOISA JANTUS LEWINTRE

Doctora en Bioquímica

Prof. Asociada del Dpto. de Biotecnología

Universitat Politècnica de València

INFORMA:

Que D. Alfredo Montoro, licenciado en MEDICINA, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado: "*Análisis de nuevos biomarcadores en el cáncer de próstata*". Dicho trabajo ha sido revisado por mí, estando conforme con su presentación para ser juzgado por el Tribunal que se designe, para optar al grado de Doctor.

En Valencia, a 19 de Febrero de 2019.

Eloisa Jantus Lewintre, PhD

DNI: 24474835Y



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

GOIZANE MARCAIDA BENITO

Doctora en Medicina

Jefa de Servicio de Análisis Clínicos

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

INFORMA:

Que D. Alfredo Montoro, licenciado en MEDICINA, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado: *“Análisis de nuevos biomarcadores en el cáncer de próstata”*. Dicho trabajo ha sido revisado por mí, estando conforme con su presentación para ser juzgado por el Tribunal que se designe, para optar al grado de Doctor.

En Valencia, a 19 de Febrero de 2019.

Goizane Marcaida Benito, PhD

DNI: 30563888Q

A mi **padre**

Agradecimientos

A **Jokin de Irala** que, probablemente sin saberlo, cambió el rumbo de mi carrera profesional y de mi vida.

A la **Dra. Goizane Marcaida y la Dra. Eloisa Jantus**, directoras de esta tesis, y al **Dr. Guillermo Sáez**, tutor, por creer y por depositar su confianza en mí y por poner su conocimiento y experiencia al servicio de este proyecto.

Al **Dr. Chimo Juan** y a todo el **departamento de Urología** del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia sin cuya colaboración hubiera sido imposible el desarrollo de esta investigación.

Al **departamento de Análisis Clínicos** del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, mi casa durante 4 inolvidables años y cuna de esta tesis.

A **Antonio Baena, Oscar González, Román Giner y Eduardo Bueno** y a todo el equipo de Beckman Coulter por los reactivos y el soporte técnico recibido.

A las doctoras **Irene del Canto, Begoña Laiz y Maria Luisa Martinez Triguero** y a los doctores **Carlos Ferrer y Luis Such** por por acceder a formar parte del tribunal evaluador y por el tiempo invertido en la valoración de este trabajo.

A mi mujer, la **Dra. Ana de Blas**, por su paciencia y su apoyo sin los que nada de lo importante tendría sentido.

A **mis hijos**, por hacerme inmensamente feliz.

A **mis padres** que me lo han dado todo.

Índice

Abreviaturas	17
Introducción	21
Anatomía e Histología de la Próstata	23
Cáncer de Próstata	26
Epidemiología	26
Cribado del Cáncer de Próstata	29
Frecuencia y Método	32
Posibles Perjuicios del Cribado	34
Otros biomarcadores	35
Interleucina 6 (IL-6)	35
E-Cadherina soluble (sE-Cad)	38
Diagnóstico	40
Biopsia Prostática (BP)	40
Pronóstico	41
Clasificación y Estadaje	41
Clasificación basada en la puntuación de Gleason	41
Estadaje mediante el sistema tumor-nódulo-metástasis (TNM)	43
Valoración del Riesgo	48
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	46
Valoración del Riesgo de Cáncer de Próstata (CAPRA)	48
Cáncer de próstata clínicamente no significativo	49

Objetivos e Hipótesis	51
Objetivos específicos	53
Hipótesis de trabajo	53
Hipótesis nula	54
Material y Métodos	55
Selección de pacientes	57
Muestras	58
Variables clínico-patológicas	58
Métodos Analíticos	59
Análisis Estadístico	60
Resultados	63
Análisis de Biomarcadores	77
Antígeno prostático específico (PSA)	77
PSA libre (fPSA)	77
Densidad del PSA (PSAD)	78
p2PSA	79
Prostate Health Index (PHI)	80
IL-6	81
sE-cad	82

Comparación entre los biomarcadores y los resultados de otras pruebas diagnósticas	89
Capacidad diagnóstica de los biomarcadores	104
Capacidad diagnóstica para la prostatitis	104
Capacidad diagnóstica para la HBP	109
Capacidad diagnóstica para el cáncer de próstata	113
Capacidad diagnóstica para el cáncer de próstata clínicamente significativo	123
Discusión	133
Conclusiones	143
Bibliografía	149

Abreviaturas

%fPSA: porcentaje de PSA libre

%p2PSA: porcentaje de [-2]proPSA

ADAM: Metaloproteinasa-Desintegrina

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AUC: Área bajo la curva

B-cat: Beta-catenina

BP: Biopsia Prostática

CaP: Cáncer de próstata

CAPRA: Cancer Of The Prostate Risk Assessment

CEA: Antígeno carcinoembrionario

cT: estadiaje tumoral clínico

E-cad: E-cadherina

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EIA: enzimoimmunoanálisis

ERK-1-2-MAPK: Proteína quinasa mitógeno activada regulada por señal extracelular

eT: Estadiaje tumoral obtenido mediante ecografía

FN: Falso Negativo

FP: Falso Positivo

fPSA: PSA Libre

FR: Factores de riesgo

HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata

IGF-1R: Receptor del factor de crecimiento insulínico

IL-6: Interleucina 6

ISP: Índice de Salud Prostática¹

JAK: Quinasa de Janus

MMP: Metaloproteinasa de Matriz

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

p2PSA: [-2]proPSA

PHI: Prostate Health Index

PI3-K: Fosfoinositol 3 quinasa

PR: Prostatectomía radical

¹ ISP son las siglas de PHI en español

PSA: Antígeno prostático específico

PSAD: densidad del PSA

pT: estadiaje tumoral patológico

RM: Resonancia Magnética

rT: Estadiaje tumoral obtenido mediante resonancia magnética

sE-Cad: E-Cadherina soluble

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

STAT: Transductores de señal y activadores de la transcripción

TR: Tacto rectal

USPSTF: United States Preventive Services Task Force

VN: Verdadero Negativo

Introducción

Anatomía e Histología de la Próstata

La próstata es un órgano interno del aparato reproductor del hombre. Se sitúa en la pelvis justo delante del recto y debajo de la vejiga (Figura 1). Está compuesta por una mezcla de tejido glandular y muscular envueltos por la cápsula prostática compuesta, a su vez, de colágeno, elastina y abundante músculo liso y por la que discurren vasos sanguíneos y nervios. En la práctica clínica y en el contexto de la maniobra diagnóstica conocida como el tacto rectal (TR), la próstata se compone de dos lóbulos entre los cuales se encuentra un surco central. Su tamaño normal en el adulto se sitúa entorno a los 30 centímetros cúbicos (cc.), aunque puede presentar variaciones en función de la edad ¹. Las porciones iniciales de la uretra y los conductos eyaculatorios discurren a través de esta glándula convergiendo en el utrículo prostático.

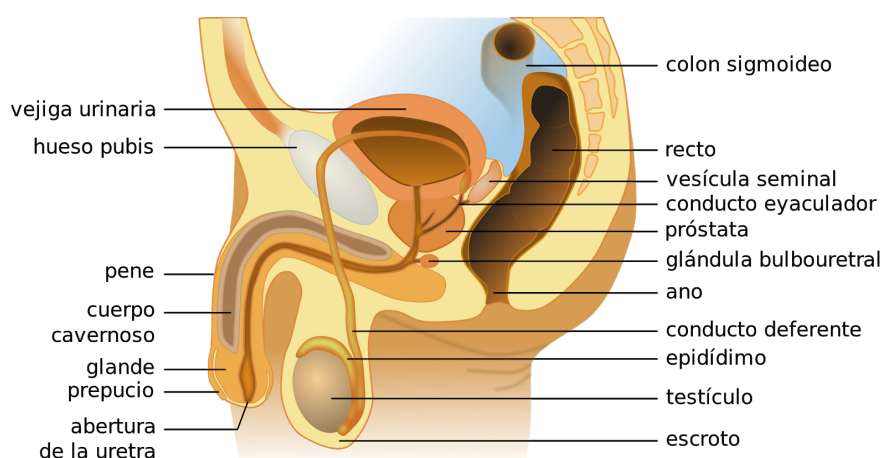


Figura 1. Esquema del aparato reproductor masculino y órganos próximos.

https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Male_anatomy_es.svg#filelinks

A nivel histológico, el interior de la próstata está formado mayoritariamente por un conjunto de glándulas tubuloalveolares. Estas glándulas están revestidas de epitelio secretor columnar pseudoestratificado. Se encuentran rodeadas de tejido conectivo y músculo liso que se contrae durante la eyaculación para expulsar las secreciones glandulares intraluminales (Figura 2). Mediante este proceso, generado como consecuencia del estímulo sexual, la próstata produce un fluido que se secreta a la uretra y que formará una parte fundamental del eyaculado por sus propiedades enriquecedoras y protectoras del espermatozoides.

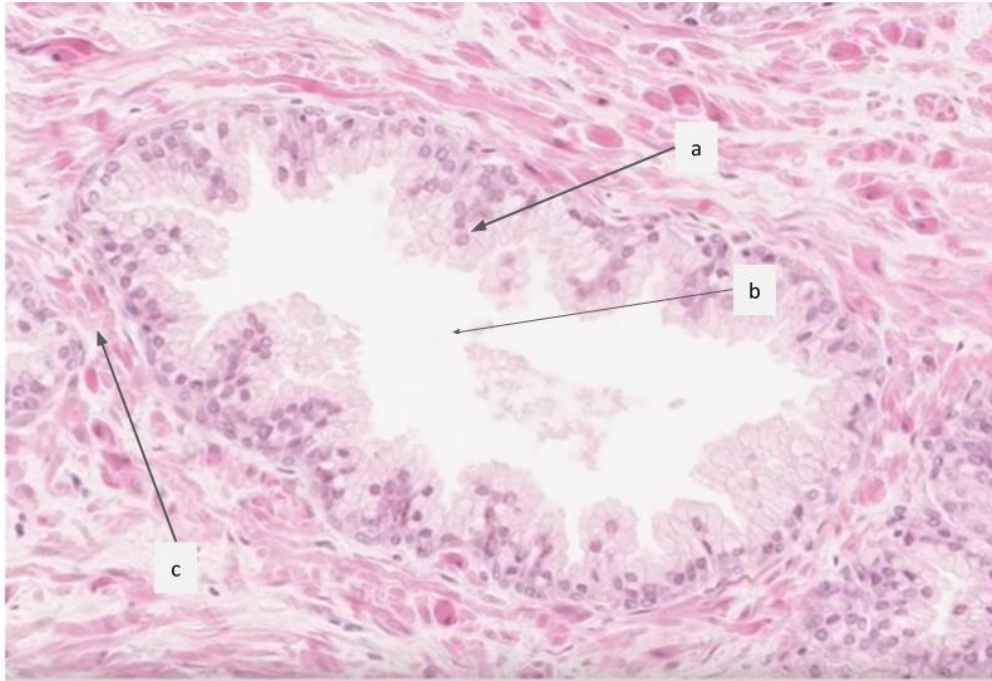


Figura 2. Histología de la Próstata:

a. Tejido columnar pseudoestratificado; **b.** Lumen glandular; **c.** Estroma (tejido conectivo y músculo liso).

El tejido glandular de la próstata se organiza en tres áreas principales utilizando la uretra como punto de referencia ² (Figura 3):

Zona Periférica

Abarca alrededor del 70% del tejido glandular prostático de las áreas apical, posterior y lateral. Envuelve las zonas transitoria y central. Es en esta zona donde se localiza el 70-75% de los casos de cáncer de próstata (CaP).

Zona de Transición

Abarca entre el 5 y el 10% del tejido glandular prostático y es aquí donde, en caso de producirse una proliferación celular, se desarrolla la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Se sitúa rodeando la uretra y próxima al utrículo prostático y al tejido glandular periuretral. Un 20% de los casos de CaP emergen en esta zona.

Zona Central

Esta zona se encuentra envolviendo los conductos eyaculatorios. Aunque los casos de CaP surgidos de esta zona representan únicamente el 2,5%, estos suelen ser más agresivos y presentan un mayor riesgo de invadir las vesículas seminales ⁴.

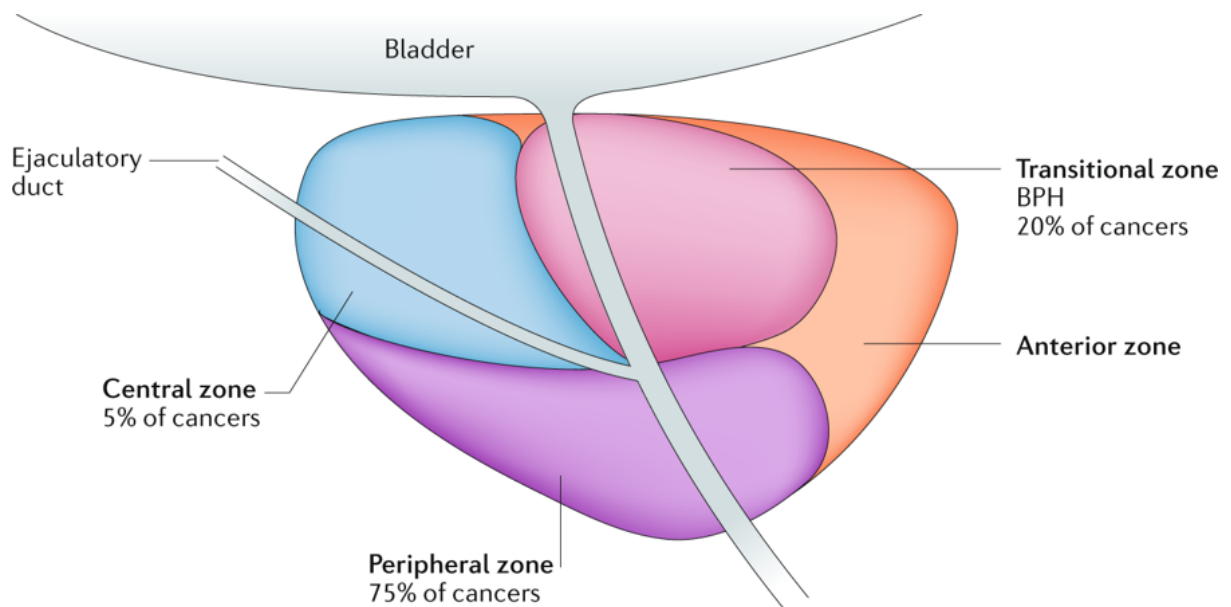


Figura 3. Anatomía zonal de la próstata ³.

Cáncer de Próstata

Epidemiología

Incidencia y Mortalidad

El CaP es la segunda malignidad de órgano sólido más diagnosticada a nivel mundial ^{5,6}. Representa la segunda mayor causa de enfermedad y mortalidad para los hombres. Cada año, 1.4 millones de hombres son diagnosticados, y 381.000 mueren, de CaP ⁷. Existe una posibilidad entre siete de ser diagnosticado de CaP antes de los 79 años de edad para los varones residentes en países con un índice sociodemográfico alto en comparación a una entre cincuenta y seis en países con un índice medio-bajo. Existe, por lo tanto, una variabilidad geográfica de la incidencia de CaP. La presencia de herramientas de cribado, como la determinación de niveles de antígeno prostático específico (PSA) en suero, y las diferencias en cuanto a factores de estilo de vida entre distintos países podrían estar relacionados con esta variabilidad ⁸.

En España, el CaP sigue siendo de los tumores más diagnosticados junto con el colorrectal ⁵. Se estima que el CaP presentó en el 2017 la mayor incidencia en varones en comparación al resto de cánceres.

La utilización de la determinación de niveles de PSA como herramienta de cribado tiene un impacto directo sobre la incidencia del CaP. En los años 80 y 90, regiones como Europa o E.E.U.U. experimentaron un aumento considerable de la incidencia de CaP tras su introducción y aplicación ⁹. Desde entonces, ha permitido que un mayor número de casos se hayan podido diagnosticar en estadios más tempranos o localizados de la enfermedad ¹⁰⁻¹². Este hecho podría explicar en parte la menor mortalidad asociada a CaP observada en los países que han apostado por el cribado en comparación a los que no lo incluyen en su práctica clínica habitual.

Factores de riesgo

La edad, raza, antecedentes familiares y carga o predisposición genética se consideran los factores de riesgo (FR) clásicos asociados a CaP en su totalidad (Tabla 1) ¹³⁻¹⁵. No obstante, el CaP es una enfermedad heterogénea lo cual determina que, aunque la mayoría de pacientes afectados lo están de formas indolentes o de crecimiento limitado, algunos desarrollan formas agresivas. Por este

motivo, algunos autores sugieren la necesidad de diferenciar aquellos FR asociados a la globalidad del CaP (CaP Total) de los asociados a las formas avanzadas o letales de la enfermedad ¹⁶. De esta forma sería posible la introducción de cambios de conducta o de estilo de vida en aquellos pacientes con riesgo elevado de CaP avanzado o letal con el objetivo de reducir la carga patogénica.

Edad

El CaP es excepcional en varones menores de 40 años. La incidencia de CaP se incrementa notablemente después de los 55 años de edad ⁵. Según el National Cancer Institute de E.E.U.U. la incidencia ajustada por edad por cada 100.000 hombres en 2014 era superior a 200 para pacientes entre 50 y 64 años de edad y de casi 600 para pacientes entre 65 y 74. La media de edad de diagnóstico, además, ha experimentado un adelanto como consecuencia de la introducción el uso del PSA y se sitúa actualmente en los 66 años de edad ¹⁷.

Raza

La incidencia de CaP varía notablemente entre varones de distintas razas o grupos étnicos. En hombres con descendencia africana la incidencia es hasta un 60% superior que la observada para caucásicos. Además, se acompaña de una mayor mortalidad y dificultad en el manejo por la presencia de formas más agresivas de la patología ¹⁸. La mayoría de estudios acerca de las diferencias entre razas y grupos étnicos se han llevado a cabo en E.E.U.U. por lo que las diferencias observadas en cuanto a mortalidad y manejo de las patologías, podrían estar influenciadas por las diferencias en cuanto a acceso al tratamiento, cribado y estado o grado del tumor en el momento de diagnóstico ¹⁹.

Antecedentes Familiares

El riesgo de desarrollar un CaP se multiplica hasta por tres en caso de contar o haber contado con un hermano o padre afectado de esta patología. Este riesgo se multiplica por nueve en caso de que ambos hayan estado afectados ^{20,21}. Una tendencia similar se observa en cuanto a mortalidad asociada a CaP en la que el riesgo se multiplica por dos en caso de contar con un hermano o padre fallecidos por esta causa ²².

Carga Genética

Algunos estudios realizados en gemelos muestran que gran parte de la agregación familiar surge como consecuencia de factores genéticos compartidos y estiman que la heredabilidad del CaP puede situarse entorno al 57% ²³. El gen BRCA2 ha cobrado especial interés al detectarse casos de riesgo

intermedio y riesgo alto de CaP en portadores de mutaciones en este gen en comparación a los casos en no portadores ²⁴.

Factor de Riesgo	Calidad de la Evidencia
Aumento del riesgo	
<i>Edad Avanzada</i>	Alta
<i>Raza/descendencia Africana</i>	Alta
<i>Antecedentes Familiares</i>	Alta
<i>Carga genética</i>	Alta

Tabla 1. Factores de Riesgo de CaP (Total)

Factor de Riesgo	Calidad de la Evidencia
Aumento del riesgo	
<i>Estatura Alta</i>	Alta
<i>Lípidos en sangre altos</i>	Moderada
<i>Obesidad</i>	Alta
<i>Tabaquismo</i>	Alta
<i>Lácteos (Consumo de..)</i>	Moderada
Disminución del riesgo	
<i>Actividad física</i>	Alta
<i>Café (Consumo de..)</i>	Muy Baja
<i>Tomates (Consumo de..)</i>	Moderada
<i>Pescado (Consumo de..)</i>	Baja
<i>Vitamina D (Consumo de..)</i>	Baja
<i>Estatinas (Consumo de..)</i>	Moderada

Tabla 2. Factores de riesgo de CaP avanzado o letal

Cribado del Cáncer de Próstata

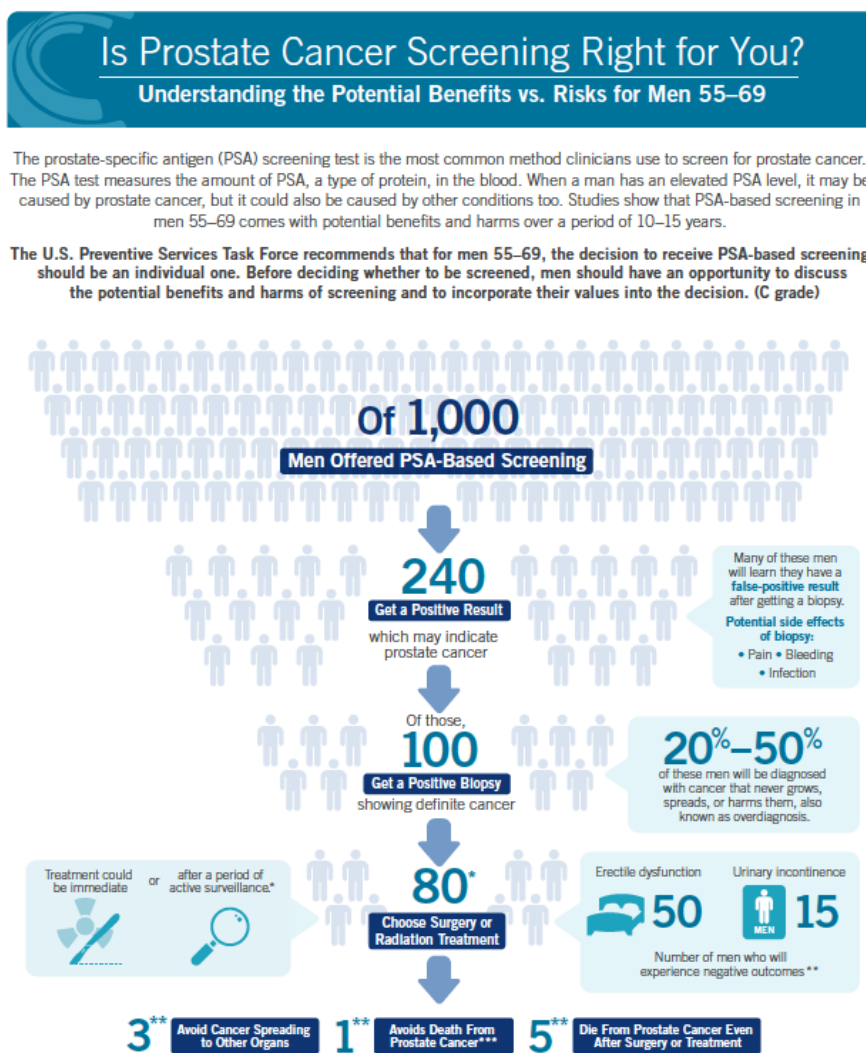
La supervivencia de los pacientes con CaP está íntimamente relacionada con el estadio del tumor en el momento del diagnóstico. Los pacientes diagnosticados de CaP en su estadio más temprano presentan una supervivencia a 5 años cercana al 100% mientras que aquellos en los que se detectan metástasis al diagnóstico, la supervivencia global cae hasta el 23,9%. Por este motivo, es importante la implementación de un sistema de cribado en varones asintomáticos con el objetivo de realizar un diagnóstico lo más precozmente posible puesto que ello debería reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.

La *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) ha variado a lo largo del tiempo el grado de recomendación atribuido a la utilización del PSA como herramienta de cribado²⁵⁻²⁷. A partir de Mayo del 2018, esta recomendación recibe un grado C para hombres entre 55 y 69 años y un grado D para hombres mayores de 70²⁸. Recomienda, por lo tanto, que los pacientes entre 55 y 69 años tomen personalmente la decisión de someterse al cribado del CaP tras haber sido informados acerca de los posibles beneficios y perjuicios de la prueba por parte de su médico. Para los pacientes mayores de 70 años la recomendación es la de no realizar el cribado ya que los posibles beneficios no superan a los perjuicios esperados.

Por lo tanto, el primer paso hacia el cribado de CaP debe ser siempre la transmisión de la información relativa al proceso por parte del médico al paciente. El objetivo es que el paciente pueda tomar la decisión de someterse al proceso basándose en el riesgo y los beneficios y perjuicios que puedan derivarse de su caso. La USPTS preparó una infografía (Figura 4) con la información que considera fundamental para la toma de decisión por parte del paciente. El objetivo es que el paciente entienda que por cada 1.000 pacientes entre 55 y 69 años que se sometan a la prueba de PSA, 240 obtendrán un resultado por encima del límite de normalidad. De estos, se obtendrán resultados positivos de CaP mediante biopsia en únicamente 100 de los cuales 80 tomarán la decisión de someterse a cirugía o radioterapia con intención curativa en algún momento tras el diagnóstico. De estos, se estima que aparezcan complicaciones como disfunción eréctil en al menos 50 pacientes y/o incontinencia urinaria en 15²⁹. Entre un 20 y un 50% de los pacientes con biopsia prostática (BP) positiva serán víctimas de un sobrediagnóstico ya que sus tumores nunca hubieran crecido ni afectado a otros órganos ni causado ningún daño^{30,31}.

Se estima que el cribado, mediante la determinación de niveles de PSA en suero, consigue evitar la aparición de tres (3) casos de CaP metastásico y uno (1) de muerte a consecuencia de este tipo de tumores por cada 1000 pacientes en los que se practica ^{32,33}.

La definición de una metodología y su frecuencia de aplicación para el cribado del CaP está en continuo debate. No obstante, la práctica más extendida o clínicamente aceptada es la realización de un TR junto con la determinación de niveles de PSA en suero ^{33,34}. Algunos estudios sugieren añadir una ecografía prostática transrectal al proceso ³⁵ mientras que otros optan por determinar únicamente el PSA en suero ³⁶.



Note: This summary document is based on a comprehensive review of PSA-based screening and treatment studies, and is meant for informational purposes. Men with questions should talk to a trusted health care professional to learn more about the potential benefits and harms of PSA-based screening. Estimates are based on benefits observed in the ERSPC trial for men aged 55 to 69 years and harms derived from pooled results from three treatment trials (ProtecT, PIVOT, and SPCG-4).

* This includes 65 men who choose surgery or radiation at diagnosis, as well as 15 men who choose to monitor their cancer initially and later have surgery or radiation when it progresses.

** Estimates based on benefits observed in the ERSPC trial for men aged 55 to 69 years and on treatment harms derived from pooled absolute rates in the treatment group in the three treatment trials (ProtecT, PIVOT, SPCG-4). Experienced harms may result directly from treatment, cancer, age, or other causes. Of men randomized to screening in the ERSPC trial, 83% had one or more PSA screening tests during the trial.

***1.3 deaths are avoided per 1,000 men offered PSA-based screening.

Data sources: Final Recommendation Statement: Screening for Prostate Cancer and Final Evidence Review: Screening for Prostate Cancer. U.S. Preventive Services Task Force. May 2018. www.uspreventiveservicestaskforce.org



Figura 4. Infografía de la USPTS dirigida a los pacientes candidatos de cribado de CaP.

Frecuencia y Método

Como norma general se recomienda abordar el cribado de CaP con varones de riesgo intermedio a la edad de 50 años. En varones de raza negra y/o con antecedentes familiares de CaP (sobre todo aquellos en los que apareció antes de los 65 años) y/o aquellos que sean, o haya una alta probabilidad de que sean, portadores de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, se recomienda empezar con el cribado a los 40-45 años^{34,35}.

En algunos estudios, se ha observado una disminución significativa de la mortalidad determinando, en intervalos de 2 a 7 años, los niveles de PSA en suero aisladamente (no acompañado de un TR)³⁶. En otro estudio no se observó una reducción de mortalidad por CaP en hombres entre 55 y 74 años sometidos a cribado mediante TR y PSA anuales³⁷. Parece que la tendencia actual es la de recomendar realizar el cribado de CaP cada 4 años determinando únicamente los niveles de PSA en suero.

Tacto Rectal (TR)

El TR suponía la primera línea de diagnóstico del CaP hasta la llegada del PSA. Consiste en la introducción del segundo dedo de la mano lubricado y cubierto por un guante estéril con el objetivo de palpar la próstata y evaluar su consistencia, uniformidad y tamaño³⁸. Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomiendan practicar un tacto rectal en todo paciente varón con disuria y remitir urgentemente al servicio de urología si existe sospecha de malignidad³⁹.

En la revisión más reciente realizada para describir la precisión diagnóstica de la prueba se observó una sensibilidad y una especificidad del TR como predictor de CaP en pacientes sintomáticos de 28,6% y 90,7% respectivamente⁴⁰. Los valores predictivos positivo y negativo fueron de 42,3% y 84,2% respectivamente. Su baja sensibilidad puede deberse a que la percepción de irregularidades por parte del examinador puede no ser experta o simplemente la lesión no tenga una consistencia sospechosa o no se encuentre en el lugar accesible a la exploración⁴¹⁻⁴³. Además, hay que valorar el hecho de que probablemente un TR anodino realizado en atención primaria en un paciente con sintomatología no evite que se acabe derivando el caso al especialista.

Antígeno Prostático Específico (PSA)

Descubierto por Wang y Valenzuela, la determinación de los niveles de PSA se introdujo en la práctica clínica en sustitución de la fosfatasa ácida prostática (PAP) por su mayor sensibilidad para la

detección de CaP ⁴⁴. El PSA se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso del citoplasma de las células del epitelio columnar de la glándula prostática y en las glándulas periuretrales ^{45,46}. Es liberado a través de la luz glandular alcanzando en el semen una concentración hasta un millón de veces superior a la encontrada en suero. Su principal función es la de licuar el coágulo seminal con la finalidad de permitir una mayor movilidad de los espermatozoides ⁴⁷.

En la actualidad el PSA sigue considerándose el más útil de los biomarcadores en el manejo de los pacientes con CaP y se requiere en todas las fases de la enfermedad ⁴⁸. Se estima que las elevaciones del PSA pueden preceder entre 5 y 10 años a la aparición de signos o síntomas clínicos de CaP ^{49,50}.

La mayoría de los estudios más relevantes sobre el cribado de CaP establecen un valor de corte de 4 ng/mL ⁵¹⁻⁵⁴. Mucho se ha debatido acerca de cuál debería ser el valor de referencia sobre el cual indicar la realización de una biopsia prostática. Con el valor de 4.0 ng/ml, no obstante, se observa un considerable número de tumores de alto grado en pacientes con valores inferiores a esta concentración afectando negativamente a la sensibilidad de la prueba ^{55,56}. Por este motivo se ha propuesto bajar el nivel de corte lo cual ha abierto un debate que perdura hasta la fecha. Establecer un valor indicativo de realización de biopsia, si bien el posicionamiento mayoritario de las guías clínicas es el de no establecerlo y en su lugar realizar asesoramiento individualizado del riesgo para cada paciente, sigue siendo el objetivo del debate ⁵⁷. Se estima que la sensibilidad del PSA con este valor de corte (4.0 ng/mL) es del 21% para la detección de cualquier tipo de CaP y de 51% para la detección de CaP de alto grado (grado de Gleason ≥ 4) mientras que la especificidad se situaría entorno al 91% ⁵⁸. Si el valor de corte se redujera hasta los 3 ng/mL la sensibilidad aumentaría (32% para la detección de cualquier CaP y 68% para los de alto grado) pero la especificidad disminuiría (85%). Escoger un corte implica, por lo tanto, favorecer o empeorar la especificidad de la prueba respecto a su sensibilidad. Algunos estudios sugieren disminuirlo hasta 2,5 ng/mL y, en este supuesto, lo esperable sería observar hasta el doble de pacientes considerados potencialmente afectados de CaP ⁵⁹.

El valor predictivo positivo (VPP) para un valor de PSA > 4 ng/mL es aproximadamente de 30% ⁶⁰. Esto significa que en uno de cada tres hombres con valores elevados de PSA se detectará cáncer en su biopsia prostática (BP). Acotando a valores entre 4 y 10 ng/mL el VPP es de aproximadamente un 25% mientras que para valores > 10 ng/mL asciende hasta el 64% ⁶¹. Hay que tener en cuenta, no obstante, que el 75% de los CaP detectados en pacientes con valores de PSA entre 4 y 10 ng/mL se consideran potencialmente curables.

Cabe remarcar que los niveles de PSA no son directamente proporcionales al grado o estadio del CaP⁶². Aunque el PSA se considera un buen predictor de estado patológico en pacientes con niveles elevados, en aquellos pacientes con niveles en la “zona gris” (4-10 ng/mL) presenta una correlación muy pobre⁶³. En pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP)⁶⁴, prostatitis, retención urinaria⁶⁵ y tras intervenciones tales como la biopsia prostática⁶⁶ pueden producirse elevaciones de los niveles de PSA. También se han observado elevaciones en pacientes que hubieran eyaculado o que hubieran practicado ciclismo en un periodo de 48 horas anterior a la determinación^{67,68}. También se ha discutido la necesidad de aplicar un factor de corrección a los niveles de PSA observados en pacientes que están en tratamiento con inhibidores de la 5-alpha-reductasa. Algunos autores recomiendan multiplicar los valores observados en estos pacientes por 2⁶⁹⁻⁷¹. Otros sugieren que se haga esto durante los primeros dos años de tratamiento pero que se multiplique por 2,5 en pacientes con tratamientos más duraderos⁷².

Con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico del PSA se han venido desarrollando nuevos algoritmos diagnósticos como la *densidad del PSA (PSAD)*, el *cociente fPSA/PSA total* y más recientemente el *Prostate Health Index (PHI)*, *Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)*, *4kScore*, *SelectMDx*, etc. De estos últimos, ninguno se ha establecido hasta el momento como biomarcador de uso habitual principalmente por su elevado coste y por la falta de evidencia científica de alta calidad que garantice su inclusión en las guías clínicas.

1. PSAD

Su rendimiento predictivo de CaP ha obtenido resultados variables. En algunos estudios se ha observado una mayor sensibilidad y especificidad que el PSA⁷³⁻⁷⁵. Por este motivo se ha llevado a cabo su inclusión en algoritmos clínicos y herramientas de carácter pronóstico y diagnóstico⁷⁶⁻⁷⁸. El *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* establece el hallazgo de un valor de PSAD < 0,15 ng/ml/ml como criterio para la clasificación del CaP como de riesgo muy bajo. En otros estudios, sin embargo, se ha observado que la PSAD aporta poco valor en comparación a la determinación aislada del PSA por lo que proponen limitar su uso a aquellos casos en los que existe un TR anómalo o niveles elevados de PSA⁷⁹⁻⁸¹. El cálculo de la PSAD se obtienen de la siguiente manera:

PSAD: PSA/volumen prostático

2. Cociente PSA libre/PSA Total

El fPSA predomina en el suero de pacientes con HBP en comparación con aquellos con CaP⁸². Por lo tanto, este cociente aumenta la especificidad del PSA para la distinción de HBP de CaP en numerosos estudios en los que el punto de corte se estableció entre el 18-23%.⁸³⁻⁸⁶.

3. Prostate Health Index (PHI)

El PHI es un algoritmo matemático aprobado por la FDA en 2012 que combina los valores del PSA en suero con sus isoformas fPSA (fPSA) y [-2]proPSA (p2PSA) con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico frente al CaP⁸⁷. Está incluido en las guías de detección temprana de CaP del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Algunos estudios, en los que se empleó PHI y se comparó su rendimiento frente a PSA, reflejan una mejoría en cuanto a especificidad en la detección de CaP⁸⁸⁻⁹³. Además se ha observado que los valores altos de PHI se asocian a un mayor riesgo de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical (PR)⁹². En uno de los estudios con la cohorte más grande hasta la fecha, el número de biopsias positivas observadas aumentaba en relación al aumento de valores de PHI. Además, el valor de PHI era significativamente mayor en pacientes con tumores con un Gleason ≥ 7 en comparación con aquellos con un Gleason < 7 ($p=0.0018$) lo cual dota a este parámetro de un mayor poder de discriminación entre tumores agresivos de los que no lo son⁹⁴.

El algoritmo, se compone de lo siguiente:

$$\text{PHI} = (\text{p2PSA/fPSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$$

Posibles Perjuicios del Cribado

Complicaciones derivadas de la biopsia prostática

En aquellos individuos en los que el cribado sugiere la presencia de un CaP se suele realizar una biopsia prostática con intención diagnóstica. Este procedimiento no está exento de riesgos ya que se trata de un proceso invasivo. El mayor riesgo de este tipo de intervenciones es la aparición de complicaciones infecciosas^{95,96}.

La detección mediante programas de cribado de enfermedades que no hubieran alcanzado un estado clínico significativo tiene el riesgo de que se acabe sometiendo a los pacientes que las padecen a pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios. En el caso del abordaje diagnóstico del CaP la mayoría de los hombres con resultados potencialmente patológicos del cribado presentan estadios tempranos de la enfermedad. Existe el riesgo de que a estos pacientes se les ofrezca un abordaje diagnóstico o curativo invasivo cuando no sea necesario o, al menos, en el momento en el que su rendimiento no sea el óptimo. Por ello una vigilancia activa de estos pacientes a la espera del momento en el que las pruebas diagnósticas como la BP puedan ofrecer un mejor rendimiento serviría para mitigar los efectos del sobrediagnóstico ⁹⁷.

Otros biomarcadores

Interleucina 6 (IL-6)

La relación entre inflamación y carcinogénesis aparece reforzada cada vez con mayor frecuencia en la literatura científica. En el desarrollo del CaP intervienen una combinación de factores genéticos y ambientales. En este contexto la inflamación crónica juega un papel determinante en la regulación de procesos celulares en la carcinogénesis de próstata entre los que se incluyen alteraciones de la respuesta inmune y de la regulación del microambiente tumoral ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Buena parte de estas alteraciones se producen como resultado del desequilibrio en la producción de citoquinas, quemoquinas, factores transcripcionales y agentes oxidativos ¹⁰¹.

La Interleucinas son citoquinas pleiotrópicas involucradas en un amplio rango de actividades biológicas tales como la regulación inmunológica, la hematopoyesis, la inflamación y la oncogénesis. De todas las citoquinas, la IL-6 es de las más estudiadas y su función reguladora del CaP está bien reconocida.

La IL-6 media en diversos procesos fisiológicos entre los que destacan el control de la reacción de fase aguda en el inicio de la inflamación aguda, la regulación de la activación y diferenciación de células B y T y el apoyo a la supervivencia y proliferación celular ¹⁰². Sin embargo, sigue sin establecerse con claridad cómo se produce el estímulo inicial que desencadena la inflamación relacionada con el CaP. Se han propuesto la intervención de agentes infecciosos, reflujo urinario, lesiones epiteliales, obesidad, diabetes y dieta inadecuada, todos ellos relacionados con la generación de inflamación.

El avance del CaP se caracteriza histológicamente por la presencia de infiltrados de células linfoides y mieloides en el tejido tumoral, en su mayoría conglomerados de linfocitos CD4+ ^{103,104}. En el estudio fenotípico de estos CD4+ se observa afinidad por las células Th17 y subgrupos concretos de células reguladoras T (Treg) cuya diferenciación está controlada por IL-6 ^{105,106}, entre otros mediadores solubles. Por otro lado, las células mieloides supresoras (MDSC), cuyo reclutamiento depende también de la IL-6, tienen la capacidad de suprimir la respuesta de las células T y se han relacionado también con la patogénesis de CaP ¹⁰⁷. Existen datos que sugieren que las células tumorales de CaP que se encuentran expuestas a un medio con macrófagos activados, son capaces de iniciar una respuesta inflamatoria, en la que secretan IL-6, generando una señal de retroalimentación positiva a las células inmunes presentes en el microambiente tumoral ¹⁰⁸ modulando la actividad de las células inmunes que infiltran el tumor hacia una actividad inmunosupresora y, por consiguiente, pro-tumoral.

La IL-6 media con un papel destacado en la inflamación aguda junto con la IL-1 y con el factor de necrosis tumoral (TNF) ¹⁰⁹. En estos procesos, la IL-6 se produce en los monocitos principalmente. En la literatura científica se han relacionado estas alteraciones de la homeostasis de la IL-6 con el desarrollo de metástasis y la resistencia a la quimioterapia de grupos concretos de células tumorales ⁷⁵. Sin embargo debemos considerar que el CaP es una enfermedad heterogénea en la que intervienen múltiples vías de transducción que pueden a su vez alterar el equilibrio entre proliferación y apoptosis celular ¹¹⁰. Por todo ello, cabría pensar que la IL-6 podría estar relacionada con la iniciación y desarrollo del CaP.

Las vías moleculares que se activan tras la unión de la IL-6 a su receptor, pueden resumirse en 3 vías principales que se encuentran recogidas en la Figura 5 ¹¹¹:

1. *Vía de señalización de la quinasa de Janus (JAK) y del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT).*

Representa la forma clásica de señalización de la IL-6. STAT acaba translocado al interior del núcleo para iniciar la transcripción de sus genes objetivo ¹¹⁴. En concreto STAT-3 es el más asociado a la señalización de la IL-6 entre la familia proteínas STAT. Actúa frente a factores de crecimiento y citoquinas involucradas en la inflamación carcinogénica.

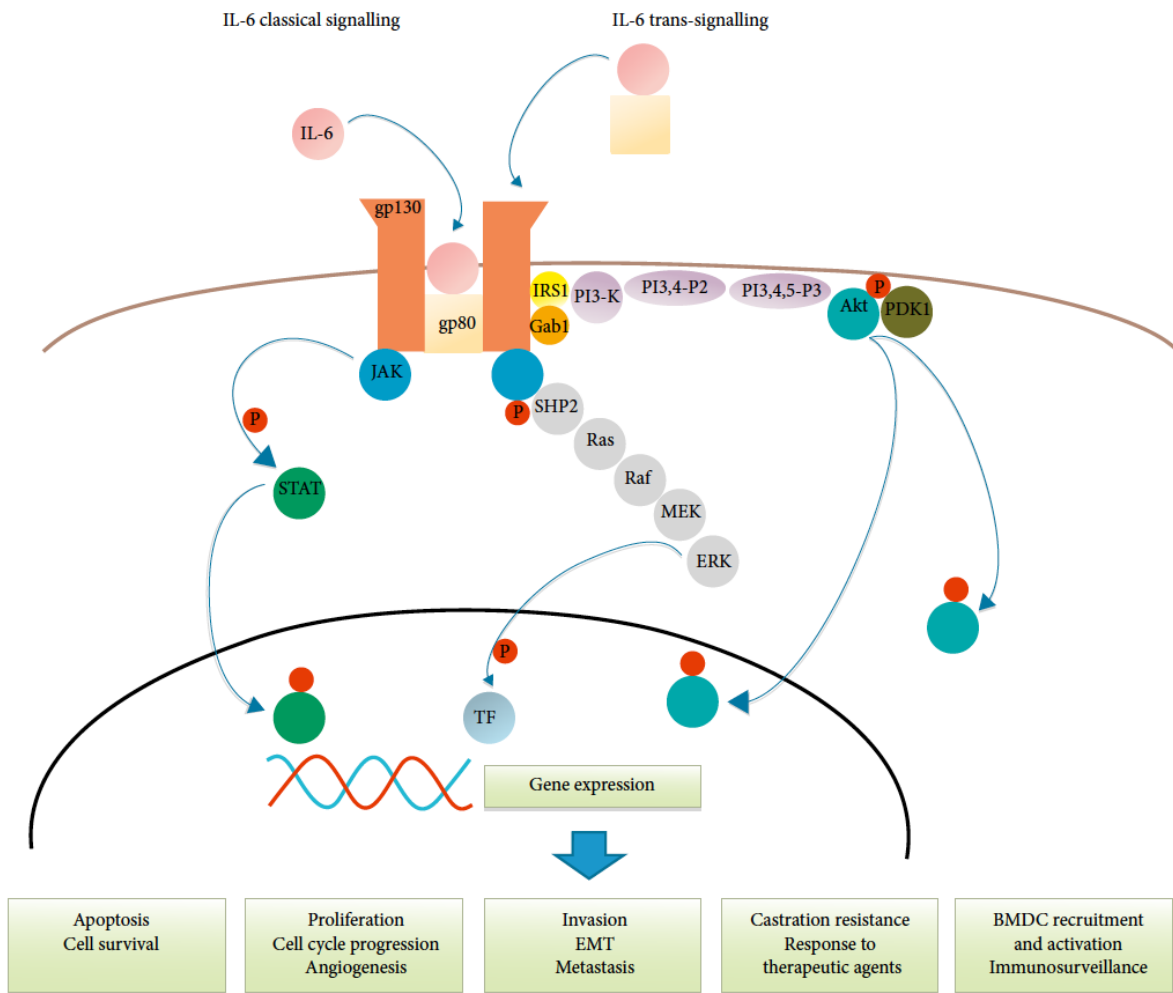


Figura 5. Vías de señalización de la IL-6 en el CaP.

2. *Vía de la proteína quinasa mitógeno activada regulada por señal extracelular (ERK-1-2-MAPK).*

Ésta y la vía de la fosfoinositol-3 quinasa (PIK-3) reciben la clasificación de señalización trans de la IL-6, puesto que la IL-6 se une a un receptor-alfa-IL-6 soluble que se encuentra libre en el suero de los pacientes previo a su incorporación al citoplasma celular. Se ha observado que bloqueando la señalización en trans se detiene la progresión de los cuadros clínicos derivados de la inflamación crónica por lo que se le atribuye a esta vía gran parte del potencial deletéreo de la IL-6 ¹¹².

3. *Vía de la fosfoinositol-3 quinasa (PI3-K)*

A través de esta vía que actúa sobre fosfolípidos de membrana acaba fosforilándose Akt, que actúa como factor de transcripción translocándose al núcleo donde participa en la regulación de una serie de actividades biológicas entre las que destacan los procesos proliferativos y anti-apoptóticos.

En definitiva, estas vías acaban generando un impacto sobre la expresión de sus genes diana situados en el núcleo de las células prostáticas. Diversos estudios han observado que niveles elevados de IL-6 se asocian con tumores más voluminosos, mayores puntuaciones en la escala de Gleason y presencia de metástasis nodales ^{113,114}. Estos niveles también se han observado notablemente elevados en pacientes con metástasis óseas ¹¹⁵. Este favorecimiento del potencial metastásico podría estar relacionado con la activación de la transición epitelio mesénquima (EMT) a través de las vías de señalización de la IL-6 ¹¹⁶. Además, los niveles plasmáticos de IL-6 y su receptor soluble se proponen como biomarcadores predictores independientes de progresión bioquímica tras cirugía en pacientes con CaP localizado ^{117,118}.

E-Cadherina soluble (sE-Cad)

En el desarrollo de las metástasis las células epiteliales sufren un cambio de características y adquieren un fenotipo parecido a las mesenquimales mediante la, anteriormente citada, EMT. En las células cancerígenas, el cambio que se produce en las moléculas de adhesión intercelular supone el punto de partida de la EMT y la atenuación de la expresión de E-Cadherina (E-cad) un indicador muy relevante del proceso.

La E-cad se expresa en células epiteliales donde se encarga de mantener su integridad y polaridad. Mediante la formación de complejos con la beta-catenina (B-Cat) mantiene la estructura celular, regula la adhesión celular, mantiene la estabilidad intercelular e inhibe el contacto intercelular ¹¹⁹⁻¹²².

En condiciones normales, E-cad se encarga de anclar B-cat a la membrana celular para evitar su entrada al núcleo y el consiguiente estímulo de la expresión de factores de transcripción relacionados con la EMT (SNAI, ZEB, TWIST) reduciendo así la posibilidad de metástasis ¹²³.

La E-cadherina soluble (sE-Cad) es el fragmento proteolítico extracelular de la E-cad. La sE-cad, una vez escindida, adquiere propiedades distintas de la E-cad. Por un lado daña las uniones de anclaje

intercelulares e interfiere en su formación en procesos de agregación celular y por otro estimula las metaloproteinasas de matriz (MMP) y las metaloproteinasas-desintegrina (ADAM) favoreciendo la invasión de células tumorales y la metástasis. Además sE-cad se une a receptores celulares produciendo la activación o inhibición de vías de señalización favoreciendo así la supervivencia, proliferación y migración de células cancerígenas^{124,125}. Algunos ejemplos son:

1. *Activación de vías de señalización de crecimiento y supervivencia celular mediante la unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).*

La sE-cad tiene la capacidad de unirse a distintos receptores de la familia EGFR para formar un complejo regulando así el crecimiento y supervivencia de las células cancerígenas¹²⁶. Se ha demostrado, de hecho, que la sE-cad puede activar cualquiera de los 4 miembros (HER 1-4) de la familia EGFR y que esta interacción, a través de la activación de las vías de señalización de las proteínas quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK-1-2) y de AKT, está íntimamente relacionada con la proliferación, invasión y metástasis del cáncer de mama¹²⁷.

2. *Activación de vías de señalización de crecimiento y supervivencia celular mediante la unión al receptor del factor de crecimiento insulínico (IGF-1R).*

La interacción entre los tres receptores de esta familia y sus ligandos juega un papel fundamental en la regulación de la proliferación y desarrollo tisular^{128,129}. sE-cad tiene la capacidad de formar un complejo con IGF-1R también con la consiguiente activación de las vías de las vías MAPK y PI3-K y la regulación de la expresión de MMP y ADAM¹³⁰. En un estudio se observó un aumento de la expresión nuclear de ADAM-10 en líneas celulares de CaP tratadas con IGF-1¹³¹.

3. *Supresión de la respuesta inmune antitumoral mediante la unión al receptor G1 tipo lectina de células killer (KLRG1).*

KLRG1 es un receptor de las células natural killer (NK) y de las células T¹³². Formado el complejo, participa principalmente en la respuesta inmune anti-tumoral. Por lo tanto

cualquier defecto registrado en la proliferación o funcionalidad de esta línea estimula la progresión del cáncer ¹³³. Esto ocurre precisamente tras la unión de sE-cad con KLRG1 en la superficie de células NK y T ¹³⁴. Como resultado se produce una inhibición de la reactividad antigénica, la proliferación celular y la producción en respuesta al estímulo antigénico de TNF-alfa y otras citoquinas por parte de células inmunes efectoras ¹³⁴.

sE-cad se ha detectado en suero y/u orina de múltiples tipos de cánceres entre los que se encuentra el de próstata. El cáncer colorrectal fue el primer tipo de cáncer asociado a aumentos de sE-cad en suero ¹³⁵. En estudios posteriores se observó la correlación de sus niveles en suero con el tamaño, grado, pronóstico desfavorable preoperatorio y riesgo de metástasis hepática del tumor ^{136,137}. También se han llevado a cabo múltiples investigaciones en relación al cáncer gástrico con resultados a los observados en el cáncer colorrectal. De nuevo los niveles elevados de sE-cad se observaron en pacientes afectados en comparación con los incluidos en el grupo control y se asociaron con un mayor tamaño del tumor y con niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA). Además esta línea de investigación validó la determinación de niveles de sE-cad en suero como factor pronóstico independiente ¹³⁸.

Se ha observado una correlación significativa entre las concentraciones de sE-cad en suero y el estadio y agresividad tumoral en pacientes con CaP ¹³⁹. De hecho algunos estudios observaron un mejor rendimiento pronóstico de sE-cad en comparación a PSA por su potencial para la diferenciación de tumores agresivos con puntuaciones de Gleason mayores o iguales a 7 y de pacientes en los que se llevó a cabo una reclasificación de estadio tras prostatectomía radical. Además también se ha establecido que los pacientes con niveles elevados de sE-cad por encima de 7.9 microg/l tienen un mayor riesgo de recurrencia a los 3 años tras la cirugía (PR) ¹⁴⁰.

Diagnóstico

Biopsia Prostática (BP)

La biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía es a día de hoy la técnica de elección para la obtención de tejido cuyo estudio histológico aporte el diagnóstico definitivo de CaP ^{141,142}. Mediante esta técnica se obtienen 12 muestras de tejido prostático. De esta manera se mejora la posibilidad, aunque de forma limitada, de obtener muestras de las zonas anterior y lateral de la próstata y se aumenta la tasa de detección del procedimiento en comparación al método de obtención de 6 muestras empleado antiguamente ¹⁴³.

La técnica no está exenta de complicaciones y por lo tanto es susceptible de mejora. Al realizarse la técnica a través del recto la probabilidad de infección es relativamente alta a pesar de realizar profilaxis previa con quinolonas. Por esta razón y por la dificultad de obtener muestras de las zona anterior de la próstata, la cual podría llegar a albergar el 17% de los CaP según algunos estudios ¹⁴⁴, se opta en ocasiones por realizar biopsias trans-perineales ¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Esta técnica, no obstante, requiere un abordaje anestésico más complejo y por lo tanto no puede realizarse en la consulta de urología o en el ámbito ambulatorio por lo que su uso sigue siendo muy limitado. No obstante, con el avance de la tecnología y con la adaptación y el aprendizaje del personal con respecto a esta técnica, su accesibilidad cada vez es mayor por lo que es posible que en el futuro acabe convirtiéndose en el gold standard para el diagnóstico del CaP.

La calidad de la imagen representa el área de mejora principal en cuanto al rendimiento diagnóstico de la BP. Así, la combinación de la ecografía en tiempo real con la resonancia magnética permite definir y visualizar con mayor precisión lesiones sospechosas que biopsiar. Algunos estudios han observado la detección de un 30% más de CaP de alto riesgo y un 17% menos de CaP de bajo riesgo utilizando esta técnica ¹⁴⁸. Se estima que esta técnica detecta un 12% más de CaP clínicamente significativo en comparación a la biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía (12 muestras) ¹⁴⁹.

Pronóstico

Clasificación y Estadía

Clasificación basada en la puntuación de Gleason

En el año 2005 la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) introdujo unas modificaciones en el sistema de clasificación del adenocarcinoma de próstata desarrollado por Donald Gleason en el año 1966 ¹⁵⁰. Este sistema de puntuación está basado en la diferenciación glandular y patrón de crecimiento observado en las células cancerígenas de la próstata. Por lo tanto, cuanto peor sea el aspecto microscópico del tejido prostático obtenido mediante cirugía o biopsia, mayor será la puntuación de Gleason y peor será el pronóstico del CaP.

Para obtener una puntuación de Gleason, el anatomopatólogo otorgará una puntuación al grupo glandular predominante que se observa microscópicamente en el tejido prostático. A continuación repetirá el procedimiento para el segundo grupo con mayor presencia en el tejido. Sumando ambas,

habrá obtenido una puntuación de Gleason para el tejido prostático observado. En función del patrón celular observado la puntuación de Gleason se divide en 5 grados ¹⁵¹:

Gleason 1	Nódulos bien diferenciados con patrón glandular individualizado, compactado y homogéneo sin invasión de tejido adyacente. Gran tamaño glandular. Forma redondeada u oval.
Gleason 2	Nódulos diferenciados de glándulas individuales y separadas pero menos compactadas entre sí y en algunas ocasiones invadiendo mínimamente el tejido prostático adyacente. Gran tamaño glandular. Forma redondeada u oval.
Gleason 3	Extensión clara a tejido prostático adyacente. Glándulas de distinto tamaño y forma. Tamaño heterogéneo con presencia de algunas glándulas de tamaño pequeño y otras alargadas o angulares.
Gleason 4	Glándulas fusionadas difícilmente distinguibles unas de otras. Lumen desaparecido o difícilmente identificable. Aspecto de superficie perforada.
Gleason 5	No se aprecia diferenciación glandular.

Tabla 3. Patrones Histológicos del CaP. Clasificación de Gleason.

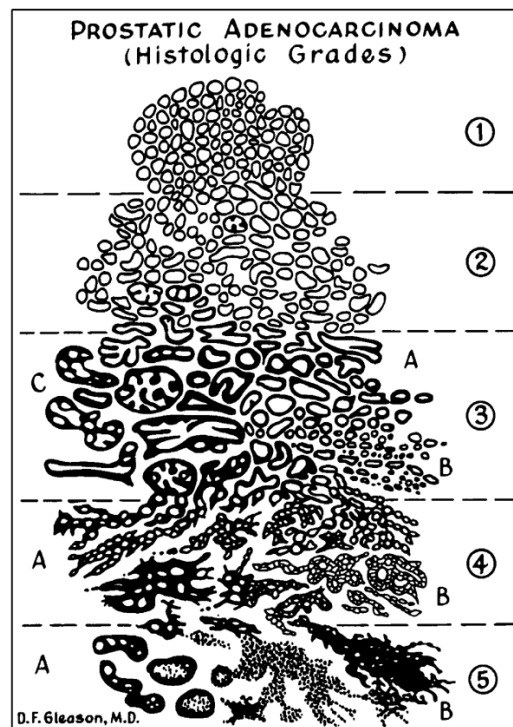


Figura 6. Patrones Histológicos del CaP. Clasificación de Gleason ^{151,152}.

La modificación más reciente respecto a la clasificación del CaP basado en la puntuación de Gleason, aceptada y adoptada por la organización mundial de la salud (OMS), vería la luz en el año 2016 ¹⁵³:

Grado 1 (GG1)	Tumores con puntuación de Gleason ≤ 6
Grado 2 (GG2)	Tumores 3 (patrón primario) + 4 (patrón secundario) =7
Grado 3 (GG3)	Tumores 4 (patrón primario) + 3 (patrón secundario)=7
Grado 4 (GG4)	Tumores con puntuación Gleason = 8
Grado 5 (GG5)	Tumores con puntuación Gleason ≥ 9

Tabla 4. Grupos de Grados (ISUP): Modificación de la Clasificación Basada en la Puntuación de Gleason ^{153,154}.

Estadaje mediante el sistema tumor-nódulo-metástasis (TNM)

El tratamiento radical del CaP (prostatectomía radical o radioterapia) tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida de muchos de los pacientes que lo reciben y por ello el estadaje resulta fundamental para categorizar la severidad de la enfermedad, realizar una estimación pronóstica y escoger el tratamiento o el abordaje adecuado ¹⁵⁵. Este sistema de clasificación, implementado por primera vez en 1978, valora una combinación del tamaño o extensión y localización del tumor primario (T), la afectación de los ganglios (nódulos) linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M).

La determinación del estadio del tumor primario o estadaje clínico (cT), tiene como objetivo determinar el tamaño y localización del tumor. Las últimas recomendaciones al respecto establecen que se utilice para ello, únicamente, la información obtenida a través del tacto rectal para clasificar el tumor en alguna de las las categorías observadas en la tabla 5.

cT	Tx	No existe la posibilidad de valoración
	T0	No hay evidencias del tumor primario
	T1	Tumor clínicamente insignificante que no se palpa
	T1a	Hallazgo histológico incidental en menos del 5% del tejido resecado
	T1b	Hallazgo histológico incidental en más del 5% del tejido resecado
	T1c	Tumor hallado en BP pero que no se palpa
	T2	Tumor palpable y localizado íntegramente en la próstata
	T2a	El tumor ocupa la mitad o menos de un lado
	T2b	El tumor ocupa más de la mitad de un lado pero sin llegar a afectar al otro
	T2c	El tumor afecta a ambos lados
	T3	Tumor que sale de la próstata sin adherirse ni afectar estructuras externas
	T3a	Tumor que se extiende más allá de los límites prostáticos
	T3b	El tumor invade las vesículas seminales
	T4	El tumor invade las vesículas seminales y otras estructuras adyacentes (recto, vejiga, músculos elevadores, etc).

Tabla 5. Estadiaje clínico del CaP

En el caso de producirse el estadiaje mediante el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica tras prostatectomía radical, también conocido como el estadiaje patológico (pT), la clasificación se llevaría a cabo en una de las categorías recogidas en la tabla 6.

pT	T2	Tumor confinado en la próstata
	T3	Tumor que se extiende más allá de los límites prostáticos
	T3a	Tumor que se extiende más allá de los límites prostáticos
	T3b	El tumor invade las vesículas seminales
	T4	El tumor invade las vesículas seminales y otras estructuras adyacentes (recto, vejiga, músculos elevadores, etc).
N	NX	Nódulos linfáticos no valorados
	N0	Nódulos linfáticos no afectados
	N1	Metástasis en nódulos linfáticos regionales
M	M0	No hay metástasis
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis en nódulos linfáticos no regionales
	M1b	Metástasis en hueso
	M1c	Metástasis en otras localizaciones con o sin afectación ósea

Tabla 6. Estadificación patológica del CaP

La última actualización del manual de estadiaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) se publicó en 2018 ¹⁵⁶. Esta versión también incluye los niveles de PSA en el momento del diagnóstico y la clasificación basada en la puntuación de Gleason para la realización del estadiaje:

ESTADIO	T	N	M	PSA (ng/mL)	CLASIFICACIÓN GLEASON
I	cT1-cT2a	N0	M0	<10	1
I	pT2	N0	M0	<10	1
IIA	cT1-cT2a	N0	M0	≥10, <20	1
IIA	pT2	N0	M0	≥10, <20	1
IIA	cT2b-c	N0	M0	<20	1
IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
IIC	T1-2	N0	M0	<20	3
IIC	T1-2	N0	M0	<20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
IIIB	T3-4	N0	M0	Cualquier PSA	1-4
IIIC	Cualquier T	N0	M0	Cualquier PSA	5
IVA	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquiera
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquiera

Tabla 7. Estadios del CaP según la AJCC

Valoración del Riesgo

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Los sistemas de clasificación del riesgo tienen el objetivo de apoyar al médico en la toma de decisiones con respecto al manejo del CaP ¹⁵⁷. Como cualquier otro protocolo o algoritmo, se exponen a multitud de valoraciones y muestran un rendimiento variable en función del escenario en el que se aplican si bien se acepta de forma generalizada su superioridad como herramienta de apoyo a la toma de decisiones que el estadiaje clínico aisladamente ^{158,159}. La NCCN establece en su versión 4.2018 unas actualizaciones con respecto a la clasificación de los grupos de riesgo del CaP.

Esta clasificación (Tabla 8) se utiliza además para predecir la probabilidad de recidiva bioquímica tras tratamiento radical del CaP ¹⁶⁰.

Riesgo	Criterios de inclusión
Muy Bajo	T1c Y ,
	Gleason grado 1 (GG1) Y ,
	PSA < 10 ng/mL Y ,
	< 3 cilindros positivos en BP Y ,
	≤ 50% de CaP en los cilindros Y ,
	Densidad PSA < 0,15 ng/ml/ml
Bajo	T1-T2a Y ,
	Gleason grado 1 (GG1) Y ,
	PSA < 10 ng/mL
Intermedio Favorable	T2b-c Ó ,
	Gleason grado 2 (GG2) Ó ,
	PSA 10-20 ng/mL,
	Y < 50% de cilindros positivos
Intermedio Desfavorable	T2b-c Ó ,
	Gleason grado 2 (GG2) o grado 3 (GG3) Ó ,
	PSA 10-20 ng/mL
Alto	T3a Ó ,
	Gleason grado 4 (GG4) o grado 5 (GG5) Ó ,
	PSA > 20 ng/mL
Muy Alto	T3b-4 Ó ,
	Patrón primario de Gleason 5 Ó ,
	> 4 cilindros con Gleason grado 4 (GG4) ó 5 (GG5)

Tabla 8. Estratificación del Riesgo según la NCCN

Valoración del Riesgo de Cáncer de Próstata (CAPRA)

La Universidad de California desarrolló el sistema de puntuación Cancer Of The Prostate Risk Assessment (CAPRA). Se trata de un sencillo sistema de puntuación validado por más de una decena de estudios ¹⁶¹. Es el único sistema que ha demostrado ser capaz de predecir tanto recidiva bioquímica como mortalidad asociada específicamente al CaP tanto en series con tratamiento quirúrgico como radioterapéutico ¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Edad en el diagnóstico	< 50 años	0 puntos
	> 50 años	1 punto
PSA (ng/mL) en el diagnóstico	< 6	0 puntos
	6,1 - 10	1 punto
	10,1 - 20	2 puntos
	20,1 - 30	3 puntos
	> 30	4 puntos
Grados de Gleason (BP)	ausencia de grado 4 ó 5	0 puntos
	patrón secundario gleason 4 ó 5	1 punto
	patrón primario gleason 4 ó 5	3 puntos
Estadio clínico (T)	T1-2	0 puntos
	T3a	1 punto
% de cilindros positivos	< 34%	0 puntos
	≥ 34%	1 punto

Tabla 9. Sistema de puntuación de riesgo de CAPRA

En función de la puntuación obtenida se lleva a cabo la estratificación del riesgo:

0-2 puntos	Riesgo Bajo
3-5 puntos	Riesgo Intermedio
6-10 puntos	Riesgo Alto

Tabla 10. Estratificación del Riesgo de la Universidad de California (CAPRA)

Cáncer de próstata clínicamente no significativo

Otra de las propuestas en relación a la clasificación del CaP es la discriminación entre cáncer considerado clínicamente significativo y no significativo. El objetivo es poder discriminar entre la necesidad de tratar a los pacientes o de incluirlos en un programa de vigilancia activa. Existen varias definiciones al respecto. La propuesta de Epstein sugería que aquellos casos en cuyas biopsias se hubiera hallado tejido cancerígeno en menos de un tercio de los cilindros (con menos del 50% del tejido afectado en al menos uno de los cilindros) y se hubiera observado una PSAD menor de 0,15 mg/mL/mL podían considerarse clínicamente insignificantes ¹⁶⁵. Se han desarrollado variaciones respecto a esta propuesta a lo largo del tiempo en las que, por ejemplo, se incluía el criterio de observar unos niveles de PSA <10 ng/mL o que el estadio T clínico fuera \leq T2a ¹⁶⁶. La propuesta más extendida establece los siguientes criterios para considerar el CaP como insignificante basado en los hallazgos de la BP ¹⁶⁷:

- <3 cilindros con hallazgos histopatológicos
- <50% de tejido del cilindro afectado
- Tejido clasificado como grado 1 de Gleason

Se han propuesto además una serie de modificaciones con respecto a estos criterios con el objetivo de mejorar la precisión pronóstica que permita realizar la indicación de tratamiento con mayor precisión ¹⁶⁸:

- \leq 2 cilindros con hallazgos histopatológicos
- Localización unilateral del tejido afectado
- Tejido clasificado como grado 1 ó 2 de Gleason

Toda institución sanitaria debe realizar una medicina centrada en el paciente y su bienestar. En vista de los datos epidemiológicos y del protagonismo del CaP a nivel global toda, iniciativa en busca de un abordaje más eficiente y seguro está justificada. Dada su alta incidencia y el elevado riesgo de someter a los pacientes a pruebas y tratamientos innecesarios la búsqueda de biomarcadores diagnósticos más eficientes y seguros para una identificación y clasificación precisa de pacientes con CaP se convierte en una necesidad, por lo que en el presente trabajo de tesis doctoral abordaremos este campo a través de diferentes aproximaciones.

Objetivos e Hipótesis

La utilización de PSA como herramienta diagnóstica del CaP ofrece un bajo rendimiento cuando los niveles observados en los pacientes se encuentran entre 3 y 10 ng/ml. El hallazgo e introducción en la práctica clínica de nuevos biomarcadores que permitan identificar y clasificar a los pacientes que realmente están afectados de CaP y diferenciarlos de los que no lo están aportaría una enorme seguridad a los pacientes en los que no habría que practicar pruebas invasivas innecesariamente. Por lo tanto, el **objetivo principal** de esta tesis es realizar un análisis exhaustivo del rendimiento de biomarcadores serológicos relacionados con la etiología inmuno-bioquímica del CaP realizando una valoración de su potencial discriminatorio entre la presencia y ausencia de CaP en pacientes con valores de PSA entre 3 y 10 ng/ml.

Objetivos específicos

1. Hallar niveles serológicos de PSA, p2PSA en cada paciente seleccionado para el estudio y utilizarlos para el cálculo de PHI, %fPSA y PSAD. Evaluar su aplicabilidad en función de accesibilidad y validez metodológica.
2. Hallar niveles serológicos de IL-6 y sE-Cad en cada paciente seleccionado para el estudio. Evaluar su aplicabilidad en función de accesibilidad y validez metodológica.
3. Realizar una comparación de los niveles de los biomarcadores estudiados con los resultados obtenidos mediante otras pruebas de apoyo al diagnóstico (TR, ECO o RM).
4. Realizar una comparación entre los niveles de los biomarcadores y los procedimientos diagnósticos anatomopatológicos de la BP y la PR.
5. Realizar una valoración de la capacidad diagnóstica de los biomarcadores del estudio con respecto a la presencia individualizada de prostatitis, hiperplasia benigna de próstata, CaP y CaP clínicamente significativo.
6. Realizar una valoración teórica del rendimiento que podría haber ofrecido la aplicación de los biomarcadores seleccionados, si se hubieran introducido en el abordaje diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio, prestando especial atención al número de BPs que ello tendría el potencial de evitar.

Hipótesis de trabajo

El índice PHI, IL-6 y sE-cad mejorarán el rendimiento del cribado bioquímico tradicional mediante PSA y permitirán, por lo tanto, realizar una indicación más precisa de la biopsia prostática.

Hipótesis nula

La introducción de PHI, IL-6 y sE-cad en el protocolo de cribado del CaP no mejorará el rendimiento del abordaje tradicional mediante la determinación de niveles de PSA y por lo tanto no permitirá una indicación más precisa de la realización de la biopsia prostática.

Material y Métodos

Selección de pacientes

La selección de pacientes se llevó a cabo desde el servicio de Urología del CHGUV. Ciñéndose a los criterios de inclusión y exclusión mencionados a continuación el número final de pacientes reclutados fue de 175.

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva y en todos ellos se llevaron a cabo todos los procesos de obtención de muestras y exploraciones complementarias descritas en esta sección.

A todos los pacientes se les entregaron las correspondientes hojas de información y se les invitó a donar sus muestras biológicas. Para ello se les pidió su autorización mediante la firma de los consentimientos informados necesarios para la realización de las pruebas de cribado y diagnósticas, la inclusión de los datos obtenidos en este proyecto de investigación y el almacenamiento de sus muestras en el biobanco del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

Criterios de inclusión

- Sexo masculino
- Edad entre 45 y 79 años
- Niveles de PSA total en suero entre 3 y 10 ng/mL
- Indicación de realización de primera BP

Criterios de exclusión

- Encontrarse en tratamiento con inhibidores de la 5-alpha-reductasa
- Infecciones genitourinarias documentadas en 30 días previos a la fecha de posible inclusión en el estudio.
- Pacientes que hayan recibido tratamientos con quimio o radioterapia en los 90 días previos a la fecha de inclusión en el estudio

Muestras

Sangre Periférica

Se obtuvieron 25 mililitros de sangre venosa de cada paciente repartidos en tubos específicos en función de la muestra requerida para cada área de estudio:

- Suero: 4 alícuotas de 750 microlitros para el estudio de los biomarcadores
 - Determinación de tPSA, fPSA, p2PSA, sE-cad e IL-6 en suero.
 - Los valores del PSA y sus derivados se utilizaron a su vez para realizar los siguientes cálculos:
 - PHI
 - PSAD (en combinación con el volumen prostático obtenido mediante ecografía transrectal)
 - fPSA/PSA
- Plasma citrato 3 K+: Utilizado para estudio preanestésico de coagulación
- Sangre total EDTA: Muestra congelada e incluida en el biobanco del CHGUV para futuras investigaciones.

Biopsias de Tejido Prostático

Obtenidos mediante BP transrectal ecodirigida para la obtención de 12 biopsias de tejido prostático (cilindros) para estudio anatomopatológico:

- Realizadas por un solo urólogo.
- 6 cilindros por lóbulo de los aspectos más posterolaterales.
- Analizadas por dos patólogos especializados.

Variables clínico-patológicas

Se recogieron las siguientes características clínicas de los pacientes: sexo, edad, motivo de consulta, antecedentes oncológicos personales y familiares, comorbilidades, hábito tabáquico, consumo de alcohol, y fecha de diagnóstico de CaP (en los casos confirmados). La confirmación diagnóstica fue realizada mediante el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica en pacientes sometidos a prostatectomía radical (PR), recogiendo en la base de datos el estadio patológico de cada paciente.

También se recogieron los datos de diagnóstico en aquellos casos en los que se documentaron patologías benignas de la próstata (prostatitis, hiperplasia benigna de próstata).

También fueron recogidos los datos del estadio clínico realizado por:

- Mediante Tacto Rectal (TR): **cT**
- Mediante Ecografía Prostática : **eT**
- Mediante Resonancia Magnética (RM): **rT**

Métodos Analíticos

Ensayo inmunoenzimático tipo Sandwich

Estos ensayos inmunoenzimáticos tipo sandwich utilizan anticuerpos específicos para fijarse a la molécula de interés. Por un lado se sirven de un anticuerpo unido a una fase sólida al que se une de forma específica la molécula que se desea estudiar. A continuación, un segundo anticuerpo se unirá a la molécula de interés que se encuentra unida al primer anticuerpo. Este segundo anticuerpo al entrar en contacto con un sustrato añadido a la reacción tiene la capacidad de desencadenar una respuesta luminiscente. Mediante un luminómetro, se mide la intensidad de luz emitida por la reacción para hallar la concentración de la molécula de interés en la muestra estudiada.

Existe la posibilidad de realizar estos inmunoensayos de forma completamente automatizada aunque es frecuente, sobre todo en el caso de aquellas pruebas que no se realizan con demasiada frecuencia, que deban realizarse muchos de los pasos de forma manual.

En nuestro estudio se determinaron de forma automatizada los biomarcadores PSA, fPSA, p2PSA e IL-6 en analizadores Beckman DXI 800 para los que se utilizaron kits de inmunoensayo *Access hybritech* de *Beckman Coulter*.

La determinación de sE-cad requirió de una fase preanalítica manual en placa de 96 pocillos (PathScan® Total E-Cadherin Sandwich ELISA Kit) y de su posterior análisis mediante un equipo Dynex DSX que combina un lector de longitud de onda y un software de transformación de lecturas en concentraciones serológicas mediante la interpretación de la curvas patrón.

Análisis Estadístico

En todos los análisis se ha llevado a cabo en primer lugar un análisis descriptivo de las variables de interés en el estudio. Para las variables cualitativas se han utilizado tablas de frecuencias, gráficos de sectores y gráficos de barras. Para las variables cuantitativas se han utilizado estimadores tanto de localización (medias como estimadores no robustos y medianas como estimadores robustos) como de dispersión (desviaciones típicas como estimadores no robustos y rangos intercuartílicos como estimadores robustos), así como histogramas y diagramas de cajas.

Para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas y seleccionar el tipo de pruebas a utilizar (paramétricas o no paramétricas), se han utilizado tanto pruebas analíticas (prueba de Kolmogorov-Smirnov) como gráficas (gráficos en papel probabilístico normal y diagramas de cajas).

En la comparación de marcadores entre dos poblaciones se han utilizado pruebas t de Student de comparación de medias de dos poblaciones independientes cuando la normalidad de las distribuciones puede asumirse, y pruebas de Mann-Whitney de comparación de dos muestras independientes en el caso en que esta hipótesis no puede ser asumida. En la comparación de marcadores entre más de dos poblaciones se han utilizado pruebas de análisis de la varianza para la comparación de medias en más de dos poblaciones cuando la normalidad de las distribuciones y la homogeneidad de las varianzas (evaluada mediante la prueba de Welch) puede asumirse, y pruebas de Kruskal-Wallis de comparación de más de dos poblaciones cuando las hipótesis anteriores no pueden ser asumidas. En el caso de que se hayan utilizado pruebas no paramétricas (que no requieren de la aceptación de hipótesis sobre la distribución de las variables), los resultados de las comparaciones son invariantes de si la comparación se hace sobre las variables originales o las variables transformadas utilizando logaritmos naturales, ya que están basadas en la ordenación relativa de los valores observados.

Para evaluar la concordancia de determinadas características cualitativas ordinales (tamaños tumorales estimados mediante diferentes técnicas o grados de Gleason estimados) se han utilizado índices kappa ponderados, seleccionando en la ponderación pesos cuadráticos para dar mayor relevancia a los mayores desacuerdos.

Para la predicción de los eventos de interés considerados en el presente estudio (prostatitis, hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata o cáncer de próstata clínicamente significativo) se han ajustado modelos de regresión logística utilizando como variables predictoras los marcadores

a evaluar. Debido a que la distribución de muchos de ellos estaba muy alejada de la normalidad, se han transformado para los ajustes los valores de estos marcadores utilizando logaritmos naturales, obteniendo así variables con distribuciones más normalizadas y ajustes de mayor calidad. En primer lugar se han ajustado modelos de regresión logística univariantes para cada uno de los marcadores de interés, evaluando el posible efecto protector o precursor del marcador estimado mediante el OR ajustado (y su intervalo de confianza asociado) y su nivel de significación. También se ha estimado el área bajo la curva ROC de cada uno de los modelos univariantes (y su intervalo de confianza asociado) que nos permite evaluar su capacidad diagnóstica. Esta área toma valores entre 0,5 (que es el asociado a un procedimiento diagnóstico basado exclusivamente al azar) y 1 (que es el asociado a un procedimiento diagnóstico perfecto). Para evaluar las predicciones que se obtendrían utilizando cada marcador de forma aislada (modelos univariantes), se han considerado dos puntos de corte para cada uno de ellos, uno asociado a una sensibilidad estimada del 90% y otro definido por el punto de corte que maximiza el índice de Youden.

También se han ajustado modelos de regresión logística multivariantes para modelizar la probabilidad de ocurrencia de cada uno de los eventos de interés del estudio. Para ello se ha seguido un esquema de selección de marcadores a considerar como factores pronóstico candidatos, teniendo en cuenta la facilidad de obtención en la práctica clínica. Se ha partido de un modelo basal con los marcadores más sencillos de obtener, y se ha evaluado la mejora en la capacidad diagnóstica del modelo al añadir nuevos marcadores a este modelo basal. En la construcción de todos los modelos multivariantes se han utilizado procedimientos secuenciales por pasos hacia adelante, de forma que en un primer paso entra la variable más significativa, y a continuación entra la variable que aporta una mayor explicación de la variabilidad de la probabilidad de ocurrencia del evento que no ha logrado explicar la variable inicialmente introducida. Este proceso sigue secuencialmente hasta que ninguna de las variables fuera del modelo explica una parte significativa no explicada por las variables en el modelo. Se ha evaluado la capacidad diagnóstica de cada modelo calculando el área que encierra bajo la curva ROC asociada, evaluando la presencia o ausencia de una mejora significativa utilizando pruebas de DeLong de comparación de dos curvas ROC. En base a todo ello se ha seleccionado un modelo final para la predicción de cada uno de los eventos de interés, para el que se ha evaluado su aplicabilidad (pacientes que quedan sin diagnosticar, pruebas innecesarias, etc.) estableciendo diferentes puntos de corte siguiendo criterios de sensibilidad estimada mínima (90%, 85% y 80%) o la maximización del índice de Youden asociado.

En todos los contrastes de hipótesis se ha considerado pruebas bilaterales con un nivel de significación estadística del 5%. Los intervalos de confianza estimados se han calculado considerando

un nivel de confianza del 95%. Para los análisis se han utilizado los programas estadísticos IBM SPSS 22 para Windows y R 3.5.2 para Windows.

Resultados

Estudio descriptivo de las características demográficas, clínicas y patológicas de la población a estudio

La Tabla 11 recoge una descripción de las principales características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. La mediana de edad de la cohorte fue de 65 años, siendo la mayoría de raza caucásica. En la Figura 7 puede verse la distribución de pacientes según la edad.

	Total
Total	174 (100%)
Edad	
Media (DT)	65,1 (7,1)
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)
Raza	
Caucásica	173 (99,4%)
Árabe	1 (0,6%)

Tabla 11. Características Demográficas de los pacientes

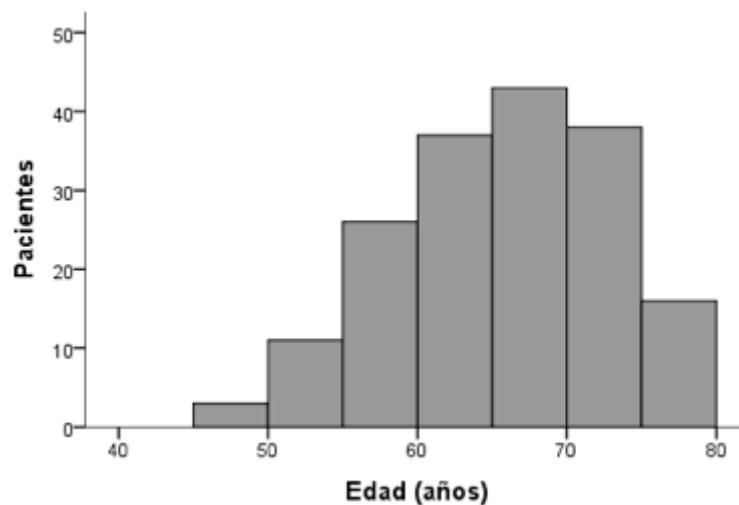


Figura 7. Distribución de Edad

En la Tabla 12 se aprecia la distribución del estadio tumoral clínico obtenido mediante tacto rectal (cT), ecografía (eT) y resonancia magnética (rT) de estos pacientes.

	Total		Total		Total
Total	174 (100%)	Total	174 (100%)	Total	174 (100%)
Tacto Rectal (cT)		Ecografía (eT)		RM (rT)	
<u>T1</u>	139 (79,9%)	<u>T1</u>	68 (39,1%)	<u>T1</u>	8 (4,6%)
		T1b	18 (10,3%)		
		T1c	50 (28,7%)	T1c	8 (4,6%)
<u>T2</u>	32 (18,4%)	<u>T2</u>	100 (57,5%)	<u>T2</u>	133 (76,4%)
T2a	25 (14,4%)	T2a	54 (31%)	T2a	30 (17,2%)
T2b	6 (3,4%)	T2b	29 (16,7%)	T2b	51 (29,3%)
T2c	1 (0,6%)	T2c	17 (9,8%)	T2c	52 (29,9%)
<u>T3</u>	3 (1,7%)	<u>T3</u>	6 (3,4%)	<u>T3</u>	33 (19%)
		T3a	4 (2,3%)	T3a	25 (14,4%)
		T3b	2 (1,1%)	T3b	8 (4,6%)

Tabla 12. Estadio tumoral obtenido mediante tacto rectal (cT), ecografía (eT) y RM (rT) a los pacientes.

Se realizó una comparación entre los valores del estadio tumoral clínico estimados a partir del tacto rectal (cT) y los obtenidos a través de la ecografía (eT) y de la resonancia magnética (rT). En la Tabla 13 puede verse la distribución de pacientes según la clasificación de estas características. Se obtiene una concordancia perfecta entre la ECO y el TR en 78 pacientes (44,8%), mientras que en 8 pacientes (4,6%) el TR ofrece estimaciones mayores que la ECO y en 88 pacientes (50,6%) el TR ofrece estimaciones menores que la ECO. En general la ECO da lugar a estimaciones mayores (estadios más avanzados) que el TR, con un índice kappa ponderado estimado entre ambas medidas de 0.252, lo que indica una fuerza de la concordancia entre ambas estimaciones **débil**.

Del mismo modo, se obtuvo concordancia perfecta entre la RM y el TR en 17 pacientes (9,8%), mientras que en 1 paciente (0,6%) el TR ofrece estimaciones mayores que la RM y en 156 pacientes (89,7%) el TR ofrece estimaciones menores que la RM. En general la RM da lugar a estimaciones mucho mayores que el TR, con un índice kappa ponderado estimado entre ambas medidas de 0,062, lo que indica una fuerza de la concordancia entre ambas estimaciones **pobre**.

		(cT) TR					
		T1	T2a	T2b	T2c	T3	Total
(eT) ECO	T1	65	3	0	0	0	68
	T2a	40	12	2	0	0	54
	T2b	23	4	1	0	1	29
	T2c	6	6	3	0	2	17
	T3	5	0	0	1	0	6
	Total	139	25	6	1	3	174
(rT) RM	T1	8	0	0	0	0	8
	T2a	24	6	0	0	0	30
	T2b	47	3	1	0	0	51
	T2c	37	11	3	0	1	52
	T3	23	5	2	1	2	33
	Total	139	25	6	1	3	174

Tabla 13. Comparación entre cT, eT y rT.

También se pueden comparar los estadios tumorales estimados mediante ecografía y resonancia magnética. La Tabla 14 recoge la comparación de estas estimaciones. Se observa una concordancia perfecta entre la ECO y el RM en 38 pacientes (21,8%), mientras que en 131 pacientes (75,3%) la RM ofrece estimaciones mayores que la ECO y en 5 pacientes (2,9%) la ECO ofrece estimaciones mayores que la RM. En general la RM da lugar a estimaciones mayores que la ECO, con un índice kappa ponderado estimado entre ambas medidas de 0,266, lo que indica una fuerza de la concordancia entre ambas estimaciones **débil**.

		(rT) RM					
		T1	T2a	T2b	T2c	T3	Total
(eT) ECO	T1	6	19	22	13	8	68
	T2a	1	9	18	20	6	54
	T2b	0	2	10	12	5	29
	T2c	1	0	1	7	8	17
	T3	0	0	0	0	6	6
	Total	8	30	51	52	33	174

Tabla 14. Comparación del estadio tumoral clínico estimado mediante ECO y RM

Como veremos en la próxima sección, en todos los pacientes se obtuvieron muestras de suero para realizar la determinación de una serie de marcadores biológicos asociados al CaP.

A todos los pacientes, de acuerdo con el protocolo diagnóstico, se les realizó una biopsia prostática de la que se obtuvieron 12 cilindros, obteniéndose un diagnóstico confirmado de CaP en 77 pacientes (44,3%), hiperplasia benigna de próstata en 39 pacientes (22,4%) y prostatitis en los 34 pacientes restantes (19,5%). En la Figura 8 se muestra el diagrama de Venn asociado al diagnóstico de estas tres alteraciones, donde puede verse que 42 pacientes (24,1%) no fueron diagnosticados de ninguna de ellas.

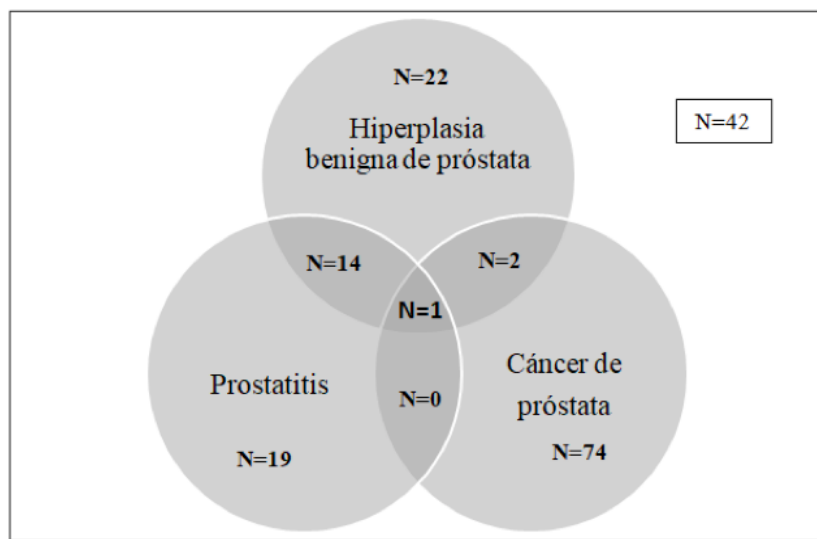


Figura 8. Distribución de pacientes según diagnóstico obtenido mediante BP

En los 77 pacientes (44,3%) diagnosticados de CaP, se detectó al menos un cilindro positivo de los 12 analizados en la biopsia. En la Figura 9 se aprecia la distribución del número de cilindros positivos en este conjunto de pacientes.

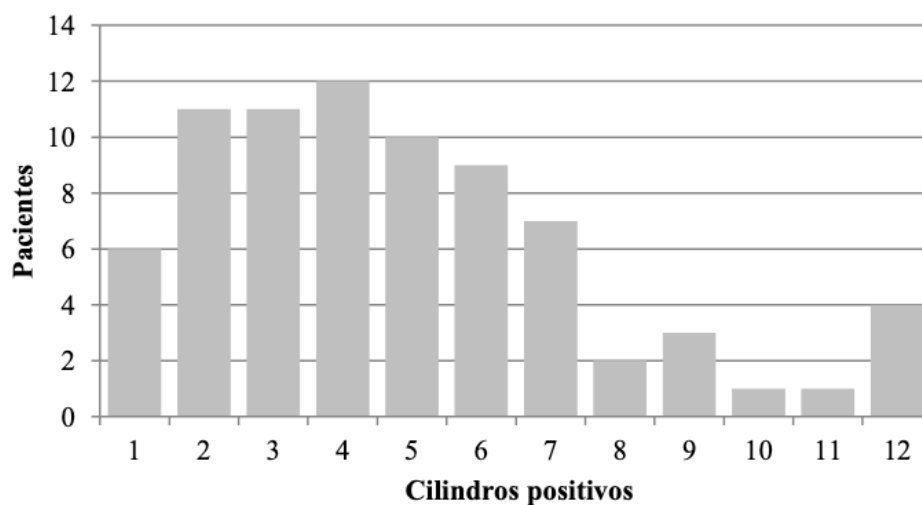


Figura 9. Distribución del número de cilindros positivos en pacientes con CaP

Para estos pacientes con biopsia positiva se registraron las puntuaciones de Gleason de los patrones primario y secundario de los cilindros obtenidos mediante la biopsia, que se describen en la Tabla 15. Podemos ver que hay:

- 44 pacientes (54,5%) con una puntuación igual o menor a 6
- 20 pacientes (26,0%) con una puntuación igual a 7
- 15 pacientes (19,5%) con una puntuación igual o mayor a 8

También se muestra la clasificación de pacientes según el sistema de 5 grados:

- Gleason de grado **1** (GG1) si la puntuación de Gleason igual o menor a 6
- Gleason de grado **2** (GG2) si es 3 (patrón primario) + 4 (patrón secundario)
- Gleason de grado **3** (GG3) si es 4 (patrón primario) + 3 (patrón secundario)
- Gleason de grado **4** (GG4) si la puntuación de Gleason es 8
- Gleason de grado **5** (GG5) si la puntuación de Gleason es de 9 ó 10.

En la Figura 10 se aprecia gráficamente la distribución de pacientes según las puntuaciones de Gleason asociadas a la **biopsia**.

	Total		Total
Pacientes con CaP	77 (100%)	Pacientes con CaP	77 (100%)
Gleason		Gleason secundario	
2+2	3 (3,9%)	2	9 (11,7%)
2+3	8 (10,4%)	3	45 (58,4%)
3+2	6 (7,8%)	4	13 (16,9%)
3+3	25 (32,5%)	5	10 (13,0%)
3+4	9 (11,7%)	Gleason total	
3+5	2 (2,6%)	4	3 (3,9%)
4+3	11 (14,3%)	5	14 (18,2%)
4+4	3 (3,9%)	6	25 (32,5%)
4+5	7 (9,1%)	7	20 (26,0%)
5+3	1 (1,3%)	8	6 (7,8%)
5+4	1 (1,3%)	9	8 (10,4%)
5+5	1 (1,3%)	10	1 (1,3%)
Gleason primario		Grados de Gleason	
2	11 (14,3%)	Grado 1 (GG1)	42 (54,5%)
3	42 (54,5%)	Grado 2 (GG2)	9 (11,7%)
4	21 (27,3%)	Grado 3 (GG3)	11 (14,3%)
5	3 (3,9%)	Grado 4 (GG4)	6 (7,8%)
		Grado 5 (GG5)	9 (11,7%)

Tabla 15. Puntuación de Gleason de la biopsia de los pacientes con cáncer de próstata.

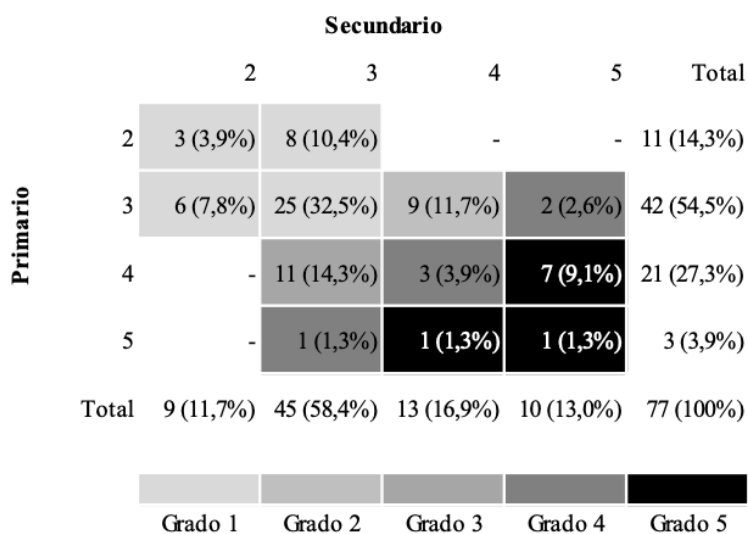


Figura 10. Distribución según Gleason de la biopsia de los pacientes con cáncer de próstata.

A partir del número de cilindros positivos y del grado de Gleason asociado a la biopsia puede definirse el nivel de significación del tumor observado. Se dice que el tumor es **clínicamente significativo** si se observan **más de dos cilindros positivos y/o un grado de Gleason asociado a la biopsia mayor de 2**, y no significativo en caso contrario.

En la Figura 11 se observa la distribución de ambas características sobre los 77 pacientes con cáncer de próstata, con 14 pacientes (18,2%) con un tumor clínicamente no significativo y 63 pacientes (81,8%) con un tumor clínicamente significativo.

	Número de cilindros positivos											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gleason 1	5	8	2	7	6	4	3	1	2	0	0	4
Gleason 2	1	0	4	0	2	1	0	0	1	0	0	0
Gleason 3	0	2	3	1	0	3	2	0	0	0	0	0
Gleason 4	0	1	1	2	0	0	1	1	0	0	0	0
Gleason 5	0	0	1	2	2	1	1	0	0	1	1	0

Clínicamente no significativo
 Clínicamente significativo

Figura 11. Distribución según cilindros positivos y grado Gleason de la biopsia de los pacientes con cáncer de próstata.

Respecto a la presencia de metástasis, de los 77 pacientes con biopsia positiva, se observa únicamente en 2 (2,6%). También se registró la presencia de recidiva bioquímica en 10 pacientes (13,0%).

Se llevó a cabo una clasificación de los pacientes según la escala **UCSF-CAPRA**, que ofrece una puntuación de 0 a 10 puntos según una serie de características observadas en el paciente y relacionadas con el riesgo asociado al cáncer detectado. Una de las características consideradas es la **edad** del paciente al diagnóstico, asignando cero puntos de riesgo si el paciente tiene una edad menor de 50 años (que no ocurre en ninguno de los pacientes con biopsia positiva) y un punto de riesgo para los pacientes con 50 o más años de edad (77/77).

También tiene en cuenta el **PSA** al diagnóstico, asignando cero puntos de riesgo si el PSA toma un valor menor o igual a 6 ng/ml (35/77) y un punto de riesgo si el PSA toma un valor mayor de 6 ng/ml y menor o igual a 10 ng/ml (42/77).

Otra de las características consideradas es el valor de **Gleason** clínico de la biopsia (primario y secundario), asignando cero puntos de riesgo si ambos Gleason son menores de 4 (42/77), 1 punto de riesgo si el Gleason secundario es mayor o igual a 4 con el primario menor de 4 (11/77), y 3 puntos de riesgo si el primario es mayor o igual a 4 (24/77).

También se considera el **cT**, asignando 0 puntos de riesgo a los pacientes con un estadio clínico cT1 o cT2 (74/77), y un punto de riesgo a los que tienen un cT3 (3/77).

Por último, se considera también el **porcentaje de cilindros positivos** respecto del total de cilindros biopsiados. En este caso en todas las biopsias se obtuvieron 12 cilindros, por lo que se asignan cero puntos de riesgo a todos los pacientes con 4 o menos cilindros positivos (por tanto, un $4/12=33.3\%$ de cilindros positivos o menor) (40/77) y un punto de riesgo a todos los pacientes con más de 4 cilindros positivos (37/77).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se ha asignado un nivel de riesgo a cada uno de los pacientes con una biopsia positiva según la escala UCSF-CAPRA, obteniendo los valores que se muestran en la Figura 12. Se establece un nivel de riesgo **bajo** para los pacientes con una puntuación menor o igual a 2 (31 pacientes, un 40,3%), un riesgo **intermedio** para los pacientes con una puntuación entre 3 y 5 (35 pacientes, un 45,5%) y un riesgo **alto** para los pacientes con una puntuación mayor o igual a 6 (11 pacientes, un 14,3%).

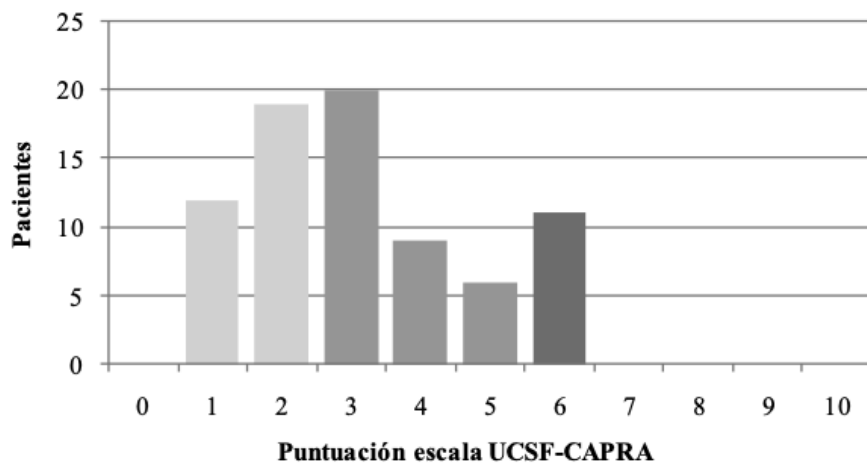


Figura 12. Distribución de pacientes con CaP según escala UCSF-CAPRA

Otro de los sistemas de estimación del riesgo es el sistema **NCCN**, que clasifica el riesgo asociado al CaP en seis niveles (muy bajo, bajo, favorable, desfavorable, alto, muy alto) en base a las características observadas. En este caso hayamos 9 pacientes (11,7%) con un nivel de riesgo **muy**

bajo, 30 (39,0%) **bajo**, 5 (6,5%) **favorable**, 9 (11,7%) **desfavorable**, 6 (7,8%) **alto** y 18 (23,4%) **muy alto**. En la Figura 13 se muestra la distribución según esta característica.

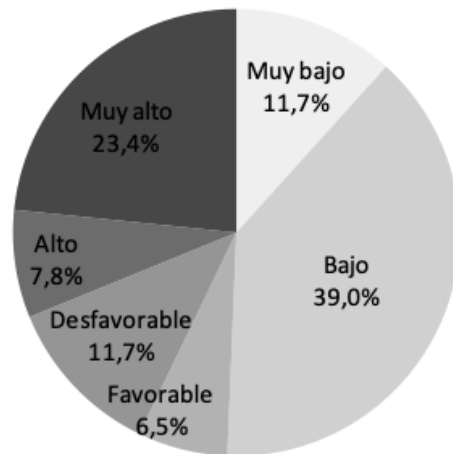


Figura 13. Distribución de pacientes con CaP según escala NCCN

Se ha registrado el tratamiento recibido por los 77 pacientes con CaP, de los que 52 (67,5%) recibieron una prostatectomía radical (PR), 1(1,3%) recibió ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) y 24 (31,2%) recibieron radioterapia (RT). En la Figura 14 puede verse gráficamente la distribución de pacientes según presencia de CaP y tratamiento recibido.

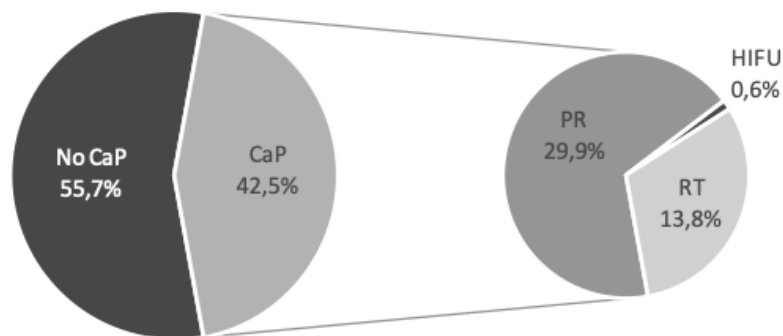


Figura 14. Distribución de pacientes según presencia de CaP y tratamiento.

Otra de las características recogidas es la puntuación de Gleason asociada a la **pieza quirúrgica**, con 20 pacientes (38,5%) con una puntuación igual o menor a 6, 25 pacientes (48,1%) con una puntuación igual a 7 y 7 pacientes (13,5%) con una puntuación mayor o igual a 8. En la Tabla 16 se aprecia la distribución de pacientes con prostatectomía radical según el valor de las puntuaciones de Gleason del patrón primario, patrón secundario, total y grado de Gleason.

	Total		Total
Pacientes con PR	52 (100%)	Pacientes con PR	52 (100%)
Gleason		Gleason primario	
2+3	2 (3,8%)	2	2 (3,8%)
3+2	2 (3,8%)	3	34 (65,4%)
3+3	16 (30,8%)	4	15 (28,8%)
3+4	16 (30,8%)	5	1 (1,9%)
4+3	9 (17,3%)	Gleason secundario	
4+4	2 (3,8%)	2	2 (3,8%)
4+5	4 (7,7%)	3	27 (51,9%)
5+4	1 (1,9%)	4	19 (36,5%)
Puntuación Gleason		5	4 (7,4%)
5	4 (7,7%)	Grado de Gleason	
6	16 (30,8%)	Grado 1 (GG1)	20 (38,5%)
7	25 (48,1%)	Grado 2 (GG2)	16 (30,8%)
8	2 (3,8%)	Grado 3 (GG3)	9 (17,3%)
9	5 (9,9%)	Grado 4 (GG4)	2 (3,8%)
		Grado 5 (GG5)	5 (9,6%)

Tabla 16. Gleason patológico de los pacientes con prostatectomía radical (PR).

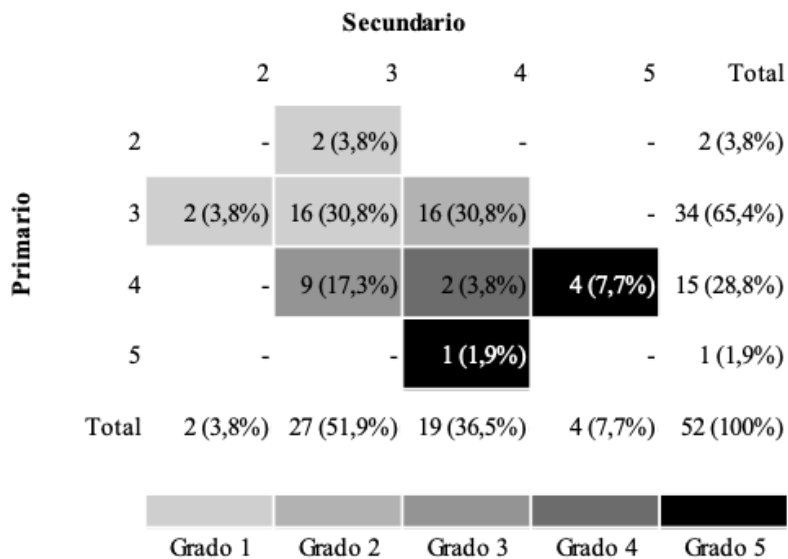


Figura 15. Distribución según Gleason patológico de los pacientes con CaP.

Comparamos los valores del grado Gleason asociado a la biopsia con el asociado a la pieza quirúrgica para los 52 pacientes con prostatectomía radical. En la Tabla 17 se observa una concordancia perfecta entre el valor de la biopsia y el de la pieza quirúrgica en 26 pacientes (50,0%), mientras que en 19 pacientes (36,5%) la pieza ofrece gradaciones mayores que la biopsia y en 7 pacientes (13,5%) la biopsia ofrece estimaciones mayores que la pieza. En general la pieza quirúrgica da lugar a estimaciones mayores (estadios tumorales más avanzados) que la biopsia, con un índice kappa ponderado estimado entre ambas medidas de 0,455, lo que indica una fuerza de la concordancia entre ambas estimaciones **moderada**.

		PR					
		GG1	GG2	GG3	GG4	GG5	Total
BP	GG1	18	9	4	1	1	33
	GG2	1	3	0	1	0	5
	GG3	1	1	4	0	2	8
	GG4	0	2	0	0	1	3
	GG5	0	1	1	0	1	3
	Total	20	16	9	2	5	52

Tabla 17. Comparación del grado de Gleason de la BP y de la pieza quirúrgica en pacientes con PR.

También se ha registrado el pT de estos pacientes, con 36 pacientes (69,2%) pT2 y 16 pacientes (30,8%) pT3. En la Tabla 18 se aprecia la distribución de pacientes según pT determinado en la pieza quirúrgica obtenida mediante prostatectomía radical.

	Total
Pacientes con PR	52 (100%)
pT	
T2a	7 (13,0%)
T2b	9 (17,3%)
T2c	20 (38,5%)
T3a	11 (21,2%)
T3b	5 (9,6%)

Tabla 18. Estadio patológico de los pacientes con prostatectomía radical (PR).

A continuación comparamos el pT con los cT (mediante tacto rectal, mediante ecografía y mediante resonancia magnética respectivamente) para los 52 pacientes en los que se ha analizado la pieza quirúrgica. En la Tabla 19 puede verse la distribución de pacientes según valores estimados. El grado de concordancia es **pobre** en todos los casos, aunque es algo mayor en el obtenido mediante resonancia magnética. El porcentaje de pacientes en los que el estadio clínico coincide con el patológico es del 3,8% para el TR, del 13,5% para la ECO y del 34,6% para la RM.

		pT					
		T1	T2a	T2b	T2c	T3	Total
(cT) TR	T1	0	7	4	13	9	33
	T2a	0	0	4	7	3	14
	T2b	0	0	1	0	2	4
	T2c	0	0	0	0	1	1
	T3	0	0	0	0	1	1
	Total	0	7	9	20	16	52
(eT) ECO	T1	0	3	4	5	3	15
	T2a	0	1	3	10	7	21
	T2b	0	1	1	2	3	7
	T2c	0	0	1	3	1	5
	T3	0	2	0	0	2	4
	Total	0	7	9	20	16	52
(rT) RM	T1	0	1	0	2	1	4
	T2a	0	1	4	5	1	11
	T2b	0	0	3	2	3	8
	T2c	0	1	2	9	6	18
	T3	0	4	0	2	5	11
	Total	0	7	9	20	16	52

Tabla 19. Comparación del cT obtenido mediante TR, ECO y RM y pT en pacientes con PR.

Análisis de Biomarcadores

A continuación se resumen los valores observados en estos pacientes para los principales marcadores biológicos considerados en el estudio. En este trabajo se añade como variable de estudio la edad del paciente que, como veremos, también está relacionada con alguno de los eventos analizados.

Antígeno prostático específico (PSA)

A partir de un análisis de sangre se determinó el nivel de PSA en cada uno de los 174 pacientes incluidos en el estudio. En la Tabla 20 se muestra un resumen de los valores recogidos. En la Figura 16 se aprecia un diagrama de cajas con la distribución de estos valores, cuyo rango de normalidad se estableció entre 3 y 10 ng/ml.

	Total
Total	174 (100%)
PSA (ng/ml)	
Media (DT)	5,96 (1,72)
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)
3,0-4,5	40 (23,0%)
4,5-6,0	60 (34,5%)
6,0-7,5	35 (20,1%)
7,5-10,0	39 (22,4%)

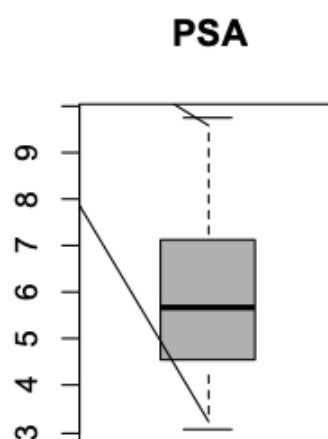


Tabla 20. Niveles de PSA de los pacientes.

Figura 16. Distribución de los niveles de PSA.

PSA libre (fPSA)

En estos pacientes también se determinó el nivel de fPSA en sangre. A partir de esta medida se obtuvo el %fPSA respecto al PSA total. En la Tabla 21 se muestra un resumen de ambos marcadores, mientras que en la Figura 17 puede verse su distribución en el conjunto de pacientes.

	Total
Total	174 (100%)
<u>fPSA (ng/ml)</u>	
Media (DT)	0,90 (0,52)
Mediana (Mín.-Máx.)	0,80 (0,12-3,69)
< 0,50	26 (14,9%)
0,50-0,75	49 (28,2%)
0,75-1,00	51 (29,3%)
>= 1,00	48 (27,6%)
<u>%fPSA</u>	
Media (DT)	15,4 (7,1)
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)
< 10	34 (19,5%)
10-15	60 (34,5%)
15-20	43 (24,7%)
>= 20	37 (21,3%)

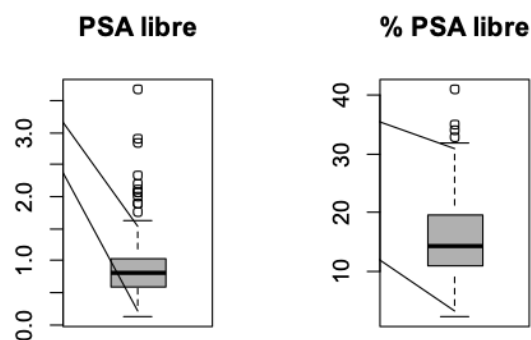


Tabla 21. Niveles de fPSA y %fPSA..

Figura 17. Distribución de los niveles de fPSA y %fPSA.

Densidad del PSA (PSAD)

A partir del PSA medido en la sangre y del volumen prostático determinado por ecografía transrectal se obtiene la PSAD como el cociente entre ambas cantidades. En la Tabla 22 se observa un resumen de ambas medidas. La Figura 18 muestra la distribución de ambas características, donde se aprecian algunos pacientes con valores muy superiores al resto.

	Total
Total	174 (100%)
<u>Vol. prostático (ml)</u>	
Media (DT)	55,0 (39,8)
Mediana (Mín.-Máx.)	48 (10-458)
<u>PSAD (ng/ml²)</u>	
Media (DT)	0,139 (0,092)
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)
< 0,08	34 (19,5%)
0,08-0,13	58 (33,3%)
0,13-0,20	60 (34,5%)
>= 0,20	22 (12,6%)

Tabla 22. Volumen prostático y PSAD.

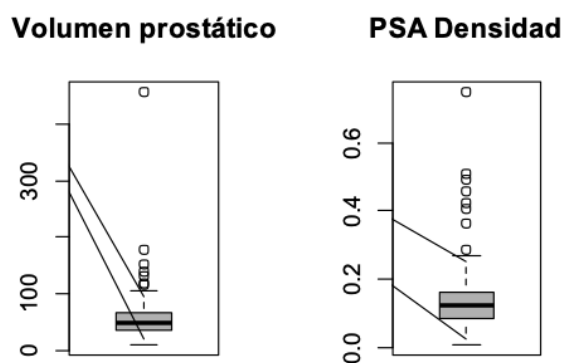


Figura 18. Distribución del volumen prostático y de la PSAD

p2PSA

También se realizó una medición del p2PSA, que es una variante truncada del fPSA. A partir del p2PSA y del fPSA se ha obtenido el %p2PSA como el cociente entre ambas magnitudes. En la Tabla 23 se muestra una descripción de los valores observados de ambas características. La Figura 19 muestra el histograma correspondiente a la distribución de ambas medidas.

	Total
Total	174 (100%)
p2PSA	
Media (DT)	18,0 (11,1)
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)
< 10	38 (21,8%)
10-15	53 (30,5%)
15-20	29 (16,7%)
>= 20	54 (31,0%)
% p2PSA	
Media (DT)	25,0 (25,6)
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,2)
< 12%	30 (17,2%)
12-16%	40 (23,0%)
16-20%	33 (19,0%)
>= 20%	71 (40,8%)

Tabla 23. p2PSA y %p2PSA.

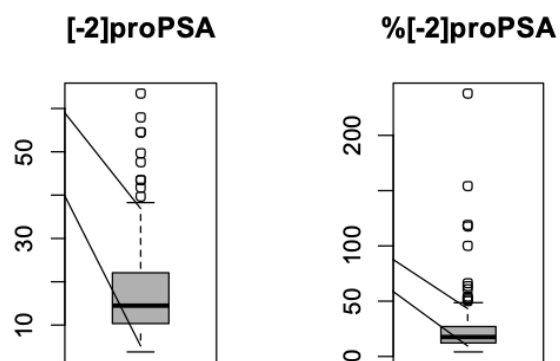


Figura 19. Distribución de los niveles de p2PSA y %p2PSA.

Prostate Health Index (PHI)

A partir de las concentraciones de [-2]proPSA, PSA y fPSA se obtiene el índice de salud prostático (PHI), un índice diseñado para facilitar la determinación del riesgo de CaP utilizando muestras de suero humano. En la Tabla 24 y en la Figura 20 podemos observar un resumen de los resultados observados tras el procesamiento de las muestras de los pacientes incluidos en el estudio.

	Total
Total	174 (100%)
PHI	
Media (DT)	60,6 (66,0)
Mediana (Mín.-Máx.)	44,1 (12,0-558,7)
< 30	39 (22,4%)
30-40	36 (20,7%)
40-60	50 (28,7%)
>= 60	49 (28,2%)

Tabla 24. Valores de PHI.

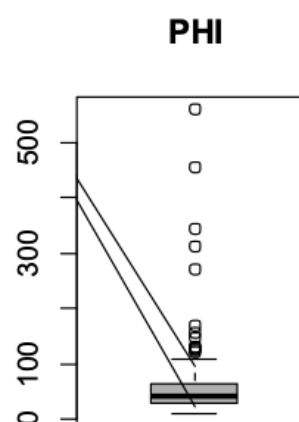


Figura 20. Distribución del PHI.

IL-6

Otro de los marcadores considerados en este estudio es la concentración de IL-6. En la Tabla 25 se aprecia un resumen de los valores observados, mientras que en la Figura 21 puede verse su distribución de forma gráfica, con un paciente con un valor mucho mayor que el resto.

	Total
Total	174 (100%)
IL-6	
Media (DT)	4,6 (17,2)
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)
< 1,5	35 (21,2%)
1,5-2,5	63 (35,8%)
2,5-5,0	51 (29,0%)
>= 5,0	25 (14,0%)

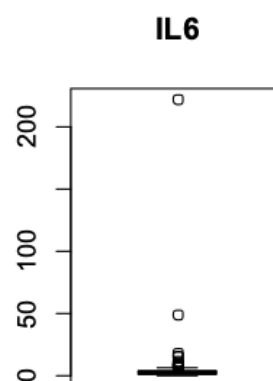


Tabla 25. Concentración de IL-6 de los pacientes. **Figura 21.** Distribución de la concentración de IL-6.

sE-cad

Mediante equipos ELISA se determinó cuantitativamente la concentración de sE-cad de los 174 pacientes incluidos en el estudio. Para ello, se determinaron los valores de absorbancia de la sangre de cada uno de los pacientes utilizando técnicas de espectrometría. A continuación, mediante curvas de calibración que relacionan las concentraciones de sE-cad con la absorbancia asociada, se obtuvieron estimaciones de la concentración de sE-cad en estos pacientes.

Curvas de calibración

Este procedimiento consiste en obtener un modelo que permita relacionar la absorbancia observada con la concentración de sE-cad. Para ello:

- Se selecciona un conjunto de concentraciones de sE-cad de referencia ($[C]=0, 84, 169, 338, 675, 1350, 2700$).
- Se toman dos placas, rellenas en cada una de ellas dos pocillos con cada una de las siete concentraciones de referencia. A continuación se mide la absorbancia asociada a cada pocillo.

De esta forma tenemos 4 réplicas diferentes (2 por placa) para cada una de las concentraciones de referencia, obteniendo para cada una de ellas un valor de absorbancia asociado.

En la Tabla 26 se muestran los valores observados de absorbancia en este procedimiento de calibración. Como se ha comentado anteriormente, se realizaron dos réplicas por placa para cada una de las concentraciones de referencia. Se obtuvo la media y desviación típica de los valores observados, tanto para cada placa como para el total de observaciones.

Se valoraron cinco modelos diferentes para el ajuste de una curva de calibración que permitiera relacionar ambas magnitudes:

- **M1:** Considerar los valores de la réplica 1 de la placa 1.
- **M2:** Considerar los valores de la réplica 1 de la placa 2.
- **M3:** Considerar los valores medios de la placa 1.
- **M4:** Considerar los valores medios de la placa 2.
- **M5:** Considerar los valores medios de ambas placas.

Concentraciones ng/ml	0	84	169	338	675	1350	2700	
Placa 1								
Réplica 1	0,052	0,094	0,162	0,396	0,793	1,647	3,020	M1
Réplica 2	0,073	0,106	0,137	0,327	0,621	1,306	2,273	
Media	0,063	0,100	0,150	0,362	0,707	1,477	2,647	M3
DT	0,015	0,008	0,018	0,049	0,122	0,241	0,528	
Placa 2								
Réplica 1	0,075	0,203	0,216	0,365	0,638	1,692	2,807	M2
Réplica 2	0,090	0,182	0,173	0,233	0,671	1,173	2,054	
Media	0,083	0,193	0,195	0,299	0,655	1,433	2,431	M4
DT	0,011	0,015	0,030	0,093	0,023	0,367	0,532	
Total								
Media	0,073	0,146	0,172	0,330	0,681	1,455	2,539	M5
DT	0,016	0,054	0,033	0,071	0,078	0,255	0,451	

Tabla 26. Absorbancia observada según concentración, placa y réplica.

En la Figura 22 se aprecian los ajustes obtenidos con cada modelo. Para el ajuste de la curva de calibración se ha utilizado en todos los casos el modelo logístico de 4 parámetros (4-PL) por proporcionar generalmente mejores ajustes que el obtenido utilizando regresión lineal sobre los valores en escala log-log. El modelo 4-PL es un modelo de regresión logística que viene dado por la siguiente expresión:

$$y=d+((a-d)/(1+(x/c)^b))$$

donde x es la variable independiente (en este caso la concentración), y es la variable dependiente (en este caso la absorbancia), a es un parámetro que indica el valor mínimo de absorbancia que puede obtenerse (asociado a una concentración igual a 0), d es el valor máximo de absorbancia que puede obtenerse (asociado a una concentración infinita), c es el punto de inflexión de la curva con forma de S que ajusta los datos, y b es la pendiente de Hill de la curva.

Se observa que el ajuste asociado a la segunda placa (modelo 2 y 4) es de peor calidad que el obtenido para los otros tres modelos. En concreto, si consideramos como medida del ajuste la suma de errores cuadráticos, el modelo M1 presenta el menor valor (1.52×10^{-4}), con valores muy próximos para el modelo M5 (1.67×10^{-4}) y M3 (1.67×10^{-4}), siendo los modelos M4 (6.51×10^{-4}) y M2 (2.3×10^{-3}) los peores.

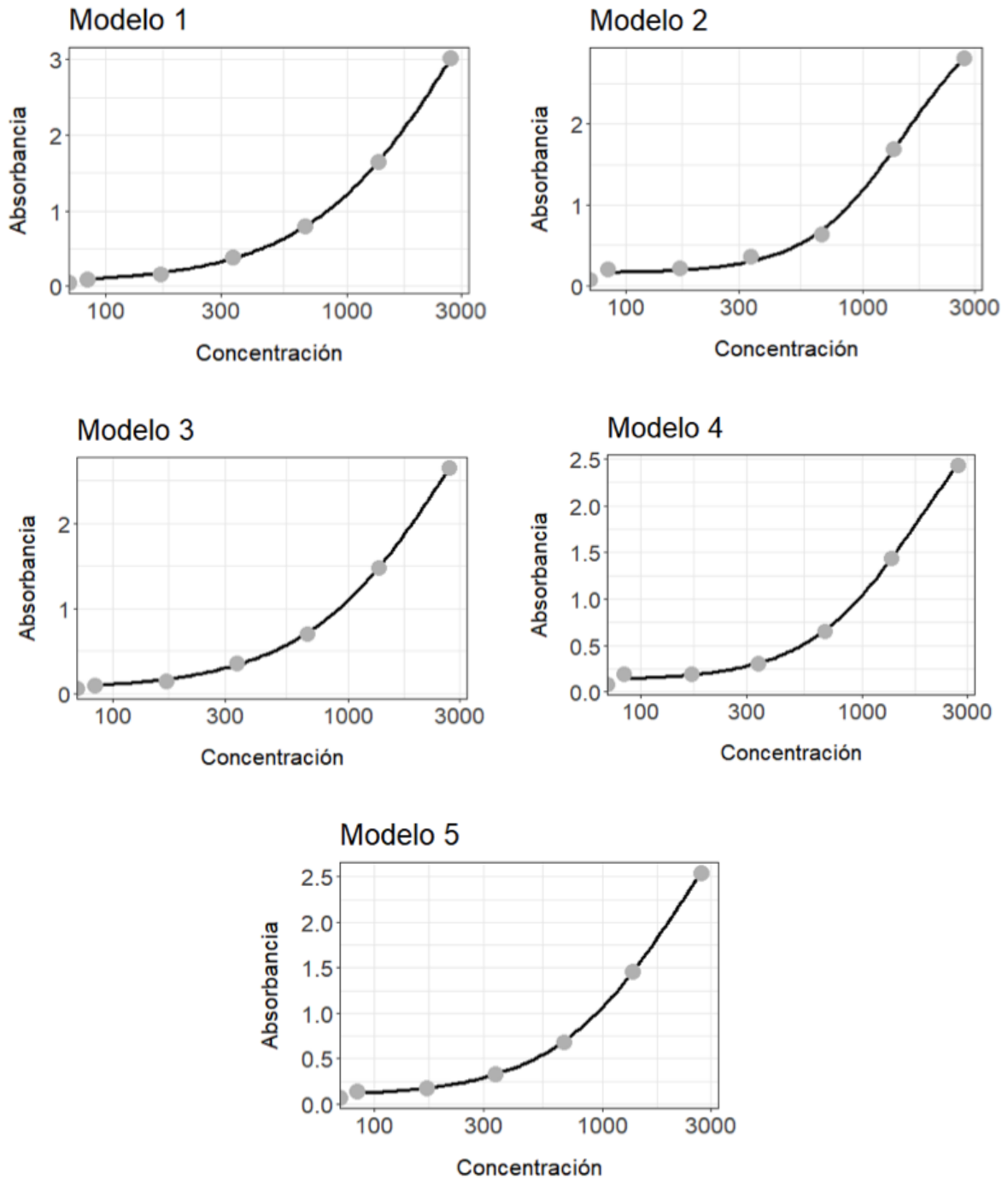


Figura 22. Curvas de calibración.

Estimación de la concentración de sE-cad (ng/ml)

Se midió la absorbancia para los 174 pacientes incluidos en el estudio. En la Tabla 27 se muestra un resumen de los valores observados. También se muestra su distribución en la Figura 23. Puede verse que hay un paciente con un valor igual a 4,1, que es mucho mayor que el rango para el se realizó el

proceso de calibración, por lo que no se obtuvo una estimación fiable de la concentración de sE-cad para ese paciente a partir de los datos observados.

	Total
Total	174 (100%)
Absorbancia (nM)	
Media (DT)	0,67 (0,40)
Mediana (Mín.-Máx.)	0,59 (0,07-4,10)
< 0,4	27 (15,5%)
0,4-0,6	61 (35,1%)
0,6-0,9	56 (32,2%)
>= 0,9	30 (17,2%)

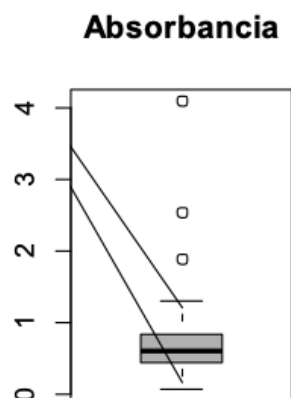


Tabla 27. Registros de absorbancia (nM)

Figura 23. Distribución de la absorbancia

A partir de los modelos ajustados en el proceso de calibración podemos estimar la concentración de sE-cad en las muestras de cada paciente en función de los valores de absorbancia observados. Por ejemplo, uno de los pacientes presentó una absorbancia de 0,634 nM, lo que daría lugar a una concentración estimada de sE-cad de 546,75 ng/ml según el modelo M1, 603,28 ng/ml según el modelo M3, 625,01 ng/ml según el modelo M5, 634,34 ng/ml según el modelo M2 y 652,35 ng/ml según el modelo M4.

Hay que tener en cuenta que en los modelos M2 y M4 no ha sido posible estimar la concentración asociada a los dos pacientes con una absorbancia menor (0,068 y 0,123 nM), al ser estos valores menores que el límite inferior estimado por los modelos para una absorbancia igual a 0 nM. Tampoco se ha estimado la concentración para el paciente con una absorbancia mayor (4,100 nM) para ninguno de los modelos, ya que es un valor extremo muy superior al resto, fuera del rango de ajuste, por lo que no tendremos ningún indicio del comportamiento de la curva en ese rango.

La Figura 24 representa la concentración de sE-cad estimada para cada uno de los modelos según el valor de absorbancia observado. Puede apreciarse que las diferencias entre los modelos se incrementan para valores elevados de absorbancia. Se observa la dificultad de extrapolar el valor de la concentración para un valor de absorbancia de 4,10 nM, fuera del rango de ajuste.

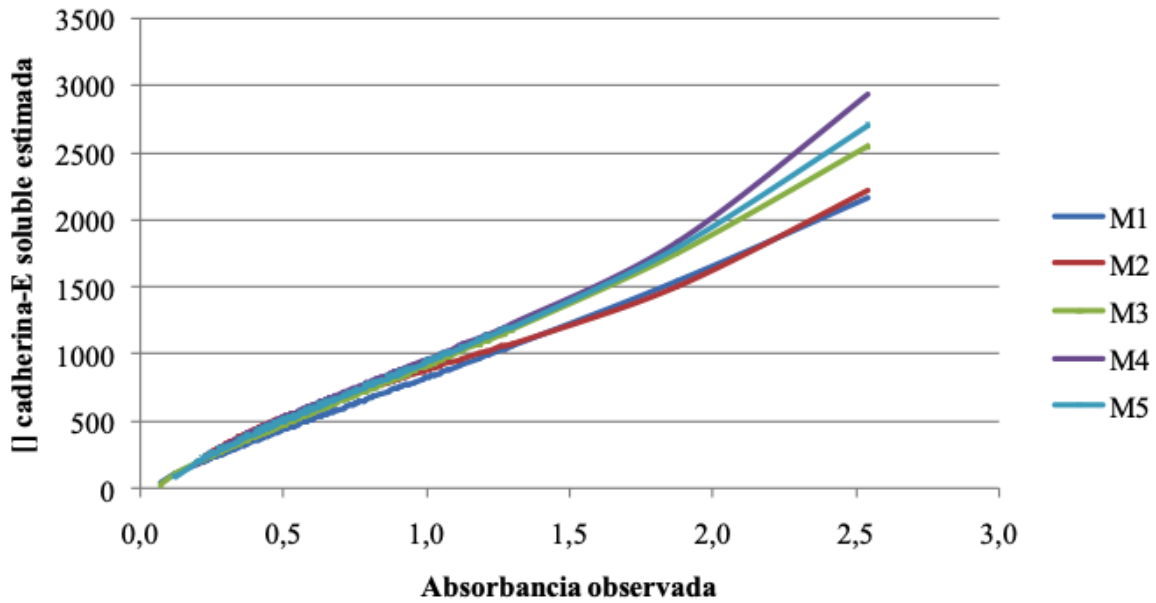


Figura 24. Concentración de sE-cad estimada por los cinco modelos considerados según el valor de absorbancia observado.

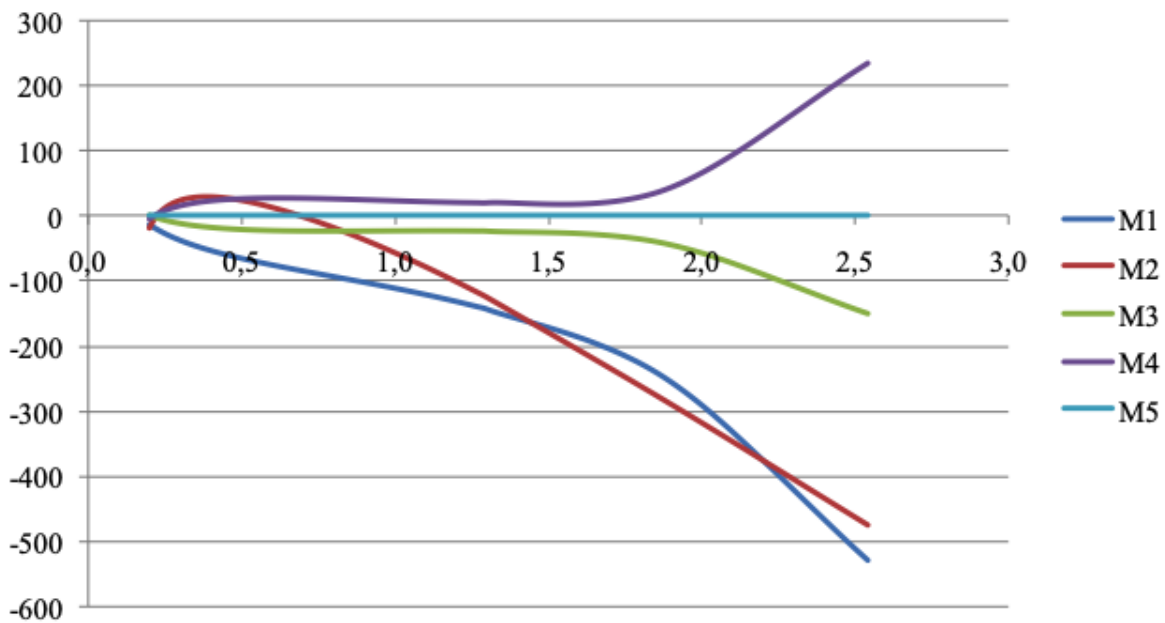


Figura 25. Diferencia del valor estimado por cada modelo respecto al valor estimado por el modelo completo (M5) según el valor de absorbancia observado.

En la Figura 25 se observa que para valores de absorbancia menores de 0,7 nM, el modelo M5 se sitúa entre los valores estimados a partir de la placa 1 (M1 y M3) y los valores estimados a partir de la placa 2 (M2 y M4), mientras que a partir de ese valor las estimaciones obtenidas a partir del modelo M2 decrecen. Se aprecia también que los modelos que utilizan promedios de más de una

réplica (M3, M4 y M5) dan lugar a estimaciones más estables entre ellas, mientras que los modelos basados en una única réplica (M1 y M2) son lógicamente menos estables. De hecho, las diferencias en las estimaciones de los modelos M3, M4 y M5 son mínimas para rangos de absorbancia pequeños (hasta 1,8 nM), creciendo para los valores grandes.

En la Tabla 28 se muestra un resumen de los valores estimados según los diferentes modelos considerados, teniendo en cuenta que el valor **máximo** se ha estimado sobre el paciente con una absorbancia de **2,541 nM** (se ha excluido el paciente con un valor mayor) y que el valor **mínimo** se ha estimado sobre el paciente con una absorbancia de **0,068 nM** (que no está disponible para todos los modelos). En la Figura 26 se muestra la distribución de los valores estimados por cada modelo.

	M1	M2	M3	M4	M5
Total					
Media	553,8	632,6	612,6	663,8	632,1
DT	250,5	239,5	285,3	300,7	294,6
Mediana	511,4	600,7	564,2	612,7	585,4
Mínimo	44,7	-	31,0	-	23,7
Máximo	2.173,1	2.227,7	2.551,3	2.938,6	2.702,4

Tabla 28. Concentración (ng/ml) estimada de sE-cad en los pacientes según modelo.

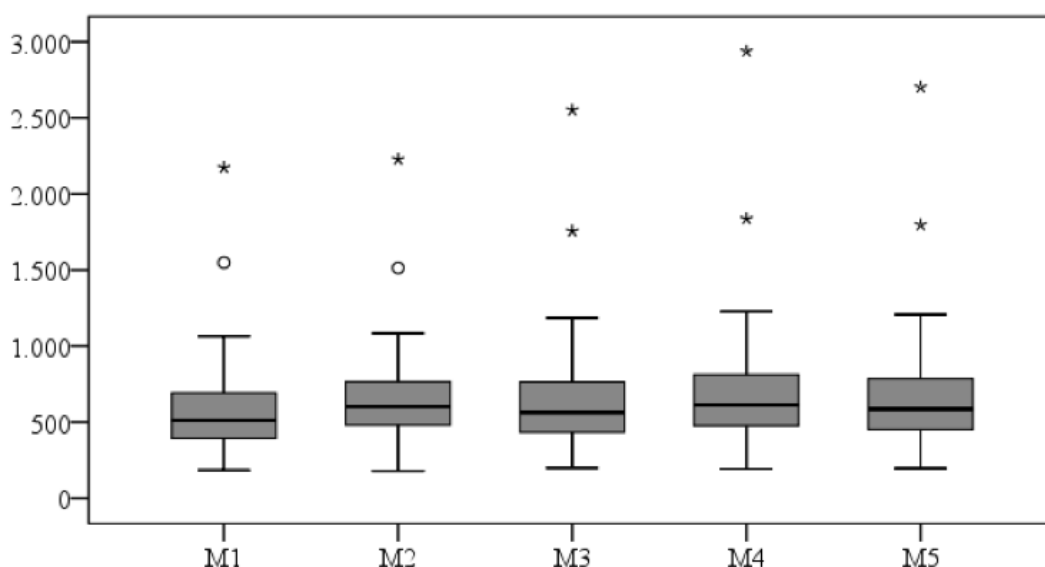


Figura 26. Distribución de la concentración de sE-cad.

Si comparamos los valores estimados por los cinco modelos considerados, obtenemos unos coeficientes de correlación estimado muy próximos a la unidad en todas las comparaciones por pares, por lo que se produce una asociación muy elevada entre ellos. También existe un nivel de concordancia muy elevado entre los valores estimados por los diferentes modelos, con coeficientes de correlación-concordancia de Lin (CCC) asociados mayores de 0,90 en todas las comparaciones. Optamos por basar el estudio en el **modelo M5** que utiliza toda la información de las cuatro réplicas, dando lugar por tanto a un ajuste más **estable** y con menor afectación por posibles valores anómalos en alguna determinación. Además con ello se sigue el procedimiento descrito en el kit de análisis de la concentración de sE-cad, que determina la obtención de los valores medios antes del ajuste del modelo predictivo.

Comparación entre los biomarcadores y los resultados de otras pruebas diagnósticas o de apoyo al diagnóstico

Comparación entre los niveles de los marcadores considerados y los estadios tumorales hallados mediante tacto rectal (cT), ecografía prostática (eT) y resonancia magnética (rT)

Estadio tumoral clínico estimado mediante tacto rectal (cT)

En la Tabla 13 se ha visto que la gran mayoría de pacientes presenta un cT1 (79,9%), seguido de cT2 (18,4%) y únicamente 3 presentan cT3 (1,7%). En la Tabla 29 se aprecia un resumen de los valores observados y los p-valores asociados a la comparación entre los niveles de los biomarcadores de los pacientes con un cT1 respecto a los pacientes con un cT2 (debido al reducido número de pacientes con cT3 no se ha incluido esta categoría en la comparación). Se observan diferencias significativas en el PSA (p-valor<0,001), %fPSA (p-valor=0,007), PSAD (p-valor<0,001), %p2PSA (p-valor=0,022) e PHI (p-valor=0,004), mientras que las diferencias observadas en el volumen prostático (p-valor=0,078) y en la concentración de sE-cad (p-valor=0,080) rozan la significación estadística. En la Figura 27 pueden verse gráficamente estas diferencias.

	cT - TR				p-valor*
	Total	cT1	cT2	cT3	
Total	174 (100%)	139 (79,9%)	32 (18,4%)	3 (1,7%)	
Edad					0,238
Media (DT)	65,1 (7,1)	64,8 (7,1)	66,3 (7,2)	65,3 (7,8)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)	65 (48-79)	68 (52-76)	63 (59-74)	
PSA					<0,001
Media (DT)	5,96 (1,72)	5,72 (1,65)	7,01 (1,61)	5,60 (2,23)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)	5,6 (3,1-9,8)	7,1 (4,1-9,6)	5,1 (3,6-8)	
fPSA (ng/ml)					0,243
Media (DT)	0,90 (0,52)	0,91 (0,49)	0,87 (0,66)	0,60 (0,21)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,80 (0,12-3,69)	0,81 (0,12-2,9)	0,73 (0,21-3,69)	0,71 (0,35-0,73)	
%fPSA					0,007
Media (DT)	15,4 (7,1)	16,0 (6,7)	12,8 (8,2)	12,7 (7,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)	14,7 (2,2-34,9)	11,8 (2,4-41,1)	14,3 (4,4-19,5)	
Vol. prostático (ml)					0,078
Media (DT)	55,0 (39,8)	57,2 (42,7)	45,8 (23,2)	56,3 (25,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	49 (10-458)	49 (18-458)	46 (10-104)	70 (27-72)	
PSAD (ng/ml²)					<0,001
Media (DT)	0,139 (0,092)	0,124 (0,066)	0,207 (0,147)	0,107 (0,033)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)	0,12 (0,01-0,51)	0,17 (0,05-0,75)	0,11 (0,07-0,13)	
p2PSA					0,123
Media (DT)	18,0 (11,1)	17,3 (10,4)	21,4 (13,8)	13,5 (1,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)	14,2 (3,9-63,3)	17,1 (4,1-57,9)	12,9 (12,8-14,7)	
% p2PSA					0,022
Media (DT)	25,0 (25,6)	23,0 (23,5)	33,5 (32,9)	25,0 (10,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,3)	16,8 (5,1-238,3)	20,6 (7,6-154,5)	20,2 (18-36,8)	
PHI					0,004
Media (DT)	60,6 (66)	53,6 (54,6)	91,2 (98,7)	61,5 (37,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44 (12-559)	40 (12-559)	57 (18-453)	46 (34-104)	
IL-6					0,458
Media (DT)	4,62 (17,16)	4,75 (19,09)	4,21 (4,53)	3,03 (2,28)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)	2,3 (0,6-222,3)	2,4 (0,9-17,8)	2,4 (1,1-5,6)	
sE-cad					0,080
Media (DT)	632 (295)	622 (316)	667 (180)	734 (250)	
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (24-2702)	574 (24-2702)	678 (325-992)	852 (448-904)	

Tabla 29. Marcadores considerados según el cT.

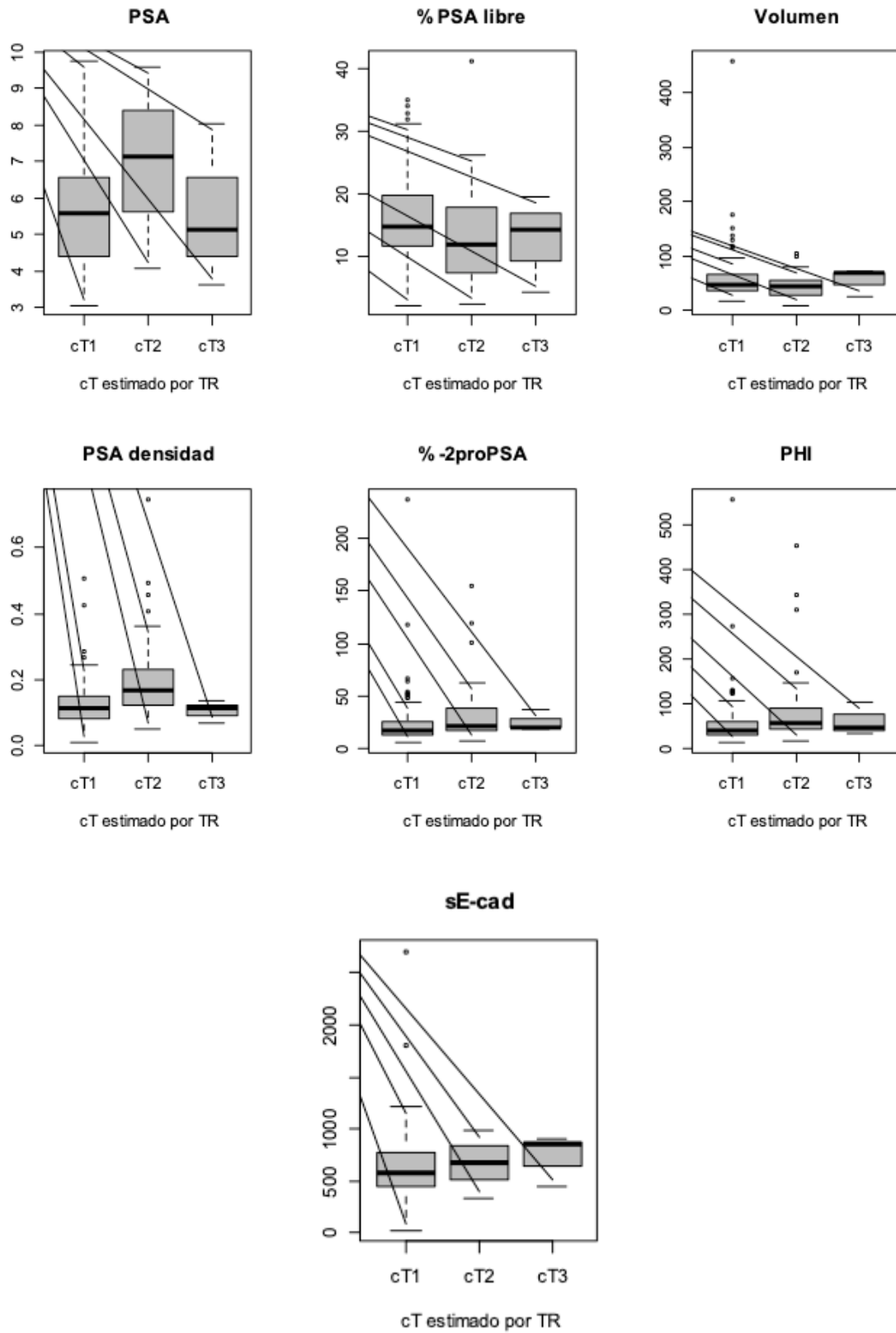


Figura 27. Diferencias en los marcadores según el cT.

Estadio tumoral clínico estimado mediante ecografía (eT)

En la Tabla 12 se muestra la distribución de pacientes según el eT, con 68 pacientes (39,1%) eT1, 100 (57,5%) eT2 y 6 (3,4%) eT3. En la Tabla 30 se aprecia un resumen de los valores observados y los p-valores asociados a la comparación de los niveles de los biomarcadores de los pacientes con un eT. A pesar del reducido número de pacientes con un estadio eT3, se observan diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad (p-valor=0,031), %fPSA (p-valor=0,015), %p2PSA (p-valor=0,015), PHI (p-valor=0,006), con valores significativamente mayores para la edad, %p2PSA y PHI y menores de %fPSA. Se observa que las diferencias en el PSAD rozan la significación estadística (p-valor=0,062). En la Figura 28 pueden verse gráficamente las diferencias observadas en los pacientes según su eT para aquellos marcadores en los que se aprecian diferencias relevantes.

	eT - ECO				
	Total	cT1	cT2	cT3	p-valor
Total	<u>174 (100%)</u>	<u>68 (39,1%)</u>	<u>100 (57,5%)</u>	<u>6 (3,4%)</u>	
Edad					0,031
Media (DT)	65,1 (7,1)	64,9 (6,9)	64,8 (7,3)	72,3 (4,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)	65 (48-78)	65 (48-79)	73 (66-78)	
PSA					0,127
Media (DT)	5,96 (1,72)	5,64 (1,65)	6,20 (1,77)	5,59 (0,76)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)	5,5 (3,3-9,5)	5,9 (3,1-9,8)	5,5 (4,8-6,9)	
fPSA (ng/ml)					0,173
Media (DT)	0,90 (0,52)	0,95 (0,55)	0,88 (0,51)	0,65 (0,30)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,8 (0,1-3,7)	0,8 (0,1-3,7)	0,7 (0,2-2,9)	0,7 (0,2-0,9)	
% fPSA					0,015
Media (DT)	15,4 (7,1)	17,4 (7,8)	14,3 (6,3)	11,5 (4,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)	16,6 (2,2-41,1)	13,1 (2,4-32,8)	12,5 (2,9-15,7)	
Vol. prostático (ml)					0,104
Media (DT)	55,0 (39,8)	52,6 (20,8)	57,9 (49,3)	34,7 (10,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	48,5 (10-458)	50 (18-118)	48,5 (10-458)	31,5 (20-48)	
PSAD (ng/ml²)					0,062
Media (DT)	0,139 (0,092)	0,123 (0,064)	0,149 (0,107)	0,17 (0,039)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)	0,11 (0,03-0,51)	0,13 (0,01-0,75)	0,17 (0,13-0,24)	
p2PSA					0,153
Media (DT)	18,0 (11,1)	17,1 (10,6)	18,2 (11,5)	24,0 (9,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)	13,8 (3,9-63,3)	15 (4,1-57,9)	23,3 (12,1-38,1)	
% p2PSA					0,015
Media (DT)	25 (25,6)	21,3 (16,9)	25,2 (21,8)	63,2 (85,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,3)	16,2 (5,1-117,6)	18,9 (5,3-154,5)	31,4 (19,5-238,3)	
PHI					0,006
Media (DT)	60,6 (66)	49,9 (40,5)	62,7 (62,4)	148,2 (201,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44 (12-559)	36 (12-272)	45 (13-453)	73 (51-559)	
IL-6					0,313
Media (DT)	4,62 (17,16)	6,93 (27,17)	3,00 (2,62)	5,45 (6,16)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)	2,4 (0,8-222,3)	2,2 (0,6-15,9)	3,7 (1,6-17,8)	
sE-Cad					0,146
Media (DT)	632 (295)	575 (245)	672 (326)	610 (129)	
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (24-2702)	536 (24-1207)	601 (197-2702)	650 (430-776)	

Tabla 30. Marcadores considerados según el eT.

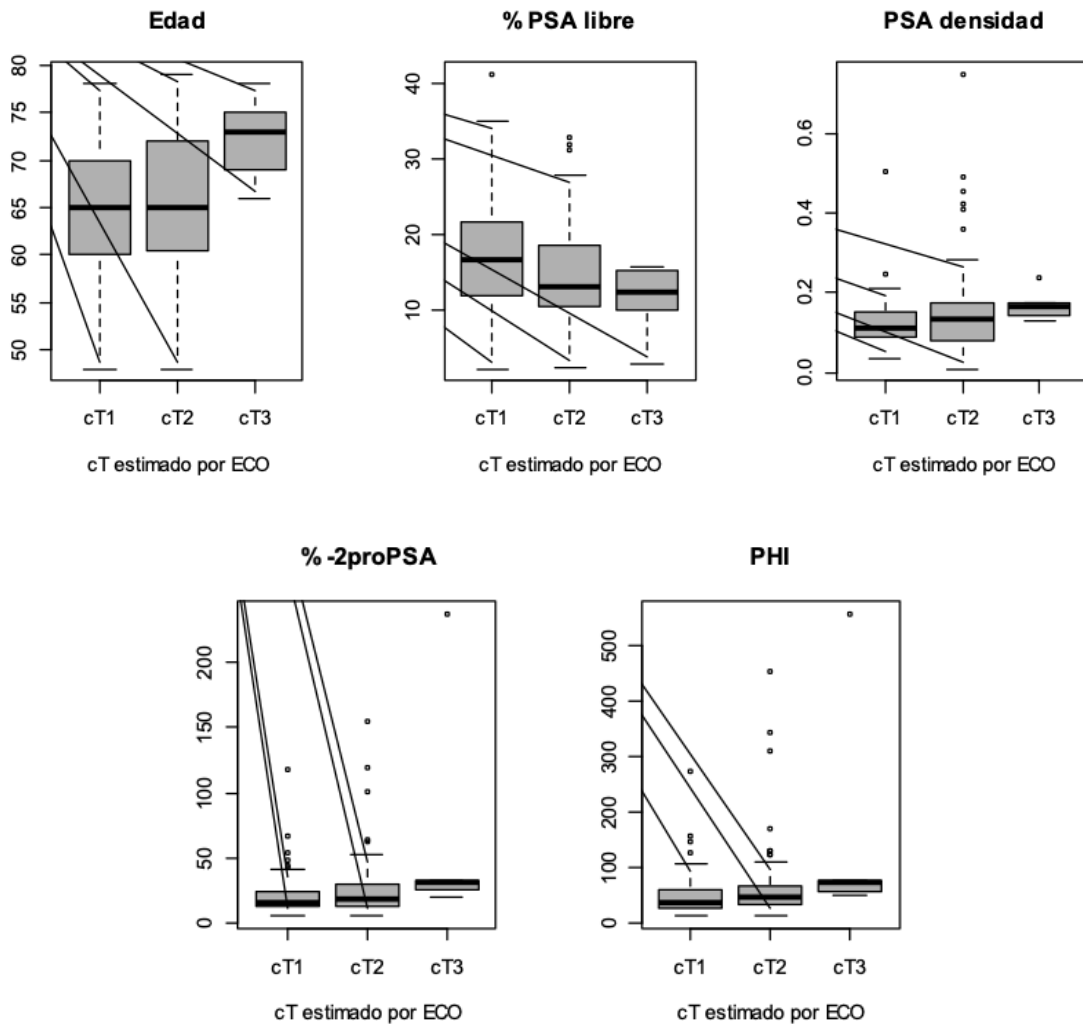


Figura 28. Diferencias en los marcadores según el eT.

Estadio tumoral clínico estimado mediante resonancia magnética (rT)

En la Tabla 12 se muestra también la distribución de pacientes según el estadio tumoral clínico estimado mediante resonancia magnética, con 8 pacientes (4,6%) que presentan rT1, 133 (76,4%) rT2 y 33 (19,0%) rT3. En la Tabla 31 se aprecia un resumen de los valores observados y los p-valores asociados, observándose diferencias significativas en el volumen prostático (p-valor=0,007) y en el PSAD (p-valor=0,001), que son significativamente menores y mayores, respectivamente, en el grupo de pacientes con rT3. En la Figura 29 se muestran gráficamente estas diferencias.

rT - RM					
	Total	cT1	cT2	cT3	p-valor
Total	174 (100%)	8 (4,6%)	133 (76,4%)	33 (19,0%)	
Edad					0,310
Media (DT)	65,1 (7,1)	68,5 (4,7)	64,7 (7,1)	65,8 (7,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)	70 (59-73)	65 (48-78)	65 (54-79)	
PSA					0,292
Media (DT)	5,96 (1,72)	4,98 (1,15)	6,01 (1,74)	5,99 (1,69)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)	5,1 (3,5-6,6)	5,7 (3,1-9,8)	5,5 (3,6-9,8)	
fPSA (ng/ml)					0,710
Media (DT)	0,90 (0,52)	0,77 (0,15)	0,93 (0,56)	0,81 (0,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,8 (0,1-3,7)	0,8 (0,5-1)	0,8 (0,1-3,7)	0,8 (0,2-1,6)	
% fPSA					0,350
Media (DT)	15,4 (7,1)	16,3 (5,1)	15,7 (7,3)	13,8 (6,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)	18,1 (8,9-22,3)	14,2 (2,2-41,1)	12,3 (2,9-28,4)	
Vol. prostático (ml)					0,007
Media (DT)	55,0 (39,8)	66,5 (11,4)	56,5 (43,5)	46,6 (24,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	48,5 (10-458)	67,5 (50-82)	49 (10-458)	41 (17-116)	
PSAD (ng/ml²)					0,001
Media (DT)	0,139 (0,092)	0,076 (0,02)	0,139 (0,096)	0,155 (0,079)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)	0,08 (0,05-0,11)	0,12 (0,01-0,75)	0,15 (0,03-0,49)	
p2PSA					0,629
Media (DT)	18,0 (11,1)	14,1 (7,6)	17,8 (10,3)	19,9 (14,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)	11,9 (5,1-28,1)	14,6 (3,9-54,4)	13,9 (7,3-63,3)	
% p2PSA					0,201
Media (DT)	25,0 (25,6)	20 (12,7)	23,9 (21,6)	30,6 (39,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,3)	16,4 (5,3-39,5)	17,1 (5,1-154,5)	22,1 (8,2-238,3)	
PHI					0,150
Media (DT)	60,6 (66)	44,3 (28)	58,5 (59,5)	73,3 (92,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44 (12-559)	38 (13-90)	42 (12-453)	51 (22-559)	
IL-6					0,848
Media (DT)	4,62 (17,16)	2,46 (1,29)	5,05 (19,54)	3,43 (3,68)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)	2,1 (1,2-5,1)	2,3 (0,6-222,3)	2,3 (1-17,8)	
sE-Cad					0,320
Media (DT)	632 (295)	520 (240)	634 (316)	652 (204)	
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (24-2702)	499 (225-954)	585 (24-2702)	596 (293-1184)	

Tabla 31. Marcadores considerados según el rT.

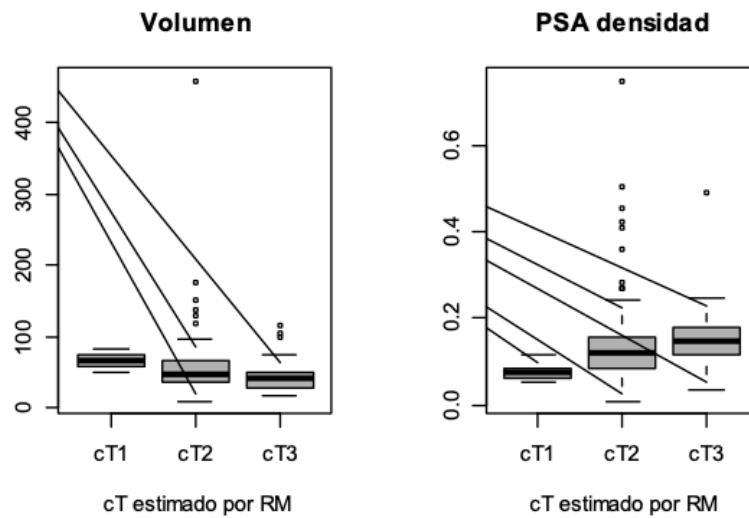


Figura 29. Diferencias en los marcadores según el cT estimado mediante RM

Comparación entre los niveles de los marcadores considerados y el número de cilindros positivos hallados mediante BP.

Como se ha visto en la Figura 8, se han hallado 77 pacientes con CaP en los que se ha registrado algún cilindro positivo. A continuación se realiza una comparación entre los valores de los marcadores considerados según el número de cilindros detectados, que se han clasificado en tres grupos:

- pacientes con **3 o menos** cilindros positivos (% positivos menor o igual al 25%)
- pacientes con **4 ó 5** cilindros positivos (% positivos mayor del 25% y menor del 50%)
- pacientes con **6 o más** cilindros positivos (% positivos mayor o igual al 50%).

En la Tabla 32 se observa la distribución de los marcadores considerados en cada uno de los grupos de pacientes definidos por el número de cilindros positivos. No se detectan diferencias significativas para ninguno de los marcadores, aunque las diferencias en los niveles de PSA rozan la significación estadística (p-valor=0,051). En la Figura 30 puede verse la distribución del PSA en estos grupos de pacientes.

	Cilindros positivos				p-valor
	Total	1-3	4-5	>=6	
Total	77 (100%)	28 (36,4%)	22 (28,6%)	27 (36,1%)	
Edad					0,830
Media (DT)	66,8 (6,3)	66,6 (4,7)	66,3 (8,8)	67,4 (5,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	66 (52-79)	66 (59-74)	65 (52-79)	69 (54-75)	
PSA					0,051
Media (DT)	6,37 (1,65)	5,93 (1,51)	6,23 (1,99)	6,93 (1,37)	
Mediana (Mín.-Máx.)	6,2 (3,3-9,8)	5,8 (3,3-9,1)	5,9 (3,6-9,6)	6,8 (4,4-9,8)	
fPSA (ng/ml)					0,080
Media (DT)	0,75 (0,43)	0,81 (0,39)	0,62 (0,36)	0,79 (0,51)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,7 (0,1-2,2)	0,8 (0,1-1,8)	0,5 (0,3-1,5)	0,6 (0,2-2,2)	
%fPSA					0,089
Media (DT)	12,0 (5,7)	13,7 (5,4)	10,8 (5,7)	11,3 (5,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	12,1 (2,2-24,9)	13,3 (2,2-24,9)	10,7 (3,1-20,1)	10,0 (2,4-23,3)	
Vol. prostático (ml)					0,192
Media (DT)	45,9 (21,9)	47,7 (19,0)	39,0 (17,1)	49,8 (27,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	45 (10-138)	45 (15-89)	35 (18-75)	48 (10-138)	
PSAD (ng/ml²)					0,280
Media (DT)	0,17 (0,12)	0,15 (0,07)	0,19 (0,11)	0,19 (0,15)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,14 (0,05-0,75)	0,13 (0,05-0,41)	0,17 (0,07-0,51)	0,14 (0,06-0,75)	
p2PSA					0,336
Media (DT)	19,8 (11,9)	19,9 (10,4)	19,4 (15,9)	20,1 (10,0)	
Mediana (Mín.-Máx.)	16,9 (4,7-63,3)	17,1 (4,7-54,4)	13,3 (6-63,3)	17,9 (6,2-47,4)	
% p2PSA					0,590
Media (DT)	34,0 (34,6)	35,0 (45,0)	31,8 (20,0)	34,9 (32,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	24 (8-238)	22 (8-238)	27 (12-100)	24 (11-154)	
PHI					0,464
Media (DT)	85,6 (90,1)	82,6 (104,9)	80,8 (61,6)	92,8 (95,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	59 (23-559)	52 (23-559)	63 (32-311)	58 (27-453)	
IL-6					0,789
Media (DT)	3,39 (3,01)	2,92 (1,66)	2,89 (1,74)	4,30 (4,47)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,4 (0,9-17,8)	2,3 (0,9-7,7)	2,2 (0,9-7,0)	2,4 (1,1-17,8)	
sE-cad					0,625
Media (DT)	706 (329)	718 (291)	643 (174)	746 (446)	
Mediana (Mín.-Máx.)	666 (253-2702)	678 (315-1797)	663 (386-904)	658 (253-2702)	

Tabla 32. Marcadores considerados según el número de cilindros positivos.

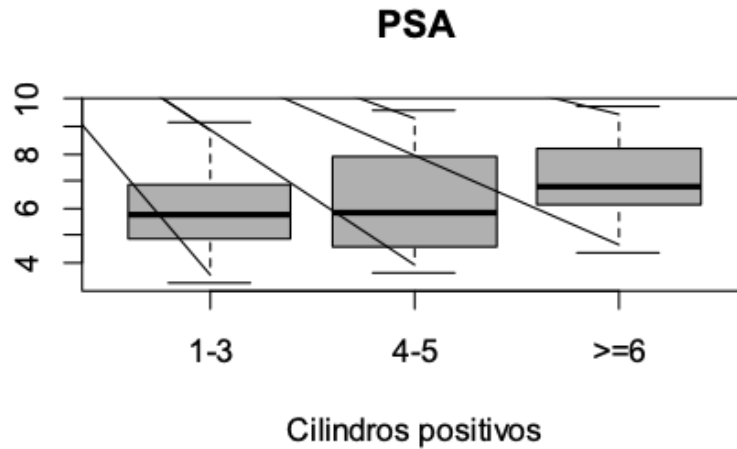


Figura 30. Distribución del PSA según el número de cilindros positivos.

Comparación entre los niveles de los marcadores considerados y el grado de Gleason asociado a la biopsia

En la Tabla 16 se describe el grado de Gleason asociado a la biopsia para los 77 pacientes con cáncer de próstata, con 42 (54,5%) con GG1, 9 (11,7%) con GG2, 11 (14,3%) con GG3, 6 (7,8%) con GG4 y 9 (11,7%) con GG5. En la Tabla 33 se comparan los valores de los marcadores considerados según la clasificación de los pacientes en base a su grado de Gleason de la biopsia. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos definidos.

	Grado Gleason biopsia				
	Total	GG 1	GG2-3	GG4-5	p-valor
Total	<u>77 (100%)</u>	<u>42 (54,5%)</u>	<u>20 (26,0%)</u>	<u>15 (19,5%)</u>	
Edad					0,564
Media (DT)	66,8 (6,3)	66,3 (6,8)	66,4 (5,6)	68,7 (5,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	64 (48-77)	66 (52-78)	66 (54-75)	68 (60-79)	
PSA					0,820
Media (DT)	6,37 (1,65)	6,32 (1,8)	6,59 (1,63)	6,22 (1,27)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,2 (3,1-9,8)	6,4 (3,3-9,6)	6,2 (3,8-9,8)	6 (4,6-8,5)	
fPSA (ng/ml)					0,517
Media (DT)	0,75 (0,43)	0,69 (0,38)	0,9 (0,57)	0,72 (0,28)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,9 (0,3-3,7)	0,6 (0,1-1,9)	0,7 (0,2-2,2)	0,7 (0,3-1,3)	
%fPSA					0,651
Media (DT)	12,0 (5,7)	11,6 (5,9)	13,1 (6,0)	11,8 (4,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	16,5 (5,8-41,1)	11,3 (2,2-24,5)	12,7 (2,4-24,9)	12,2 (4,4-20,2)	
Vol. prostático (ml)					0,202
Media (DT)	45,9 (21,9)	46,7 (23,3)	39,6 (18,3)	52,3 (21,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	52 (19-458)	45 (17-138)	38,5 (10-74)	47 (23-99)	
PSAD (ng/ml²)					0,154
Media (DT)	0,17 (0,12)	0,17 (0,11)	0,22 (0,16)	0,13 (0,05)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,10 (0,01-0,28)	0,14 (0,05-0,51)	0,17 (0,08-0,75)	0,13 (0,07-0,22)	
p2PSA					0,593
Media (DT)	19,8 (11,9)	18,2 (8,5)	22,9 (14,7)	20,2 (15,8)	
Mediana (Mín.-Máx.)	12,6 (3,9-54,2)	17,3 (4,7-38,1)	17,6 (9,1-57,9)	14,7 (6,2-63,3)	
%p2PSA					0,980
Media (DT)	34,0 (34,6)	36,9 (40,9)	32,5 (30,6)	27,8 (15,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,6 (5,1-63,7)	22,1 (9,4-238,3)	24,6 (11,4-154,5)	24,3 (8,2-67,3)	
PHI					0,965
Media (DT)	85,6 (90,1)	92,2 (102,9)	84,9 (90,8)	68,3 (37,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	35 (12-131)	59 (23-559)	60 (31-453)	53 (24-157)	
IL-6					0,452
Media (DT)	3,39 (3,01)	3,94 (3,81)	3,01 (1,51)	2,37 (1,17)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,2 (0,6-222,3)	2,4 (0,9-17,8)	2,5 (1,2-6,9)	2,3 (0,9-4,2)	
sE-Cad					0,378
Media (DT)	706 (329)	694 (254)	713 (222)	731 (575)	
Mediana (Mín.-Máx.)	535 (24-1207)	693 (253-1797)	680 (315-1176)	528 (325-2702)	

Tabla 33. Marcadores considerados según el grado de Gleason determinado en tejido biopsiado.

Comparación entre los niveles de los marcadores considerados y el grado de Gleason asociado a la pieza quirúrgica

Como se ha visto en la Tabla 17, tenemos 52 pacientes con CaP a los que se les ha realizado una prostatectomía radical y para los que se ha determinado el grado de Gleason. En la Tabla 34 se comparan los valores de los marcadores considerados según la clasificación de los pacientes en base al grado de gleason hallado en la pieza quirúrgica (Gleason patológico). Únicamente se observan diferencias significativas entre los niveles de IL-6 de los pacientes con grado Gleason patológico 2 y los que presentan un grado mayor (p -valor=0,045). En la Figura 31 se muestran gráficamente estas diferencias.

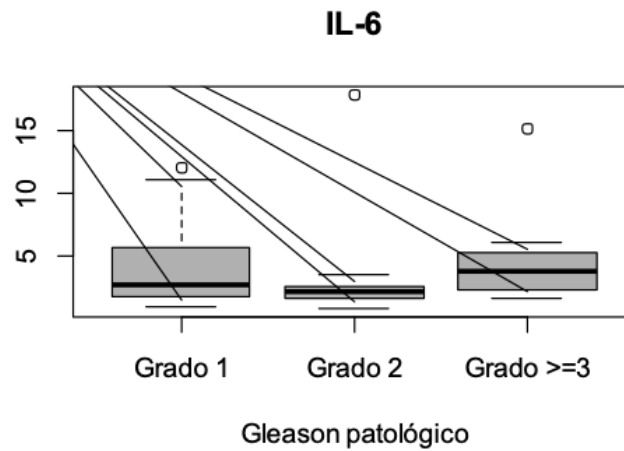


Figura 31. Distribución de la concentración de IL-6 según el grado de Gleason patológico.

	Grado Gleason Quirúrgico				
	Total	Grado 1	Grado 2	Grado 3-5	p-valor
Total	<u>52 (100%)</u>	<u>20 (38,5%)</u>	<u>16 (30,8%)</u>	<u>16 (30,8%)</u>	
Edad					0,751
Media (DT)	65,7 (6,1)	65,6 (7,5)	66,3 (4,7)	65,1 (5,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (52-78)	66 (52-78)	65 (53-73)	64 (54-74)	
PSA					0,598
Media (DT)	6,44 (1,74)	6,66 (2,19)	6,53 (1,41)	6,07 (1,44)	
Mediana (Mín.-Máx.)	6,4 (3,3-9,6)	6,3 (3,3-9,6)	6,7 (4,4-9,1)	6,2 (3,6-8,6)	
fPSA (ng/ml)					0,256
Media (DT)	0,73 (0,43)	0,73 (0,51)	0,83 (0,38)	0,65 (0,37)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,6 (0,1-1,9)	0,6 (0,1-1,9)	0,8 (0,3-1,6)	0,5 (0,2-1,5)	
%fPSA					0,802
Media (DT)	11,8 (5,9)	11,8 (7,6)	12,4 (3,8)	11,1 (5,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	12,2 (2,2-24,5)	11,4 (2,2-24,5)	12,4 (5,2-19,7)	10,4 (2,4-19,7)	
Vol. prostático (ml)					0,536
Media (DT)	45,8 (21,8)	40,5 (14,8)	52,2 (32)	45,9 (15,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	45 (10-138)	42,5 (18-65)	46,5 (10-138)	45,5 (26-75)	
PSAD (ng/ml²)					0,244
Media (DT)	0,17 (0,12)	0,19 (0,11)	0,19 (0,17)	0,14 (0,06)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,14 (0,05-0,75)	0,17 (0,05-0,51)	0,13 (0,05-0,75)	0,14 (0,08-0,27)	
p2PSA					0,959
Media (DT)	20,1 (11,8)	19,8 (9,7)	20,6 (13,1)	20,1 (13,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	17,4 (4,7-63,3)	17,4 (6-38,1)	17 (7,5-54,4)	17,8 (4,7-63,3)	
% p2PSA					0,687
Media (DT)	37,8 (40,7)	47,3 (56,3)	25 (9,3)	38,8 (35)	
Mediana (Mín.-Máx.)	24,7 (9,4-238,3)	23,2 (11,2-238,3)	23,1 (12,2-43,5)	32 (9,4-154,5)	
PHI					0,789
Media (DT)	96 (106,1)	120,5 (140,7)	63,3 (24,2)	98,2 (103,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	60 (23-559)	60 (31-559)	56 (34-110)	67 (23-453)	
IL-6					0,045
Media (DT)	3,86 (3,46)	4,02 (3,24)	3,06 (4)	4,46 (3,22)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,6 (0,9-17,8)	2,7 (0,9-12)	2,1 (0,9-17,8)	3,8 (1,6-15,2)	
sE-cad					0,415
Media (DT)	691 (243)	694 (198)	755 (340)	622 (163)	
Mediana (Mín.-Máx.)	693 (315-1797)	713 (386-1054)	746 (325-1797)	641 (315-904)	

Tabla 34. Marcadores considerados según el grado de Gleason patológico.

Comparación entre los niveles de los marcadores considerados y el pT

En la Tabla 17 se muestra la distribución de pacientes con CaP a los que se les ha realizado una prostatectomía radical según el estadio patológico, con 36 pacientes (69,2%) pT2 y 16 pacientes (30,8%) pT3. En la Tabla 35 se observa la distribución de los marcadores considerados según el pT, no observándose diferencias significativas en ninguno de ellos.

	pT			p-valor
	Total	pT2	pT3	
Total	52 (100%)	36 (69,2%)	16 (30,8%)	
Edad				0,393
Media (DT)	65,7 (6,1)	65,1 (6,6)	66,9 (4,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (52-78)	65 (52-78)	66 (59-74)	
PSA				0,905
Media (DT)	6,44 (1,74)	6,47 (1,81)	6,37 (1,63)	
Mediana (Mín.-Máx.)	6,4 (3,3-9,6)	6,4 (3,3-9,6)	6,6 (3,6-9,1)	
fPSA (ng/ml)				0,201
Media (DT)	0,73 (0,43)	0,69 (0,41)	0,84 (0,47)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,6 (0,1-1,9)	0,6 (0,1-1,8)	0,8 (0,2-1,9)	
%fPSA				0,258
Media (DT)	11,8 (5,9)	11,1 (6)	13,3 (5,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	12,2 (2,2-24,5)	11,5 (2,2-24,5)	12,7 (2,4-23,3)	
Volumen prostático (ml)				0,238
Media (DT)	45,8 (21,8)	44,3 (21,7)	49,2 (22,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	45 (10-138)	44 (18-138)	50,5 (10-89)	
PSAD (ng/ml²)				0,416
Media (DT)	0,17 (0,12)	0,17 (0,1)	0,18 (0,16)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,14 (0,05-0,75)	0,17 (0,05-0,51)	0,14 (0,05-0,75)	
p2PSA				0,451
Media (DT)	20,1 (11,8)	18,3 (8,2)	24,3 (17)	
Mediana (Mín.-Máx.)	17,4 (4,7-63,3)	17 (6-38,1)	19,6 (4,7-63,3)	
% p2PSA				0,953
Media (DT)	37,8 (40,7)	39,1 (43,4)	34,9 (34,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	24,7 (9,4-238,3)	24,8 (12,2-238,3)	23,1 (9,4-154,5)	
PHI				0,843
Media (DT)	96 (106,1)	98,6 (108,9)	90,2 (102,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	60 (23-559)	60 (31-559)	56 (23-453)	
IL-6				0,108
Media (DT)	3,86 (3,46)	3,42 (3,02)	4,86 (4,25)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,6 (0,9-17,8)	2,4 (0,9-15,2)	3,7 (0,9-17,8)	
sE-cad				0,227
Media (DT)	691 (243)	699 (189)	671 (342)	
Mediana (Mín.-Máx.)	693 (315-1797)	708 (315-1054)	561 (325-1797)	

Tabla 35. Marcadores considerados según el pT.

Capacidad diagnóstica de los biomarcadores

Capacidad diagnóstica de los marcadores considerados para la prostatitis

En este estudio se ha diagnosticado prostatitis en 34 pacientes (19,5%). De estos, 15 presentaban también HBP de los cuales en 1 se observó además CaP. En la Tabla 36 se resumen los valores observados para las principales características recogidas de los pacientes con y sin prostatitis. Se muestra también el p-valor asociado a la comparación de los valores observados entre los pacientes con y sin prostatitis. Se observa que no existen diferencias respecto a la edad del paciente, el nivel de PSA, el nivel de p2PSA, el nivel de IL-6 o el nivel de sE-cad. En cambio, se observa que los pacientes con prostatitis presentan mayores valores de fPSA, de %fPSA respecto a PSA total y de volumen prostático, mientras que presentan menores valores de PSAD, de %p2PSA y del PHI. En la Figura 32 puede verse gráficamente la distribución de los marcadores considerados en el grupo de pacientes con y sin prostatitis.

A continuación se evaluó la capacidad predictiva de cada uno de estos factores ajustando un modelo de regresión logística univariante que modelizara la probabilidad de prostatitis en función de los valores observados y calculando el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) de cada marcador. Dado que los marcadores considerados presentan distribuciones no normales, se transformaron utilizando logaritmos naturales antes de llevar a cabo los diferentes análisis estadísticos.

En la Tabla 37 se aprecian los coeficientes de los modelos ajustados y el área bajo la curva ROC asociada al modelo resultante. Se observa que, desde el punto de vista univariante, el fPSA, el %fPSA y el volumen prostático son factores precursores significativos de la prostatitis (presentan un OR significativamente mayor de 1), mientras que la PSAD, el %p2PSA y el PHI son factores protectores significativos (presentan un OR significativamente menor de 1). Se observa también el área bajo la curva ROC asociada a cada uno de los modelos construidos, siendo el modelo univariante construido a partir del **volumen prostático** el que presenta el valor mayor (AUC=0,642). En la Figura 33 se muestran gráficamente las curvas ROC asociadas a estos once modelos univariantes, donde no observamos que ninguno destaque de forma clara respecto del resto.

Posteriormente se construyó un modelo multivariante que permitiera evaluar la probabilidad de prostatitis en función de los marcadores considerados. En la Tabla 38 se muestra el modelo ajustado,

donde se aprecia que tanto el **volumen prostático** como el **PHI** son factores significativos para evaluar la presencia de prostatitis. En la Figura 34 se muestra la curva ROC asociada al modelo multivariante, que encierra un área bajo la curva de 0,707 (IC95% 0.617-0.797).

Si comparamos el área bajo la curva asociada al modelo multivariante (AUC=0,707) respecto a las curvas univariantes asociadas al volumen prostático (AUC=0,624) y al PHI (AUC=0,618) mediante la prueba de DeLong, no se observa una mejora significativa respecto a ambas (p-valor = 0,332 y 0,193, respectivamente). Hay que tener en cuenta que el reducido número de pacientes con prostatitis da lugar a estimaciones de baja precisión con intervalos de confianza muy amplios, lo que dificulta detectar diferencias significativas entre los modelos.

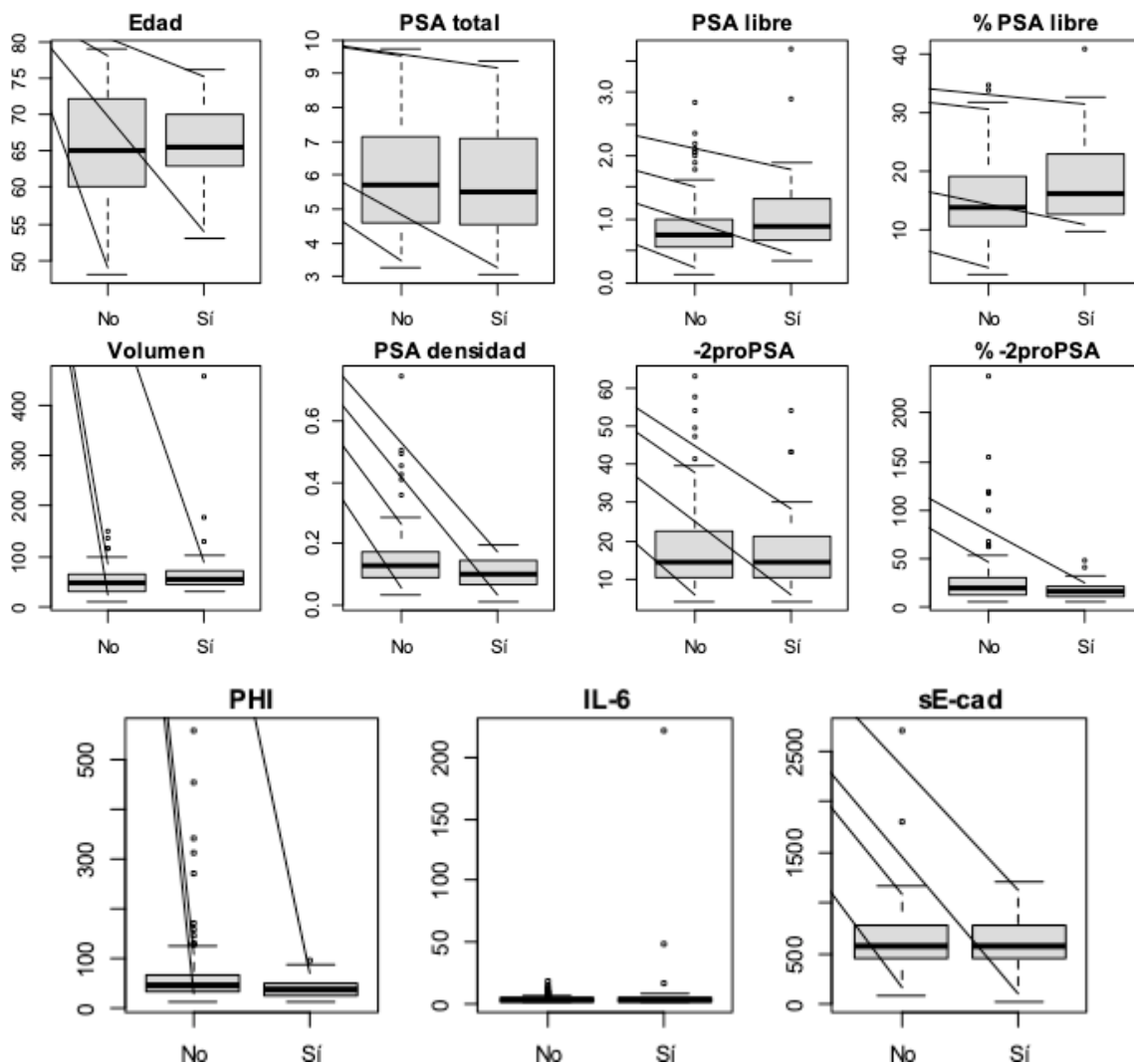


Figura 32. Distribución de marcadores según la presencia o ausencia de prostatitis.

	Total	Sin prostatitis	Con prostatitis	p-valor
Total	174 (100%)	140 (80,5%)	34 (19,5%)	
Edad				0,616
Media (DT)	65,1 (7,14)	65,0 (7,39)	65,7 (6,02)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)	65 (48-79)	66 (53-76)	
PSA (ng/ml)				0,569
Media (DT)	5,96 (1,72)	5,98 (1,69)	5,86 (1,85)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)	5,7 (3,3-9,8)	5,5 (3,1-9,4)	
fPSA (ng/ml)				0,025
Media (DT)	0,90 (0,52)	0,86 (0,47)	1,08 (0,67)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,8 (0,1-3,7)	0,8 (0,1-2,8)	0,9 (0,3-3,7)	
%fPSA				0,028
Media (DT)	15,4 (7,06)	14,7 (6,76)	18,3 (7,62)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)	13,8 (2,2-34,9)	16,2 (9,8-41,1)	
Volumen prostático (ml)				0,010
Media (DT)	55,0 (39,8)	50,4 (23,7)	74,1 (73,8)	
Mediana (Mín.-Máx.)	49 (10-458)	47 (10-152)	57 (30-458)	
PSAD (ng/ml²)				0,012
Media (DT)	0,139 (0,092)	0,148 (0,098)	0,105 (0,047)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)	0,13 (0,03-0,75)	0,10 (0,01-0,2)	
p2PSA				0,807
Media (DT)	18,0 (11,1)	18,1 (11,1)	17,6 (11,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)	14,5 (3,9-63,3)	14,5 (4,1-54,2)	
% p2PSA				0,028
Media (DT)	25,0 (25,6)	26,7 (27,9)	17,7 (9,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,3)	19 (5,1-238,3)	15,2 (5,3-47,7)	
PHI				0,033
Media (DT)	60,6 (66,0)	65,3 (72,2)	41,5 (20,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44,1 (12,0-558,7)	44,8 (12,0-558,7)	38,3 (12,6-95)	
IL-6				0,366
Media (DT)	4,62 (17,2)	3,07 (2,6)	11,00 (38,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)	2,3 (0,6-17,8)	2,4 (0,8-222,3)	
sE-cad				0,782
Media (DT)	632,1 (294,6)	631,2 (296,9)	635,9 (289,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (24-2702)	585 (86-2702)	585 (24-1207)	

Tabla 36. Comparación de marcadores de los pacientes con y sin prostatitis

	OR	IC95%	p-valor	AUC	IC95%
Edad	1,014	0,962 1,070	0,601	0,528	0,428 0,627
PSA (ng/ml)	0,701	0,187 2,629	0,599	0,532	0,420 0,643
fPSA (ng/ml)	2,422	1,144 5,130	0,021	0,624	0,523 0,725
%fPSA	3,323	1,347 8,199	0,009	0,622	0,521 0,722
Volumen prostático (ml)	3,611	1,548 8,423	0,003	0,642	0,548 0,736
PSAd (ng/ml ²)	0,328	0,154 0,696	0,004	0,638	0,537 0,740
p2PSA	0,892	0,457 1,742	0,739	0,514	0,405 0,622
% p2PSA	0,446	0,221 0,898	0,024	0,621	0,521 0,722
PHI	0,425	0,208 0,868	0,019	0,618	0,516 0,719
IL-6	1,537	0,966 2,447	0,070	0,550	0,439 0,661
sE-cad	0,809	0,394 1,659	0,562	0,515	0,402 0,629

Tabla 37. Modelos univariantes ajustados para la prostatitis

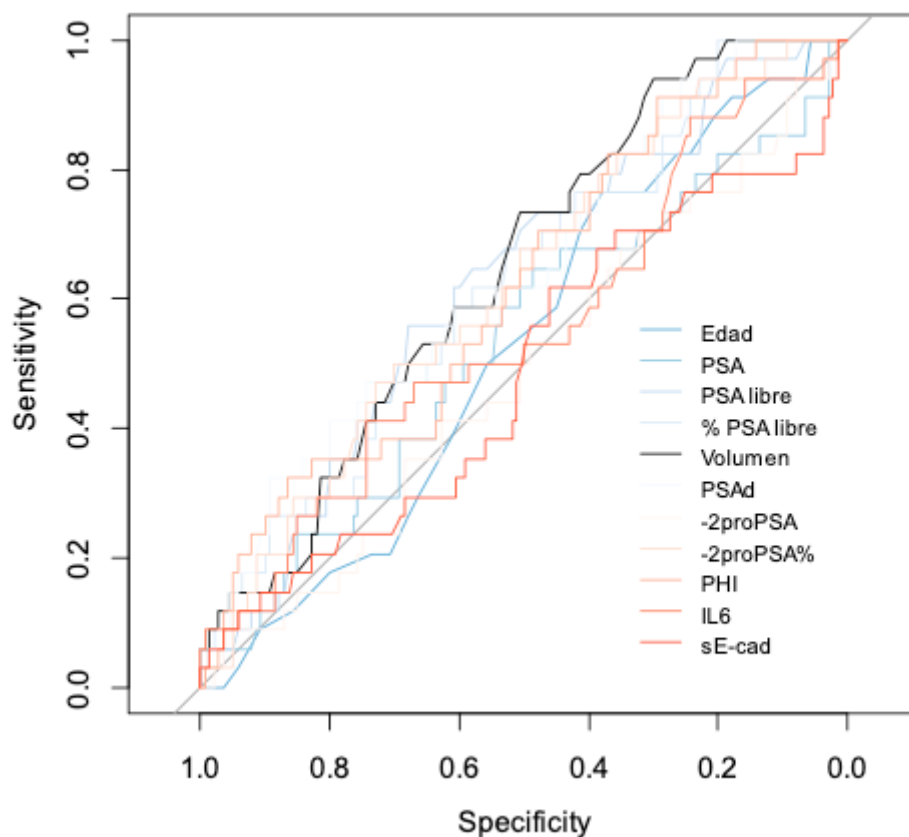


Figura 33. Curvas ROC asociadas a los modelos univariantes para la prostatitis

	Modelo univariante				Modelo multivariante			
	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%	p-valor		
Edad	1,014	0,962	1,070			0,601		
PSA (ng/ml)	0,701	0,187	2,629			0,574		
fPSA (ng/ml)	2,422	1,144	5,130			0,021		
%fPSA	3,323	1,347	8,199			0,009		
Volumen prostático (ml)	3,611	1,548	8,423	0,003				
PSAd (ng/ml ²)	0,328	0,154	0,696	0,004	3,518	1,492	8,296	0,004
p2PSA	0,892	0,457	1,742			0,739		
% p2PSA	0,446	0,221	0,898	0,024			0,574	
PHI	0,425	0,208	0,868	0,019	0,427	0,204	0,894	0,024
IL-6	1,537	0,966	2,447			0,070		
sE-cad	0,809	0,394	1,659			0,562		

Tabla 38. Modelo multivariante de presencia de prostatitis

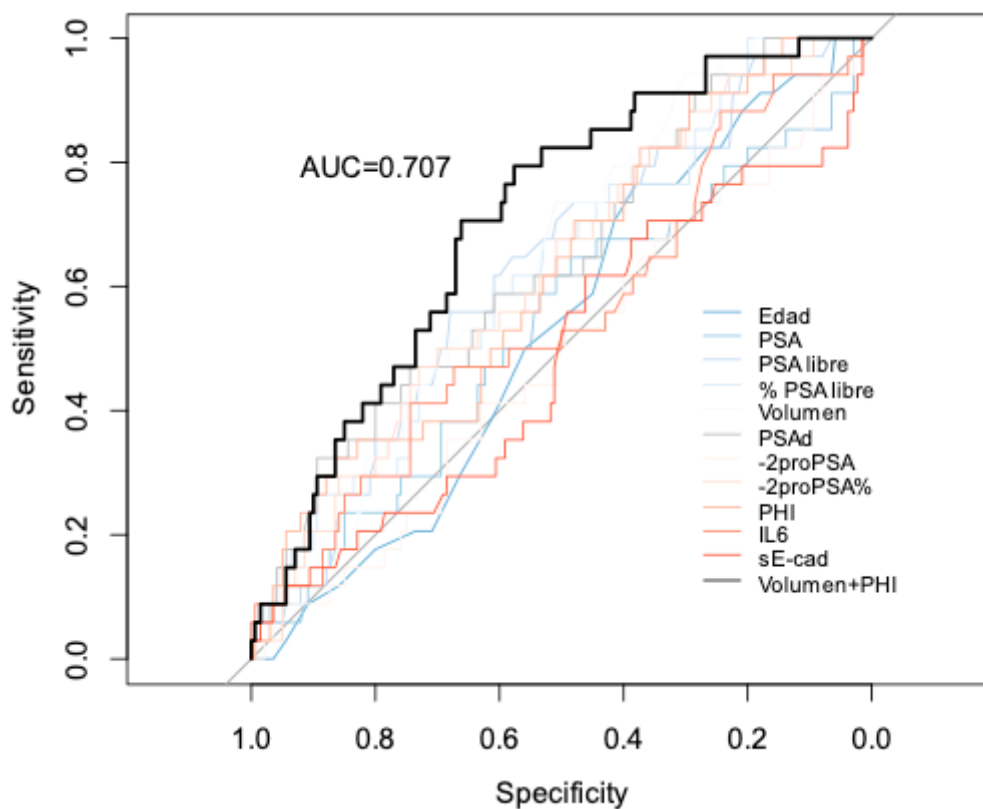


Figura 34. Curva ROC asociada al modelo multivariante para la prostatitis.

Capacidad diagnóstica de los marcadores considerados para la HBP

En este estudio se ha diagnosticado hiperplasia benigna de próstata (HBP) en 39 pacientes (22,4%) (Figura 8). En la Tabla 39 se resumen los valores observados para las principales características recogidas de los pacientes con y sin hiperplasia benigna de próstata. Se aprecia que no existen diferencias respecto a la edad del paciente, el nivel de PSA, el volumen prostático, la PSAD, el nivel de p2PSA, el nivel de IL-6 o el nivel de sE-Cad. En cambio, se aprecia que los pacientes con hiperplasia presentan valores significativamente mayores de fPSA (p-valor=0,011) y de %fPSA respecto a PSA total (p-valor<0,001), mientras que presentan menores valores de %p2PSA (p-valor=0,013) y del PHI (p-valor=0,002). En la Figura 35 se muestra gráficamente la distribución de los marcadores considerados en ambos grupos.

Se evaluó la capacidad predictiva de cada uno de estos factores ajustando un modelo de regresión logística univariante que modelizara la probabilidad de HBP en función de los valores observados. En la Tabla 40 se aprecian los coeficientes de los modelos ajustados y el área bajo la curva ROC asociada al modelo resultante. Se observa que el fPSA y el %fPSA son factores precursores significativos de la hiperplasia (presentan un OR significativamente mayor de 1), mientras el %p2PSA y el PHI son factores protectores significativos (presentan un OR significativamente menor de 1). También se aprecia el área bajo la curva ROC asociada a cada uno de los modelos construidos, siendo el modelo univariante construido a partir del **%fPSA** el que presenta el valor mayor (AUC=0,684). En la Figura 36 Se representan gráficamente las curvas ROC asociadas a estos once modelos univariantes, donde observamos que ninguno destaca de forma clara respecto del resto.

A continuación se construyó un modelo multivariante que permitiera evaluar la probabilidad de HBP en función de los marcadores considerados. En la Tabla 41 se muestra el modelo ajustado, donde se aprecia que únicamente el **%fPSA** queda como predictor significativo. Con este modelo que incluye un único marcador (el %fPSA), obtenemos un procedimiento diagnóstico que encierra un área bajo la curva diagnóstica de 0,684 (IC95% 0,594-0,775), que no es un valor muy elevado. Por tanto, el procedimiento diagnóstico que tratar de predecir la presencia de HBP no ofrece resultados muy confiables.

	Total	Sin HBP	Con HBP	p-valor
Total	174 (100%)	135 (77,6%)	39 (22,4%)	
Edad				0,273
Media (DT)	65,1 (7,14)	64,8 (7,2)	66,1 (6,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)	65 (48-79)	66 (50-76)	
PSA (ng/ml)				0,068
Media (DT)	5,96 (1,72)	6,08 (1,72)	5,53 (1,63)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)	5,8 (3,1-9,8)	5,2 (3,3-9,1)	
fPSA (ng/ml)				0,011
Media (DT)	0,90 (0,52)	0,85 (0,48)	1,06 (0,63)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,8 (0,1-3,7)	0,8 (0,1-2,9)	0,9 (0,5-3,7)	
%fPSA				<0,001
Media (DT)	15,4 (7,06)	14,3 (6,7)	19,1 (7,2)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)	13,5 (2,2-34,9)	18,8 (9,8-41,1)	
Volumen prostático (ml)				0,955
Media (DT)	55,0 (39,8)	52,5 (25,0)	63,7 (70,0)	
Mediana (Mín.-Máx.)	49 (10-458)	49 (10-177)	48 (19-458)	
PSAD (ng/ml²)				0,230
Media (DT)	0,139 (0,092)	0,146 (0,1)	0,117 (0,049)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)	0,13 (0,03-0,75)	0,12 (0,01-0,24)	
p2PSA				0,792
Media (DT)	18,0 (11,1)	18,3 (11,4)	17,1 (10,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)	14,2 (3,9-63,3)	14,6 (4,1-49,6)	
% p2PSA				0,013
Media (DT)	25,0 (25,6)	27,1 (28,3)	17,5 (8,8)	
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,3)	19,2 (5,1-238,3)	16 (6,5-47,7)	
PHI				0,002
Media (DT)	60,6 (66,0)	66,5 (73,1)	40,3 (20,4)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44,1 (12,0-558,7)	45,7 (12-558,7)	34,8 (17,8-95)	
IL-6				0,271
Media (DT)	4,62 (17,2)	4,8 (19,06)	4,02 (7,72)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)	2,3 (0,6-222,3)	2 (0,8-49)	
sE-cad				0,388
Media (DT)	632,1 (294,6)	639,9 (303,3)	604,6 (263,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (24-2702)	596 (24-2702)	542 (202-1207)	

Tabla 39. Comparación de marcadores de los pacientes con y sin HBP.

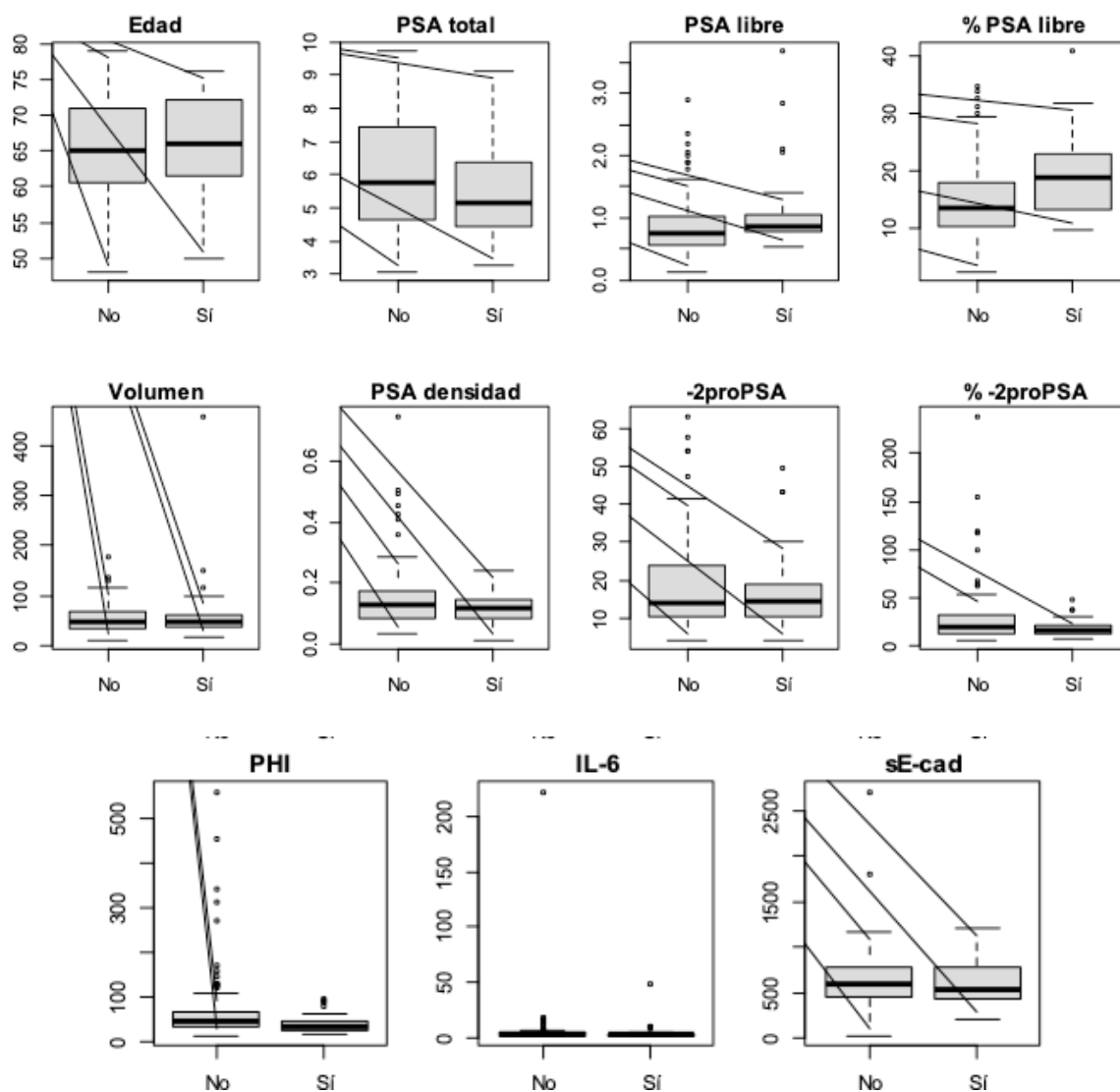


Figura 35. Distribución de marcadores según la presencia o ausencia de HBP

	OR	IC95%	p-valor	AUC	IC95%
Edad	1,026	0,975 1,080	0,321	0,558	0,456 0,659
PSA (ng/ml)	0,300	0,082 1,096	0,069	0,596	0,495 0,696
fPSA (ng/ml)	2,539	1,232 5,230	0,012	0,634	0,547 0,721
%fPSA	5,383	2,090 13,864	<0,001	0,684	0,594 0,775
Volumen prostático (ml)	1,402	0,683 2,878	0,357	0,503	0,401 0,605
PSAD (ng/ml ²)	0,560	0,291 1,079	0,083	0,563	0,467 0,660
p2PSA	0,905	0,479 1,709	0,759	0,514	0,416 0,612
% p2PSA	0,438	0,224 0,854	0,015	0,631	0,539 0,724
PHI	0,369	0,183 0,744	0,005	0,660	0,567 0,754
IL-6	0,891	0,542 1,467	0,651	0,558	0,453 0,663
sE-cad	0,842	0,419 1,692	0,842	0,546	0,436 0,656

Tabla 40. Modelos univariantes ajustados para la HBP

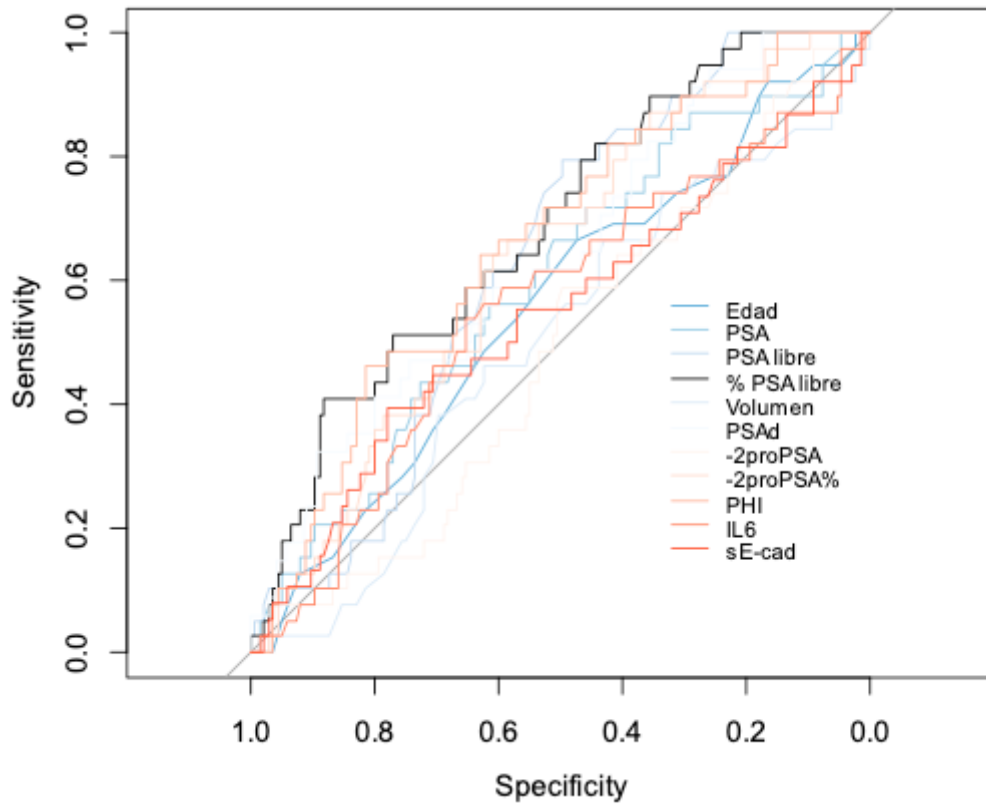


Figura 36. Curvas ROC asociadas a los modelos univariantes para la HBP.

	Modelo univariante			Modelo multivariante			
	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%	p-valor	
Edad	1,026	0,975	1,080			0,760	
PSA (ng/ml)	0,300	0,082	1,096			0,337	
fPSA (ng/ml)	2,539	1,232	5,230			0,337	
%fPSA	5,383	2,090	13,864	5,38	2,09	13,86	<0,001
Volumen prostático (ml)	1,402	0,683	2,878			0,971	
PSAD (ng/ml ²)	0,560	0,291	1,079			0,623	
p2PSA	0,905	0,479	1,709			0,091	
% p2PSA	0,438	0,224	0,854			0,233	
PHI	0,369	0,183	0,744			0,133	
IL-6	0,891	0,542	1,467			0,445	
sE-cad	0,842	0,419	1,692			0,413	

Tabla 41. Modelo multivariante de presencia de HBP

Capacidad diagnóstica de los marcadores considerados para el cáncer de próstata

De los 174 pacientes incluidos en el estudio, se diagnosticó CaP en 77 pacientes (44,3%). En la Tabla 42 se resumen los valores observados para las principales características recogidas de los pacientes con y sin cáncer de próstata. Se observa que la edad es significativamente mayor en los pacientes con cáncer de próstata (p -valor=0,009), como también ocurre con los niveles de PSA (p -valor=0,002), la PSAD (p -valor<0,001), p2PSA (p -valor=0,032), %p2PSA respecto del fPSA (p -valor<0,001), PHI (p -valor<0,001) y concentración de cadherina-E soluble (p -valor=0,002). En cambio, los niveles de fPSA (p -valor<0,001), % fPSA respecto del total (p -valor<0,001) y volumen prostático (p -valor=0,001) son significativamente menores en los pacientes con cáncer de próstata. En la Figura 37 se aprecia la distribución de los valores observados en los pacientes según la presencia o no de cáncer de próstata.

A continuación se evaluó, siguiendo el mismo procedimiento realizado para el análisis de la prostatitis y la HBP, la capacidad predictiva de cada uno de estos factores ajustando un modelo de regresión logística univariante que modelizara la probabilidad de cáncer de próstata en función de los valores observados, estimando el área bajo la curva ROC, que mide el rendimiento diagnóstico del marcador en cuestión. Como en los anteriores análisis, se transformaron los valores de los marcadores considerados utilizando logaritmos naturales.

En la Tabla 43 se presentan los coeficientes de los modelos ajustados y el área bajo la curva ROC asociada al modelo resultante. Se observa que, desde el punto de vista univariante, la **edad**, el **PSA** total, la **PSAD**, **p2PSA**, el **%p2PSA**, el **PHI** y la **sE-cad** son factores *precursores* significativos del cáncer de próstata (presentan un OR significativamente mayor de 1), mientras que el **fPSA**, el **%fPSA** y el **volumen prostático** son factores *protectores* significativos (presentan un OR significativamente menor de 1). Se observa también el área bajo la curva ROC asociada a cada uno de los modelos construidos, siendo el modelo univariante construido a partir del PHI el que presenta el valor mayor (AUC=0,776). En la Figura 38 se representan gráficamente las curvas ROC asociadas a estos once modelos univariantes.

	Total	Sin CaP	Con CaP	p-valor
Total	174 (100%)	97 (55,7%)	77 (44,3%)	
Edad				0,009
Media (DT)	65,1 (7,1)	63,8 (7,5)	66,8 (6,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)	64 (48-77)	66 (52-79)	
PSA (ng/ml)				0,002
Media (DT)	5,96 (1,72)	5,63 (1,7)	6,37 (1,65)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)	5,2 (3,1-9,8)	6,2 (3,3-9,8)	
fPSA (ng/ml)				<0,001
Media (DT)	0,90 (0,52)	1,02 (0,56)	0,75 (0,43)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,8 (0,1-3,7)	0,9 (0,3-3,7)	0,7 (0,1-2,2)	
%fPSA				<0,001
Media (DT)	15,4 (7,1)	18,1 (6,9)	12,0 (5,7)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)	16,5 (5,8-41,1)	12,1 (2,2-24,9)	
Vol. prostático (ml)				0,001
Media (DT)	55,0 (39,8)	62,3 (48,4)	45,9 (21,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	49 (10-458)	52 (19-458)	45 (10-138)	
PSAD (ng/ml²)				<0,001
Media (DT)	0,139 (0,092)	0,111 (0,05)	0,175 (0,117)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)	0,1 (0,01-0,28)	0,14 (0,05-0,75)	
p2PSA				0,032
Media (DT)	18,0 (11,1)	16,6 (10,3)	19,8 (11,9)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)	12,6 (3,9-54,2)	16,9 (4,7-63,3)	
% p2PSA				<0,001
Media (DT)	25,0 (25,6)	17,8 (10,6)	34,0 (34,6)	
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,3)	14,6 (5,1-63,7)	23,8 (8,2-238,3)	
PHI				<0,001
Media (DT)	60,6 (66)	40,8 (22,7)	85,6 (90,1)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44,1 (12-558,7)	34,6 (12-131,4)	58,8 (23,4-558,7)	
IL-6				0,322
Media (DT)	4,62 (17,16)	5,60 (22,83)	3,39 (3,01)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)	2,2 (0,6-222,3)	2,4 (0,9-17,8)	
sE-cad				0,002
Media (DT)	632,1 (294,6)	572,6 (249,9)	706,4 (329)	
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (24-2702)	535 (24-1207)	666 (253-2702)	

Tabla 42. Comparación de marcadores de los pacientes con y sin CaP.

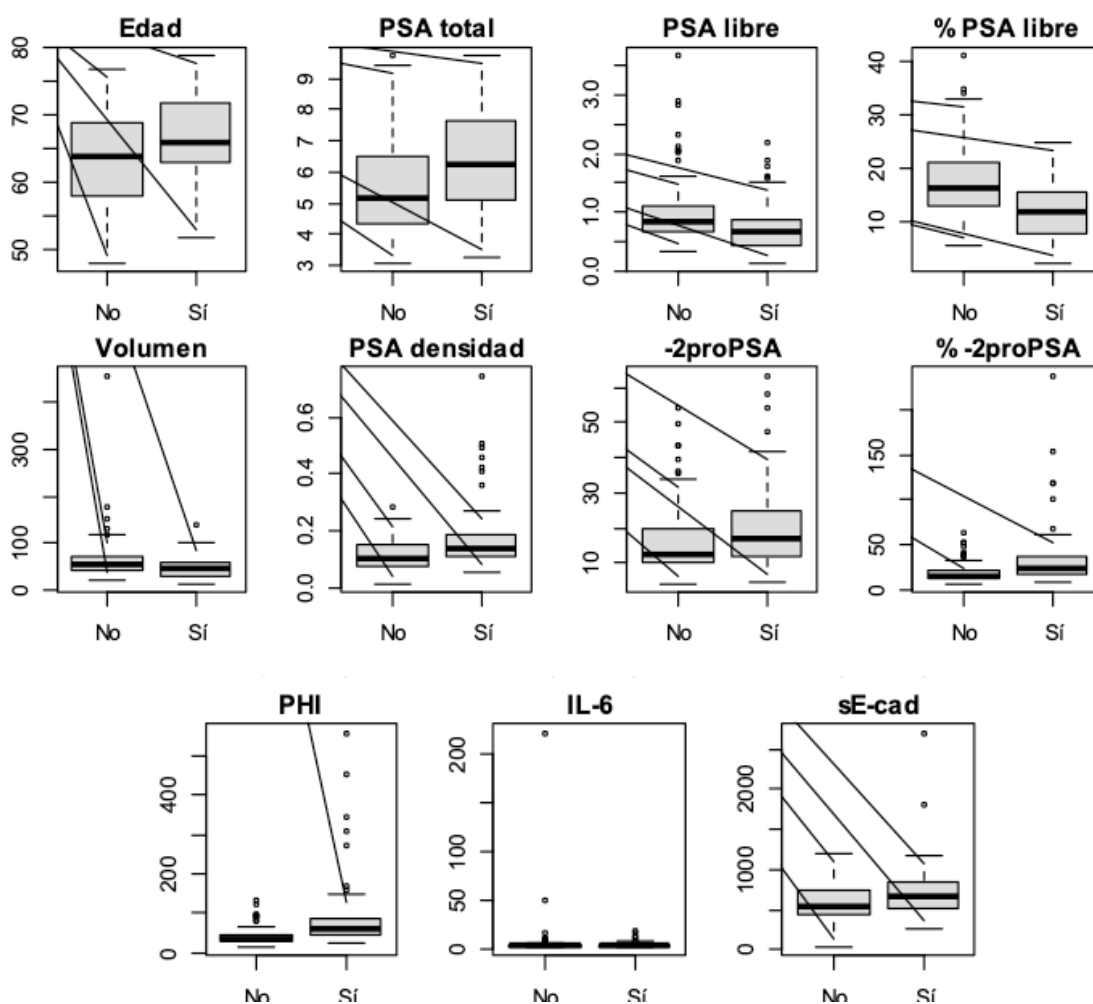


Figura 37. Distribución de los marcadores según presencia de CaP.

	OR	IC95%	p-valor	AUC	IC95%
Edad	1,064	1,018 1,113	0,006	0,616	0,533 0,699
PSA (ng/ml)	5,229	1,728 15,828	0,003	0,639	0,556 0,722
fPSA (ng/ml)	0,244	0,122 0,487	<0,001	0,677	0,594 0,759
%fPSA	0,096	0,039 0,236	<0,001	0,743	0,670 0,816
Vol. prostático (ml)	0,271	0,132 0,558	<0,001	0,652	0,570 0,734
PSAD (ng/ml ²)	5,291	2,543 11,009	<0,001	0,698	0,620 0,776
p2PSA	1,817	1,047 3,153	0,034	0,595	0,509 0,681
% p2PSA	5,625	2,854 11,086	<0,001	0,748	0,676 0,821
PHI (ISP)	7,963	3,751 16,904	<0,001	0,776	0,708 0,844
IL-6	1,104	0,741 1,646	0,627	0,544	0,458 0,630
sE-cad	3,725	1,673 8,292	0,001	0,637	0,555 0,720

Tabla 43. Modelos univariantes ajustados para el CaP.

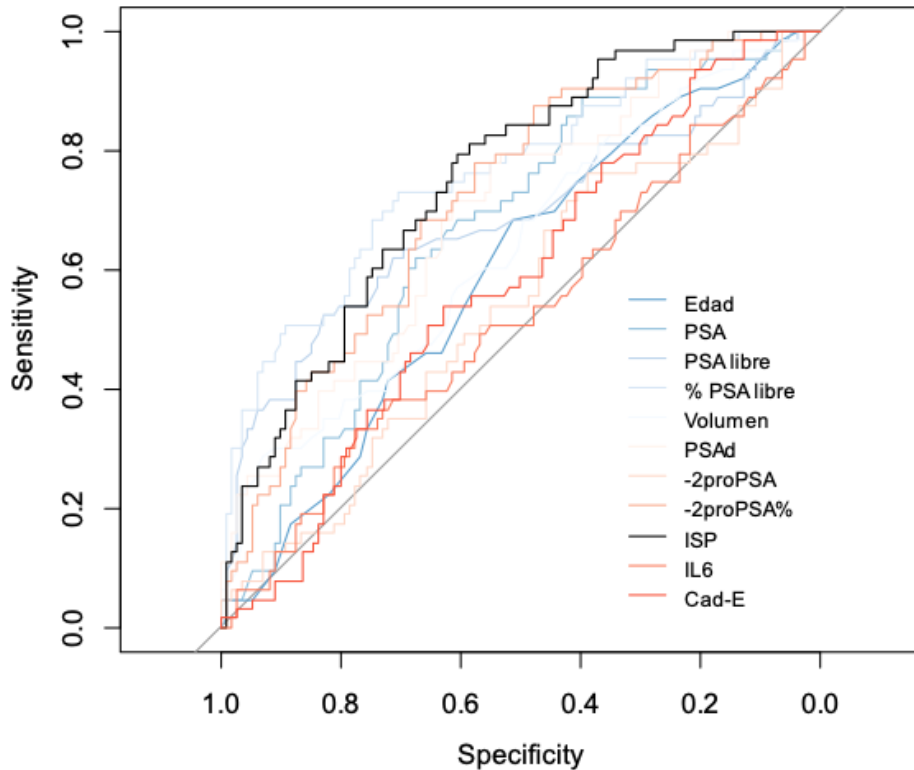


Figura 38. Curvas ROC asociadas a los modelos univariantes para el CaP.

A continuación, se estudiaron los procedimientos diagnósticos generados por cada uno de los marcadores considerados de forma univariante. Se establecieron dos escenarios. Considerar los puntos de corte:

- que dan lugar a un procedimiento diagnóstico con un **nivel de sensibilidad mínimo permitido del 90%** (esto es, una probabilidad de detectar cáncer en un paciente que realmente lo tenga).
- de **mayor eficiencia diagnóstica** (considerada como aquellos que dan lugar a un procedimiento diagnóstico que maximiza el índice de Youden).

En la Tabla 44 se describen los resultados obtenidos para estas pruebas, donde se muestra para cada prueba el número de verdaderos positivos (VP), el número de falsos positivos (FP), el número de falsos negativos (FN) y el número de verdaderos negativos (VN). También se muestran la sensibilidad, especificidad y porcentaje de aciertos estimados.

	Punto de corte	VP	FP	FN	VN	Sens.	Esp.	% acierto
Mayor eficiencia diagnóstica								
Edad	>=65	51	46	26	51	66,2%	55,6%	58,6%
PSA (ng/ml)	>=5,95	44	30	33	67	57,1%	69,1%	63,8%
fPSA (ng/ml)	<=0,74	47	28	30	69	61,0%	71,1%	66,7%
%fPSA	<=13	49	25	28	72	63,6%	74,2%	69,5%
Volumen prostático (ml)	<=35	29	15	48	82	37,7%	84,5%	63,8%
PSAD (ng/ml ²)	>=0,122	53	35	24	62	68,8%	63,9%	66,1%
p2PSA	>=8,3	55	47	22	50	71,4%	51,6%	60,3%
% p2PSA	>=16,8	60	36	17	61	77,9%	62,9%	69,5%
PHI	>=41	61	33	16	64	79,2%	66,0%	71,8%
sE-cad	>=623	46	31	31	65	59,7%	67,7%	64,2%
Sensibilidad >=90%								
Edad	>=59	70	71	7	26	90,9%	26,8%	55,2%
PSA (ng/ml)	>=4,15	70	78	7	19	90,9%	19,6%	51,1%
fPSA (ng/ml)	<=1,5	70	85	7	12	90,9%	12,4%	47,1%
%fPSA	<=20	70	67	7	30	90,9%	30,9%	57,5%
Volumen prostático (ml)	<=74	70	70	7	20	90,9%	20,6%	53,9%
PSAD (ng/ml ²)	>=0,0802	70	69	7	28	90,9%	28,9%	56,3%
p2PSA	>=12,65	70	86	7	11	90,9%	11,3%	46,6%
% [-2]proPSA	>=12,5	70	65	7	32	90,9%	33,0%	58,6%
PHI	>=32	70	57	7	40	90,9%	41,2%	63,2%
sE-cad	>=430	70	72	7	24	90,9%	25,0%	54,3%

Tabla 44. Evaluación de los procedimientos diagnósticos univariantes

A continuación se construyó un modelo multivariante que permitiera evaluar la probabilidad de cáncer de próstata en función de los marcadores considerados. Para ello se llevó a cabo un proceso de construcción por fases teniendo en cuenta la disponibilidad práctica de los marcadores. Inicialmente se valoró un modelo basal (modelo 0), que se construyó seleccionando los factores significativos de entre los marcadores más básicos (edad, PSA total, fPSA y % fPSA). Si además disponemos de una estimación del volumen prostático, podemos añadir en la construcción del modelo multivariante el volumen prostático y la PSAD (modelo 1). Si también disponemos del p2PSA, podemos añadir a la construcción del modelo esta concentración, el porcentaje de esta concentración respecto al fPSA y el valor del PHI (modelo 2). Otra opción es introducir en la construcción del modelo multivariante la sE-cad (modelo 3). Por último, podemos construir el modelo completo que incluya todos los marcadores para la estimación del cáncer de próstata (modelo 4). En este proceso de construcción comparamos los diferentes modelos obtenidos, con el fin de evaluar el aporte de las diferentes variables en la predicción del cáncer de próstata.

	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
VARIABLES MÁS ACCESIBLES	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA
VARIABLES SENCILLAS DE OBTENER		Volumen PSAD	Volumen PSAD	Volumen PSAD	Volumen PSAD
VARIABLES RELACIONADAS CON PHI			p2PSA % p2PSA PHI		p2PSA % p2PSA PHI
sE-cad				sE-cad	sE-cad

Figura 39. Esquema de construcción del modelo multivariante para predecir el cáncer de próstata.

En la Figura 39 se muestra el esquema de construcción seguido, donde se marca **en gris las variables significativas** en cada uno de los modelos. Observamos que en el primer modelo entran como factores significativos la edad y el %fPSA, que se mantienen en el resto de modelos. Al añadir las variables relacionadas con el volumen prostático, se incluye la PSAD, que también permanece en todos los modelos construidos. Por último, el PHI y el sE-cad se muestran también relevantes en los modelos en los que se incluyen.

	Modelo 0				Modelo 1				Modelo 2			
	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor
Edad	1,13	1,06	1,19	<0,001	1,13	1,06	1,21	<0,001	1,12	1,04	1,19	0,001
% fPSA	0,05	0,01	0,14	<0,001	0,08	0,02	0,24	<0,001	0,14	0,04	0,47	0,001
PSAD				-	3,66	1,60	8,41	0,002	3,77	1,59	8,95	0,003
PHI				-				-	4,40	1,84	10,52	0,001
sE-cad				-				-				-
AUC	0,82	0,75	0,88		0,84	0,78	0,899		0,87	0,82	0,921	
	Modelo 3				Modelo 4							
	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor				
Edad	1,13	1,07	1,22	<0,001	1,12	1,04	1,20	0,002				
% fPSA	0,06	0,02	0,19	<0,001	0,09	0,03	0,34	<0,001				
PSAD	3,88	1,57	9,61	0,003	3,94	1,53	10,18	0,005				
PHI				-	3,94	1,59	9,75	0,003				
sE-cad	5,17	1,97	13,6	0,001	4,43	1,61	12,19	0,004				
AUC	0,87	0,81	0,92		0,89	0,84	0,93					

Tabla 45. Modelos multivariantes ajustados para la predicción de cáncer de próstata.

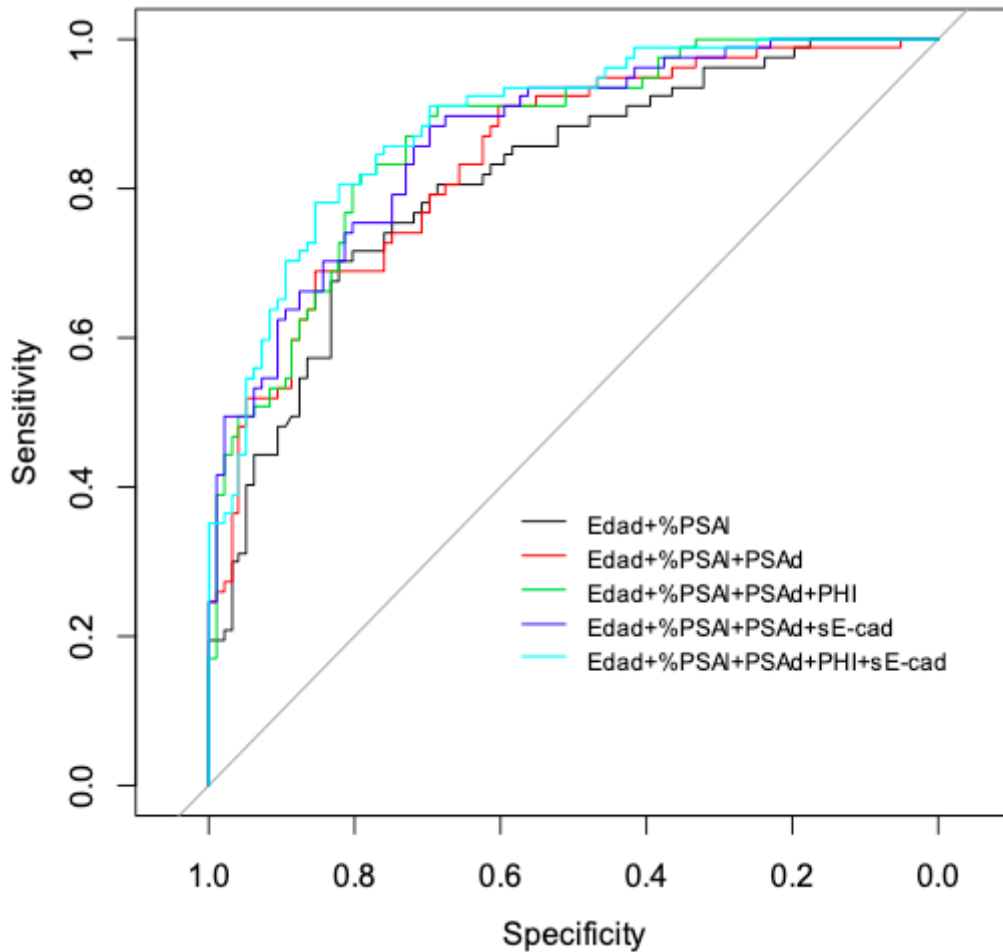


Figura 40. Curva ROC asociada a los modelos multivariantes considerados para el CaP.

En la Tabla 45 se presentan los resultados para los modelos ajustados a las diferentes situaciones diagnósticas según la disponibilidad de marcadores. No se observa un incremento significativo en el área encerrada bajo la curva diagnóstica al incluir la PSAd respecto al modelo previo con la edad y el %fPSA (0,841 vs. 0,815, p-valor=0,123). En cambio, sí se observa un incremento significativo al incluir al modelo el PHI, tanto respecto al modelo 0 (0,870 vs. 0,815, p-valor=0,013) como respecto al modelo 1 (0,870 vs. 0,841, p-valor=0,049). Algo similar ocurre al añadir la sE-cad, con un incremento significativo en el área diagnóstica respecto al modelo 0 (0,867 vs. 0,815, p-valor=0,017) y rozando la significación estadística respecto al modelo 1 (0,867 vs. 0,841, p-valor=0,084). Por último, el modelo construido a partir de todos los marcadores considerados (modelo 4) muestra cinco marcadores significativos desde el punto de vista multivariante, con un área encerrada bajo la curva diagnóstica similar a la del modelo sin el PHI (modelo 3) (0,887 vs. 0,867, p-valor=0,095) o a la del modelo sin la sE-cadherina (modelo 2) (0,887 vs. 0,870, p-valor=0,136), siendo significativamente mejor que los dos modelos más sencillos, el modelo 1 (0,887 vs. 0,841, p-valor=0,018) y el modelo 0 (0,887 vs. 0,815, p-valor=0,004). En la Figura 40 se representan las curvas diagnósticas de estos modelos.

Por tanto, se aprecia que la capacidad diagnóstica del modelo 2 no se incrementa significativamente al añadir la sE-cad, por lo que se opta por seleccionar este modelo para la predicción del cáncer de próstata. Este modelo presenta, por un lado, una elevada capacidad diagnóstica (con un área bajo la curva diagnóstica de 0,870), y por otro, es fácil de implementar al obtenerse de marcadores fácilmente accesibles en este tipo de pacientes. Por tanto, en el modelo multivariante ajustado que utilizaremos para la predicción del cáncer de próstata (modelo 2), la edad, la PSAD y el PHI son factores precursores de cáncer de próstata, mientras que el %fPSA es un factor protector del cáncer de próstata. Este modelo permite, para cada paciente, estimar la probabilidad de cáncer de próstata a partir de su edad x_1 , su cociente de fPSA entre PSA total x_2 , su PSAD x_3 y su PHI x_4 . Esta probabilidad se estimaría a partir de la siguiente expresión:

$$p = \frac{1}{1 + e^{5.041} \cdot e^{-0.108 \cdot x_1} \cdot x_2^{1.943} \cdot x_3^{-1.326} \cdot x_4^{-1.482}}$$

A partir de este modelo multivariante podemos definir diferentes procedimientos diagnósticos de cáncer de próstata considerando diferentes puntos de corte. Por ejemplo, para obtener un procedimiento diagnóstico con un nivel de sensibilidad del 90% (esto es, una probabilidad de detectar cáncer en un paciente que realmente lo tenga), basta tomar como punto de corte del modelo multivariante un valor de 0,3, con lo que realizaríamos biopsia siempre que la probabilidad estimada para un paciente sea mayor o igual a este punto de corte. De esta forma obtenemos un procedimiento diagnóstico para detectar cáncer de próstata con una sensibilidad estimada del 90,9% (IC95% 83,8-98,0%) y una especificidad estimada del 69,1% (IC95% 59,4-78,8%).

En la Tabla 46 se aprecian diferentes pruebas diagnósticas asociadas a diferentes puntos de corte de este modelo multivariante. Puede verse, por ejemplo, que con un punto de corte de 0,420 (esto es, hacemos biopsia a todos los pacientes con un valor estimado de p mayor o igual a 0,420) obtenemos un procedimiento diagnóstico con una sensibilidad y especificidad estimada superior al 80%. En concreto, únicamente dejaríamos sin biopsiar a 15 pacientes de los 77 con cáncer de próstata, mientras que nos ahorraríamos 93 biopsias (únicamente realizaríamos 81 biopsias, detectando 62 pacientes con cáncer de próstata). En la Tabla se muestran diferentes procedimientos diagnósticos, con un mayor o menor ahorro de biopsias que depende de lo estrictos que queramos ser respecto a no diagnosticar a un paciente que realmente tenga cáncer de próstata.

	Punto de corte	VP	FP	FN	VN	Sens.	Esp.	% acierto
Mayor eficiencia diagnóstica								
Modelo multivariante	$\geq 0,403$	64	21	13	76	83,1%	78,4%	80,5%
Sensibilidad $\geq 80\%$								
Modelo multivariante	$\geq 0,420$	62	19	15	78	80,5%	80,4%	80,5%
Sensibilidad $\geq 85\%$								
Modelo multivariante	$\geq 0,355$	67	26	10	71	87,0%	73,2%	79,3%
Sensibilidad $\geq 90\%$								
Modelo multivariante	$\geq 0,300$	70	30	7	67	90,9%	69,1%	78,7%

Tabla 46. Evaluación del procedimiento diagnóstico multivariante para cáncer de próstata.

Capacidad diagnóstica de los marcadores considerados para el cáncer de próstata clínicamente significativo

De los 174 pacientes incluidos en el estudio, se diagnosticó CaP clínicamente significativo en 73 pacientes (36,2%). En la Tabla 47 se resumen los valores observados para las principales características recogidas de los pacientes con y sin CaP clínicamente significativo. Observamos que la edad es significativamente mayor en los pacientes con CaP clínicamente significativo (p -valor=0,036), como también ocurre con los niveles de PSA (p -valor<0,001), PSAD (p -valor<0,001), %p2PSA respecto del fPSA (p -valor<0,001) y PHI (p -valor<0,001), mientras que el incremento en la concentración de sE-cad roza la significación (p -valor=0,084). En cambio, los niveles de fPSA (p -valor<0,001), %fPSA respecto del total (p -valor<0,001) y volumen prostático (p -valor=0,003) son significativamente menores en los pacientes con CaP clínicamente significativo. En la Figura 41 se muestra la distribución de los valores observados en los pacientes según la presencia o no de CaP clínicamente significativo.

De nuevo se evaluó la capacidad predictiva de cada uno de estos factores ajustando un modelo de regresión logística univariante que modelizara la probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo en función de los valores observados, estimando el área bajo la curva ROC, para evaluar el rendimiento diagnóstico del marcador en cuestión.

En la Tabla 48 se presentan los coeficientes de los modelos ajustados y el área bajo la curva ROC asociada al modelo resultante. Se observa que, desde el punto de vista univariante, **la edad, el PSA total, la PSAD, el %p2PSA, el PHI y sE-cad** son factores *precursores* significativos del cáncer de próstata clínicamente significativo (presentan un OR significativamente mayor de 1), mientras que el **fPSA, el %fPSA** y el **volumen prostático** son factores *protectores* significativos (presentan un OR significativamente menor de 1). En la Tabla 49 se muestra también el área bajo la curva ROC asociada a cada uno de los modelos construidos, siendo el modelo univariante construido a partir del **%fPSA** respecto al PSA total el que presenta el valor mayor (AUC=0,764). En la Figura 42 pueden verse gráficamente las curvas ROC asociadas a estos once modelos univariantes. Aunque el %fPSA se comporta generalmente mejor, para regiones de alta sensibilidad funciona mejor el PHI o el %p2PSA.

CaP clínicamente significativo				
	Total	No	Sí	p-valor
Total	174 (100%)	111 (63,8%)	63 (36,2%)	
Edad				0,036
Media (DT)	65,1 (7,1)	64,2 (7,3)	66,7 (6,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	65 (48-79)	64 (48-77)	66 (52-79)	
PSA (ng/ml)				<0,001
Media (DT)	5,96 (1,72)	5,64 (1,7)	6,52 (1,62)	
Mediana (Mín.-Máx.)	5,7 (3,1-9,8)	5,4 (3,1-9,8)	6,3 (3,6-9,8)	
fPSA (ng/ml)				<0,001
Media (DT)	0,9 (0,52)	0,99 (0,54)	0,73 (0,44)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,8 (0,1-3,7)	0,8 (0,2-3,7)	0,6 (0,1-2,2)	
%fPSA				<0,001
Media (DT)	15,4 (7,1)	17,7 (6,8)	11,4 (5,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,2 (2,2-41,1)	16,3 (2,9-41,1)	11 (2,2-24,9)	
Volumen prostático (ml)				0,003
Media (DT)	55 (39,8)	60,3 (46,1)	45,8 (22,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	48,5 (10-458)	51 (19-458)	45 (10-138)	
PSAD (ng/ml²)				<0,001
Media (DT)	0,14 (0,09)	0,12 (0,05)	0,18 (0,13)	
Mediana (Mín.-Máx.)	0,12 (0,01-0,75)	0,1 (0,01-0,28)	0,14 (0,06-0,75)	
p2PSA				0,371
Media (DT)	18 (11,1)	17,3 (10,2)	19,3 (12,5)	
Mediana (Mín.-Máx.)	14,5 (3,9-63,3)	14,2 (3,9-54,2)	15,4 (6-63,3)	
% p2PSA				<0,001
Media (DT)	25 (25,6)	20,7 (23,6)	32,5 (27,3)	
Mediana (Mín.-Máx.)	18,1 (5,1-238,3)	15,9 (5,1-238,3)	23,8 (8,2-154,5)	
PHI				<0,001
Media (DT)	60,6 (66)	47,6 (54,4)	83,6 (77,8)	
Mediana (Mín.-Máx.)	44,1 (12-558,7)	35,1 (12-558,7)	58,8 (23,8-453)	
IL-6				0,605
Media (DT)	4,62 (17,16)	5,29 (21,36)	3,45 (3,23)	
Mediana (Mín.-Máx.)	2,3 (0,6-222,3)	2,3 (0,6-222,3)	2,4 (0,9-17,8)	
sE-cad				0,084
Media (DT)	632 (295)	603 (272)	682 (327)	
Mediana (Mín.-Máx.)	585 (24-2702)	573 (24-1797)	649 (253-2702)	

Tabla 47. Comparación de marcadores en pacientes con y sin CaP clínicamente significativo.

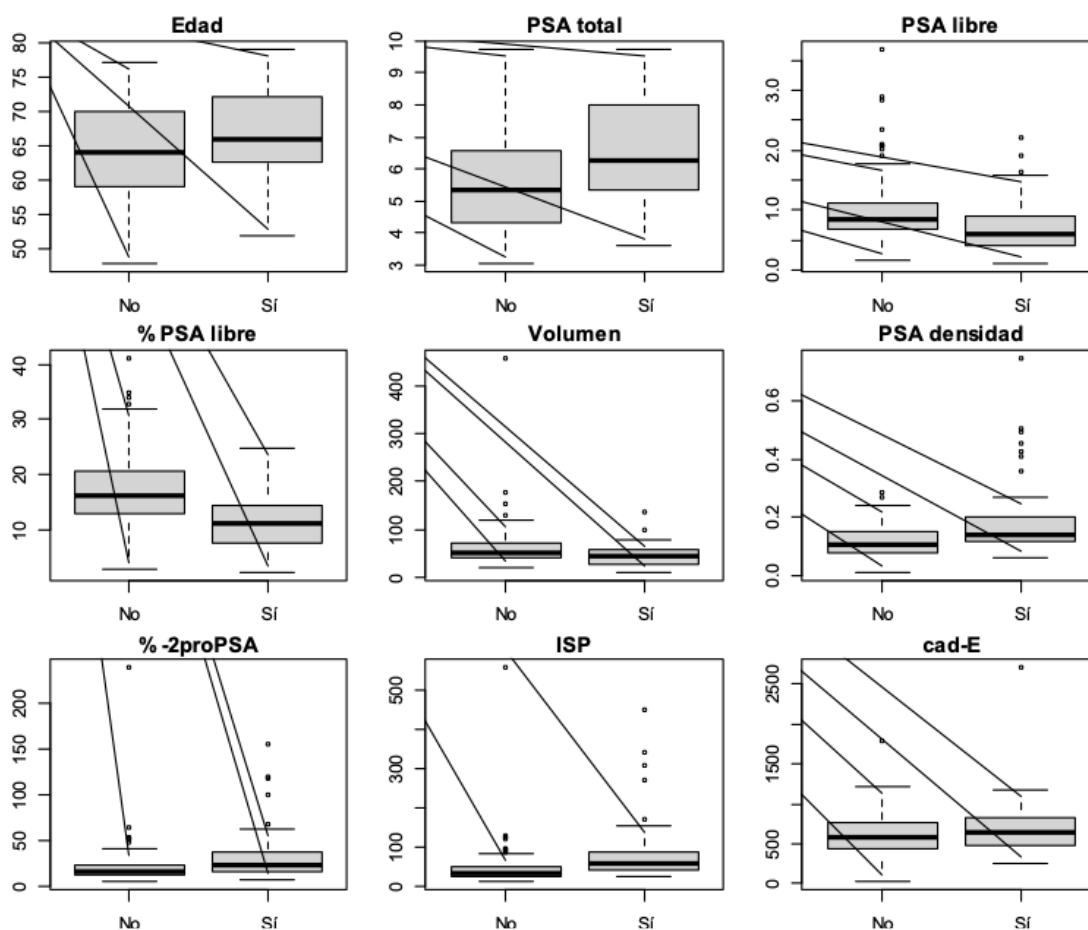


Figura 41. Distribución de los marcadores según presencia de CaP clínicamente significativo.

	OR	IC95%	p-valor	AUC	IC95%
Edad	1,051	1,005 1,100	0,031	0,596	0,510 0,682
PSA (ng/ml)	7,410	2,306 23,811	0,001	0,664	0,582 0,745
fPSA (ng/ml)	0,247	0,122 0,499	<0,001	0,683	0,595 0,771
%fPSA	0,097	0,040 0,238	<0,001	0,764	0,689 0,838
Volumen prostático (ml)	0,308	0,150 0,633	0,001	0,635	0,549 0,721
PSAD (ng/ml ²)	5,247	2,489 11,062	<0,001	0,691	0,611 0,771
p2PSA	1,389	0,798 2,416	0,245	0,541	0,451 0,630
% p2PSA	3,623	1,987 6,605	<0,001	0,717	0,640 0,794
PHI	4,807	2,500 9,243	<0,001	0,749	0,676 0,821
IL-6	1,071	0,711 1,612	0,743	0,524	0,433 0,614
sE-cad	2,195	1,044 4,614	0,038	0,579	0,493 0,665

Tabla 48. Modelos univariantes ajustados para el CaP clínicamente significativo.

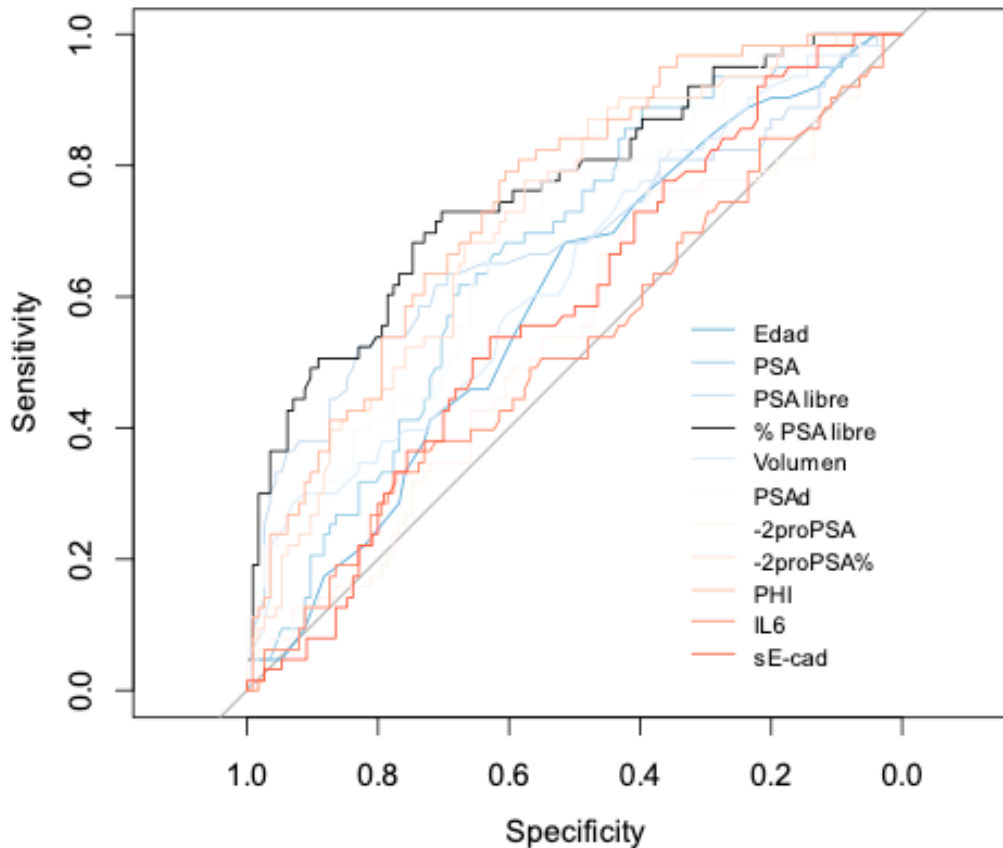


Figura 42. Curvas ROC asociadas a los modelos univariantes para el CaP clínicamente significativo.

Al igual que en etapas anteriores de este trabajo, se estudiaron los procedimientos diagnósticos generados por cada uno de los marcadores considerados de forma univariante. De nuevo se establecieron los dos escenarios con respecto a los puntos de corte mencionados en el apartado del CaP global:

- Puntos de corte que dan lugar a un procedimiento diagnóstico con un **nivel de sensibilidad mínimo permitido del 90%** (esto es, una probabilidad de detectar cáncer clínicamente significativo en un paciente que realmente lo tenga).
- Puntos de corte de **mayor eficiencia diagnóstica** (considerada como aquellos que dan lugar a un procedimiento diagnóstico que maximiza el índice de Youden).

En la Tabla 49 se describen los resultados obtenidos para estas pruebas, donde se muestra para cada prueba el número de verdaderos positivos (VP), el número de falsos positivos (FP), el número de falsos negativos (FN) y el número de verdaderos negativos (VN). También se muestran la sensibilidad, especificidad y porcentaje de aciertos estimados.

	Punto de corte	VP	FN	FP	VN	Sens.	Esp.	% acierto
Mayor eficiencia diagnóstica								
Edad	>=65	43	20	54	57	68,3%	51,4%	57,5%
PSA (ng/ml)	>=5,9	39	24	36	75	61,9%	67,6%	65,5%
fPSA (ng/ml)	<=0,62	33	30	19	92	52,4%	82,9%	71,8%
% fPSA	>=13,62	46	17	33	78	73,0%	70,3%	71,3%
Volumen prostático (ml)	<=29	18	45	8	103	28,6%	92,8%	69,5%
PSAD (ng/ml ²)	>=0,11	49	14	50	61	77,8%	55,0%	63,2%
p2PSA	>=11,4	48	15	68	43	76,2%	38,7%	52,3%
% p2PSA	>=16,8	49	14	47	64	77,8%	57,7%	64,9%
PHI	>=41	50	13	44	67	79,4%	60,4%	67,2%
Interleucina-6	>=3,5	21	42	25	86	33,3%	77,5%	61,5%
Cadherina-E soluble	>=630	34	29	69	41	54,0%	62,7%	59,5%
	Punto de corte	VP	FN	FP	VN	Sens.	Esp.	% acierto
Sensibilidad >=90%								
Edad	>=58	57	6	89	22	90,5%	19,8%	45,4%
PSA (ng/ml)	>=4,54	57	6	75	36	90,5%	32,4%	53,5%
fPSA (ng/ml)	<=1,45	57	6	97	14	90,5%	12,6%	40,8%
% fPSA	<=19,69	57	6	75	36	90,5%	32,4%	23,3%
Volumen prostático (ml)	<=72	57	6	85	26	90,5%	23,4%	47,7%
PSAD (ng/ml ²)	>=0,0803	57	6	81	30	90,5%	27,0%	50,0%
p2PSA	>=8,3	57	6	99	12	90,5%	10,8%	39,7%
% p2PSA	>=14,2	57	6	63	48	90,5%	43,2%	60,3%
PHI	>=32,2	57	6	68	43	90,5%	38,7%	57,5%
Interleucina-6	>=1,13	57	6	100	11	90,5%	9,9%	39,1%
Cadherina-E soluble	>=428	57	6	86	24	90,5%	21,8%	46,8%

Tabla 49. Evaluación procedimientos diagnósticos univariantes para el CaP clínicamente significativo.

A continuación se construyó un modelo multivariante que permitiera evaluar la probabilidad de cáncer de próstata clínicamente significativo en función de los marcadores considerados siguiendo el esquema de la sección anterior. En la Figura 43 se muestra el esquema de construcción seguido, donde se marca en gris las variables significativas en cada uno de los modelos. Puede verse que en el primer modelo entran como factores significativos la edad, el PSA y el %fPSA, de los cuales la edad y el %fPSA se mantienen en todos los modelos. Al añadir las variables relacionadas con el volumen prostático, se incluye el PSAD, que también permanece en todos los modelos construidos. Por último, la concentración de p2PSA y el sE-cad se muestran también relevantes en los modelos en los que se incluyen, quedándose de ellas únicamente el sE-cad en el modelo final.

	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Variables más accesibles	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA	Edad PSA fPSA % fPSA
Variables sencillas de obtener		Volumen PSAD	Volumen PSAD	Volumen PSAD	Volumen PSAD
Variables relacionadas con PHI			p2PSA % p2PSA PHI		p2PSA % p2PSA PHI
sE-cad				sE-cad	sE-cad

Figura 43. Esquema de construcción del modelo multivariante para predecir CaP clínicamente significativo.

En la Tabla 50 pueden verse los modelos ajustados para las diferentes situaciones diagnósticas según la disponibilidad de marcadores. No se observa un incremento significativo en el área encerrada bajo la curva diagnóstica al incluir la PSAD respecto al modelo previo con la edad, PSA total y %fPSA (0,840 vs. 0,832, p-valor=0,614). Tampoco se observa un incremento significativo al incluir al modelo el p2PSA, ni respecto al modelo 0 (0,857 vs. 0,832, p-valor=0,126) ni respecto al modelo 1 (0,857 vs. 0,840, p-valor=0,143). Algo similar ocurre al añadir la sE-cad, que incluso empeora el área encerrada bajo la curva diagnóstica obtenida con el modelo 2, por lo que no aporta ninguna mejora significativa respecto a los tres modelos anteriores. Por último, el modelo construido a partir de todos los marcadores considerados (modelo 4) coincide con el modelo 3, por lo que le son aplicables todas las conclusiones anteriores.

	Modelo 0				Modelo 1				Modelo 2			
	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor
Edad	1,102	1,039	1,170	0,001	1,111	1,045	1,18	0,001	1,092	1,025	1,163	0,006
PSA	4,467	1,089	18,32	0,038				NS				NS
% fPSA	0,076	0,028	0,205	<0,001	0,102	0,038	0,275	<0,001	0,068	0,021	0,216	<0,001
PSAD				-	3,359	1,481	7,621	0,004	2,973	1,296	6,820	0,010
p2PSA				-				-	2,221	1,013	4,868	0,046
sE-cad				-				-				-
AUC	0,832	0,772	0,892		0,840	0,780	0,900		0,857	0,802	0,913	
	Modelo 3				Modelo 4							
	OR	IC95%		p-valor	OR	IC95%		p-valor				
Edad	1,108	1,041	1,179	0,001	1,108	1,041	1,179	0,001				
PSA				NS				NS				
% fPSA	0,088	0,031	0,25	<0,001	0,088	0,031	0,25	<0,001				
PSAD	3,397	1,472	7,841	0,004	3,397	1,472	7,841	0,004				
p2PSA				-				NS				
sE-cad	2,493	1,07	5,81	0,034	2,493	1,07	5,81	0,034				
AUC	0,847	0,789	0,905		0,847	0,789	0,905					

Tabla 50. Modelos multivariantes ajustados para la predicción de CaP clínicamente significativo.

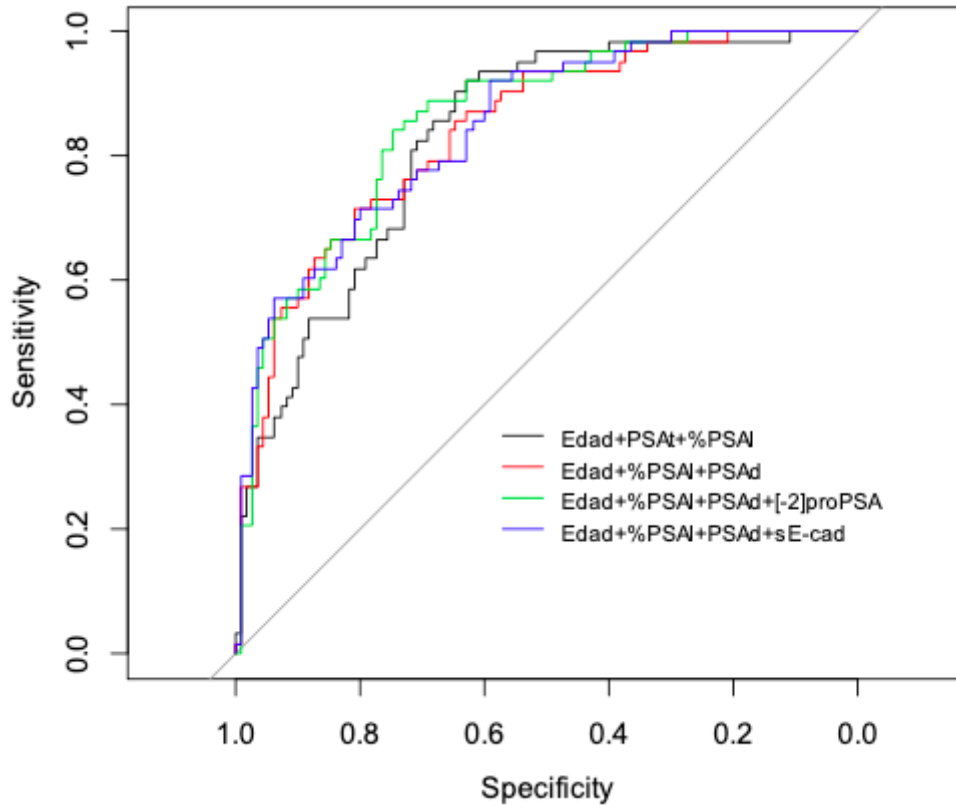


Figura 44. Curva ROC asociada a los modelos multivariantes considerados para el CaP clínicamente significativo.

En este caso, considerando como criterio de selección el incremento significativo de la capacidad diagnóstica del modelo medida con el área bajo la curva diagnóstica, no parece que la inclusión de nuevas variables de lugar a modelos con mejor capacidad diagnóstica. No obstante se opta seleccionar el modelo 2, ya que por un lado es el que presenta un área bajo la curva ROC mayor, y por otro lado involucra marcadores fáciles de obtener. Por tanto, en el modelo multivariante ajustado que utilizaremos para la predicción del cáncer de próstata (modelo 2), la edad, la PSAD y p2PSA son factores precursores de cáncer de próstata, mientras que el %fPSA es un factor protector del cáncer de próstata. Este modelo permite, para cada paciente, estimar la probabilidad de cáncer de próstata a partir de su edad x_1 , %fPSA x_2 , PSAD x_3 y p2PSA x_4 . Esta probabilidad se estimaría a partir de la siguiente expresión:

$$p = \frac{1}{1 + e^{5.041} \cdot e^{-0.108 \cdot x_1} \cdot x_2^{1.943} \cdot x_3^{-1.326} \cdot x_4^{-1.482}}$$

A partir de este modelo multivariante podemos definir diferentes procedimientos diagnósticos de cáncer de próstata clínicamente significativo considerando diferentes puntos de corte. Por ejemplo, para obtener un procedimiento diagnóstico con un nivel de sensibilidad del 90% (esto es, una probabilidad de detectar cáncer clínicamente significativo en un paciente que realmente lo tenga), basta tomar como punto de corte del modelo multivariante un valor de 0,23, con lo que realizaríamos biopsia siempre que la probabilidad estimada para un paciente sea mayor o igual a este punto de corte. De esta forma obtenemos un procedimiento diagnóstico para detectar cáncer de próstata clínicamente significativa con una sensibilidad estimada del 90,5% (IC95% 82,4-98,5%) y una especificidad estimada del 63,1% (IC95% 53,6-72,5%).

	Punto de corte	VP	FP	FN	VN	Sens.	Esp.	% acierto
Mayor eficiencia diagnóstica								
Modelo multivariante	>=0,327	53	28	10	83	84,1%	74,8%	78,2%
Sensibilidad >=80%								
Modelo multivariante	>=0,340	51	26	12	85	81,0%	76,6%	78,2%
Sensibilidad >=85%								
Modelo multivariante	>=0,295	54	30	9	81	85,7%	73,0%	77,6%
Sensibilidad >=90%								
Modelo multivariante	>=0,230	57	41	6	70	90,5%	63,1%	73,0%

Tabla 51. Evaluación del procedimiento diagnóstico multivariante para CaP clínicamente significativo.

En la Tabla 51 Pueden verse diferentes pruebas diagnósticas asociadas a diferentes puntos de corte de este modelo multivariante. Se aprecia, por ejemplo, que con un punto de corte de 0,327 (esto es, hacemos biopsia a todos los pacientes con un valor estimado de p mayor o igual a 0,327) obtenemos un procedimiento diagnóstico con una sensibilidad y especificidad estimada del 84,1% y 74,8%, respectivamente. En concreto, únicamente dejaríamos sin biopsia a 10 pacientes de los 63 con cáncer de próstata clínicamente significativo, mientras que nos ahorraríamos 93 biopsias (únicamente realizaríamos 81 biopsias, detectando 53 pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo). En la Tabla se muestran diferentes procedimientos diagnósticos, con un mayor o menor ahorro de biopsias que depende de lo estrictos que queramos ser respecto a no diagnosticar a un paciente que realmente tenga cáncer de próstata clínicamente significativo.

Discusión

En la introducción a este trabajo se mencionó **el problema que representa el sobrediagnóstico y el sobretratamiento** que se producen como consecuencia del cribado de CaP mediante la utilización del PSA. Este problema se observa, sobre todo, en aquellos pacientes con niveles de PSA en la denominada zona gris ¹⁶⁹. Es, precisamente, esa zona gris situada entre los 3 y los 10 ng/mL ¹⁷⁰ la valorada en este estudio. El CaP es una enfermedad heterogénea. Los esfuerzos de la investigación médica se han centrado, por lo tanto, en torno a la búsqueda de un método que, siendo lo menos inconveniente posible para el paciente, sirva para distinguir las formas agresivas de CaP de las indolentes ¹⁷¹. Además del poder diagnóstico de las herramientas utilizadas, resulta de gran valor su capacidad para el pronóstico. Contar con la información adecuada para poder predecir la posible evolución de la patología resulta clave para el diseño de estrategias de vigilancia y prevención.

La determinación de niveles de biomarcadores en suero humano representa la primera línea de acción hacia el diagnóstico del CaP. El PSA es desde hace más de 30 años el más extendido en la práctica clínica y por lo tanto el más estudiado ¹⁷². Es además relativamente accesible ya que se incluye como prueba de rutina en la mayoría de laboratorios hospitalarios y su coste económico es ajustado. Tanto es así que, pese a las recomendaciones sobre el abordaje del cribado del CaP, multitud de centros e instituciones sanitarias realizan, u ofrecen a los pacientes la posibilidad de realizarse, una medición de PSA sin necesariamente haberse ajustado al protocolo de información y toma de decisiones recomendado ¹⁷³. Todo ello contribuye a que en un número elevado de pacientes con valores de PSA entre 3 y 10 ng/ml haya que tomar una decisión con respecto al siguiente paso hacia el diagnóstico de un posible CaP.

El primer área en el que enfocamos el análisis de nuestros resultados fue la comparación de los niveles de los biomarcadores y la edad con los resultados obtenidos mediante otras pruebas de apoyo al diagnóstico (TR, ECO o RM) o diagnósticas (BP y TR).

La técnicas de apoyo al diagnóstico, el TR sobre todo, están sujetas a cierta subjetividad y por lo tanto presentan una relativa **variabilidad interobservador** ⁴². En la actualidad y a partir de la 8ª edición de los manuales de estadiaje de cáncer de próstata de la AJCC se recomienda realizar el estadiaje clínico (cT) únicamente con los hallazgos del TR. Esta recomendación está motivada por el acceso menos universalizado que se tiene a la realización de una resonancia magnética por parte de los pacientes americanos. En España, no obstante, con un sistema de salud universal la determinación del estadio tumoral clínico (rT) si podría estar justificada mediante RM. De hecho las guías de la NCCN no descartan su utilidad previa a la BP aunque advierten de riesgo de generar más falsos negativos (FN) de los deseables ¹⁷⁴. Recientemente en el estudio realizado por Huang et al se

sugería que la Edad, el PSA, el volumen prostático, y la RM y TR eran predictores independientes de riesgo de CaP y CaP clínicamente significativo por lo que se procedió al diseño de dos nomogramas cuya precisión se analizó mediante análisis ROC con AUC de 0,878 y 0,927¹⁷⁵. Pevio al análisis de nuestros resultados sospechábamos que la concordancia entre la clasificación del estadio clínico cT, eT y rT sería bastante pobre lo cual objetivamos mediante la obtención de índices kappa en general muy débiles. A continuación quisimos obtener los p-valores para los biomarcadores con el fin de valorar la probabilidad de observar un estadio clínico determinado en función de los niveles observados. En otras palabras, comenzamos a valorar el potencial pronóstico de los biomarcadores incluidos en el estudio.

En el caso del **tacto rectal** obtuvimos asociaciones estadísticamente significativas como *precursores* de estadios de peor pronóstico en función de un nivel aumentado de biomarcador para el **PSA** ($p < 0,001$), **PSAD** ($p < 0,001$), **%p2PSA** ($p = 0,022$) y **PHI** ($p = 0,004$) y como *protector* para **%fPSA** ($p = 0,007$).

En el caso de la **ecografía** prostática obtuvimos asociaciones estadísticamente significativas como *precursores* de estadios de peor pronóstico en función de un nivel aumentado de biomarcador para la **edad** ($p = 0,031$), **%[2]proPSA** ($p = 0,015$) y **PHI** ($p = 0,006$) y como *protector* para el **%fPSA** ($p = 0,015$).

Por último en el caso de la **resonancia magnética** obtuvimos asociaciones estadísticamente significativas como *precursores* de estadios de peor pronóstico en función de un nivel aumentado de biomarcador para la **PSAD** ($p = 0,001$). También se observó un p-valor significativo como *protector* para el **volumen prostático** ($p = 0,007$), lo cual era esperable ya que la fórmula para obtener PSAD incluye el volumen prostático. No obstante, el volumen prostático es un parámetro que se obtiene mediante la realización de una ecografía prostática y por lo tanto las limitaciones de esta técnica debilitarían de nuevo la posibilidad de hallar conclusiones de peso.

Este apartado del análisis nos obliga a ser reservados con respecto a los resultados observados ya que la variabilidad interobservador y la limitación en cuanto al detalle con el que se puede estudiar la próstata, sobretudo mediante TR y ecografía prostática, merman la solidez de las posibles conclusiones que pudieran considerarse. Además, el tamaño muestral de alguno de los grupos analizados era muy pequeño. En el caso del grupo cT3 observamos únicamente a 3 pacientes, en el grupo eT3 a 6 y en el rT1 a 8.

Otra aproximación con respecto al análisis del potencial pronóstico de los biomarcadores se llevó a cabo comparándolos, esta vez, a los **procedimientos diagnósticos anatomopatológicos** realizados sobre las muestras de tejido prostático obtenidas mediante **BP y la PR**. No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre ninguno de los biomarcadores y un número creciente de cilindros positivos hallados mediante BP. Lo mismo ocurrió cuando lo comparamos a los grupos de grados ISUP hallados en esas mismas BPs. Tampoco obtuvimos p-valores significativos entre los biomarcadores y el estadiaje patológico. Únicamente obtuvimos un p-valor de 0,045 para **IL-6** como *precursor de grupos de grados de peor pronóstico* hallados en el estudio anatomopatológico de la **pieza quirúrgica** tras PR. Esta asociación contrasta con la ampliamente descrita relación entre la IL-6 y la inflamación y la relación entre la inflamación prostática con el inicio y desarrollo del CaP ^{176,177}. No obstante, en este caso en particular hay que tener en cuenta que el tiempo entre la valoración del biomarcador y la realización de la PR varía en función de la progresión de la enfermedad y no se ajusta a un protocolo aplicable de forma estandarizada para todos los pacientes. El CaP no avanza uniformemente en todos los pacientes ni tampoco necesariamente a un ritmo estable en un mismo paciente.

Con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico del PSA se ha impulsado una gran actividad en el área del desarrollo de los biomarcadores. La determinación de derivados del PSA o su combinación con otros parámetros para la **mejora de la sensibilidad y especificidad** de la técnica representan las áreas de mayor relevancia en la búsqueda de la optimización del manejo diagnóstico bioquímico de los pacientes con CaP. El objetivo principal de la mejora del rendimiento diagnóstico y pronóstico de las pruebas no invasivas es precisamente **poder evitar** la realización de pruebas invasivas, como la **biopsia prostática**, cuando sean innecesarias.

La determinación de fPSA y el cálculo del %fPSA con respecto al PSA total son posiblemente la herramienta más extendida con respecto a la mejora del rendimiento diagnóstico y pronóstico del PSA. En particular, el **fPSA** juega un papel importante distinguiendo la patología prostática de carácter benigno de los procesos malignos, lo que ha llevado a varios autores a concluir que con su uso se pueden ahorrar un número considerable de biopsias prostáticas innecesarias ^{178,179}. También se ha descrito un gran valor predictivo de CaP de la **PSAD** y su asociación con la agresividad del tumor ¹⁸⁰. En el caso del **PHI** numerosos estudios han descrito su capacidad como predictor de malignidad, su mayor rendimiento diagnóstico en comparación al TR o su capacidad para evitar hasta un 54% de BPs cuando realmente son innecesarias ¹⁸¹⁻¹⁸³.

Al valorar la capacidad diagnóstica de los biomarcadores del estudio para la presencia de **prostatitis** se observó que estos pacientes presentaban valores elevados de fPSA, %fPSA y mayores volúmenes prostáticos. Como contrapartida, presentaban menores valores de PSAD, %p2PSA y PHI. Al realizar el análisis multivariante únicamente el volumen prostático aumentado o los valores disminuidos de PHI conservaron su significación estadística con respecto a la presencia de prostatitis en los pacientes evaluados y pueden considerarse por lo tanto predictores independientes de la patología. PHI es un algoritmo que para su cálculo, engloba los valores de fPSA por lo que cabía esperar su ausencia de significación estadística en el contexto del desarrollo del modelo multivariante. La prostatitis, o inflamación de la próstata, es también un cuadro clínico complejo y heterogéneo ¹⁸⁴. Es importante diferenciar entre prostatitis aguda (tipo 1) y crónica (tipos 2-4) que además está fuertemente asociada a la edad ^{185,186}. Cabe señalar que la prostatitis observada en los pacientes de este estudio se clasificó como crónica en todos los casos.

La **hiperplasia benigna de próstata** es uno de los cuadros clínicos más prevalentes entre los hombres de mediana edad. Hasta el 15-25% de los hombres entre 50 y 65 años presentan disuria acompañada de este agrandamiento de la próstata que comprime la uretra ¹⁸⁷. En el análisis de la capacidad diagnóstica de los biomarcadores considerados respecto a la HBP observamos una tendencia similar a la observada para la prostatitis. Observamos que valores aumentados de fPSA y de %fPSA en los pacientes con HBP en comparación a los que no la sufren con una asociación estadísticamente significativa ($p=0,011$ y $p<0,001$ respectivamente), mientras que observamos menores valores de %p2PSA y del PHI ($p=0,013$ y $p=0,002$). Construimos de nuevo un modelo multivariante que para valorar la probabilidad de HBP en función de los marcadores considerados y en esta ocasión, únicamente el %fPSA obtuvo significación como predictor significativo ($p<0,001$).

Parece por lo tanto que en nuestro estudio se valida el poder discriminador del fPSA entre la patología prostática benigna y la maligna. Como ya hemos mencionado anteriormente el algoritmo PHI incluye el fPSA como denominador. Por lo tanto aumentos de este parámetro disminuirían el valor final de PHI como hemos observado en el caso de la prostatitis.

El objetivo principal de esta investigación era valorar si la utilización de los biomarcadores utilizados serían suficientes como herramienta diagnóstica de CaP y si ello nos serviría para evitar la realización de biopsias prostáticas innecesarias. En este caso, de nuevo, comenzamos por realizar un análisis mediante un modelo de regresión logística univariante para valorar la capacidad predictiva de los biomarcadores y observamos que la edad, el PSA total, la PSAD, p2PSA, el %p2PSA, el PHI y la concentración de sE-cad son factores precursores significativos del cáncer de próstata (presentan un

OR significativamente mayor de 1), mientras que el fPSA, el %fPSA y el volumen prostático son factores protectores significativos (presentan un OR significativamente menor de 1). **PHI** presenta el mayor área bajo la curva ROC (AUC=0,776) lo cual mejoraba el resultado del estudio realizado por Roobol et al (AUC=0,72) y se aproximaba al resultado observado en el de Zhu et al (AUC=0,84)^{188,189}. Además consideramos importante hallar los puntos de corte que sugerirían la realización de un procedimiento diagnóstico, en este caso BP. Por un lado establecimos un nivel de sensibilidad mínimo permitido del 90% (esto es, una probabilidad de detectar cáncer en un paciente que realmente lo tenga) y por otro, los puntos de corte de mayor eficiencia diagnóstica (considerada como aquellos que dan lugar a un procedimiento diagnóstico que maximiza el índice de Youden). Sabemos que primar la búsqueda de una sensibilidad alta en una prueba de cribado tiene como contrapartida la pérdida de especificidad¹⁹⁰. En nuestro estudio, al ajustar a una sensibilidad del 90% sufrimos una pérdida de especificidad para los puntos de corte correspondientes. En concreto, la especificidad cayó a niveles entre 11,3% (para p2PSA) y 41,2% (para PHI) (Tabla 44). En el caso de puntos de corte con mejor rendimiento diagnóstico, aquellos en los que se observó un mejor equilibrio entre el número de VP, FP, VN y FN observados, las sensibilidades disminuyeron y se situaron entre 37,7% (vol. prostático) y 79,2% (PHI) y las especificidades aumentaron hasta un rango entre 51,6% (p2PSA) y 84,5% (vol. prostático).

En el caso del CaP observamos como, desde el punto de vista univariante, **PHI** es además el marcador que mayor especificidad obtiene (41,2%) al seleccionar un punto de corte que permita ajustar el modelo a una sensibilidad del 90%. Cuando estudiamos a los pacientes afectados de CAP clínicamente significativo, el biomarcador con mayor AUC es el %fPSA (AUC=0,764). Sin embargo, al ajustar el modelo a una sensibilidad del 90% es el %p2PSA (AUC=0,717) el que obtiene una mayor especificidad (E=43,2%). Dadas las diferencias observadas en cuanto a AUC, el uso de %p2PSA sería más recomendable que el %fPSA para el cribado de CaP clínicamente significativo.

Lo ideal en una prueba de cribado es que tenga una sensibilidad muy alta ($\geq 90\%$). Si utilizáramos los puntos de corte observados en el análisis de mejor rendimiento diagnóstico en nuestro estudio generaríamos un número elevadísimo de FN y por lo tanto estaríamos catalogando como sanos a demasiados pacientes que realmente no lo están. En este tipo de patologías, y alineado con el objetivo de una prueba de cribado, es preferible generar FP ya que es mejor abordarlas aunque no estén presentes que no abordarlas estando presentes y corramos el riesgo de que sigan desarrollándose.

Para la realización del análisis multivariante planteamos varios modelos en función de la accesibilidad a las pruebas en términos económicos y operativos. Los 5 modelos planteados se conforman mediante combinaciones de:

- Modelo 0: pruebas diagnósticas automatizadas de rutina y fácilmente accesibles (PSA, fPSA, %fPSA)
- Modelo 1: Modelo 0 más **PSAD** que requiere la realización de una ecografía prostática
- Modelo 2: Modelo 1 más **PHI** que es una prueba que puede automatizarse pero que no se considera una prueba de rutina
- Modelo 3: Modelo 1 más **sE-cad** que es una prueba que requiere un tratamiento preanalítico manual y tampoco se considera una prueba de rutina sino más bien experimental
- Modelo 4: Modelo 1 más **PHI y sE-cad**

Como vimos en el apartado de resultados en el Modelo 0 aparecen como factores significativos tras el análisis multivariante la edad y el %fPSA, lo cual se mantiene en el resto de modelos. Al añadir las variables relacionadas con el volumen prostático en el resto de modelos, la PSAD obtiene significación estadística lo cual, también, se mantiene en todos. Por último, el PHI y el sE-cad se obtienen significación estadística tras en análisis multivariante en todos los modelos en los que se incluyen.

Al construir las curvas ROC para cada modelo observamos un incremento significativo del AUC cuando al modelo 1 se les añade PHI o sE-cad. Sin embargo, al comparar mediante pruebas de DeLong el modelo que incluye todos los biomarcadores (Modelo 4) con el modelo que incluye únicamente PHI (Modelo 2) (AUC=0,887 vs. 0,870, p-valor=0,136) o sE-cad (Modelo 3) (AUC=0,887 vs. 0,867, p-valor=0,095) estas diferencias no son significativas ($p > 0,05$). Por lo tanto teniendo en cuenta que PHI es una prueba más accesible que sE-cad y que el modelo ha demostrado una capacidad diagnóstica considerable (AUC=0,87) optamos por destacar el modelo 2 como el que tendría un mayor potencial de establecerse en la práctica clínica habitual del escenario de nuestro estudio. Este abordaje en el que se valora un modelo multivariante para determinar qué parámetro o conjunto de parámetros tienen un mayor poder de discriminación entre la presencia o ausencia de CaP lo observamos en otros estudios. Stephan et al, por ejemplo, realiza una comparación entre el rendimiento diagnóstico del PSA aisladamente y en combinación con otros biomarcadores y obtiene un incremento del AUC observado para PSA aisladamente (AUC=0,58) cuando se combina con fPSA y p2PSA para hallar el PHI (AUC=0,72). Adicionalmente, compara varios nomogramas que parten de un modelo base (que incluye edad, volumen prostático, tacto rectal, PSA y %fPSA) al que se le añade

%p2PSA por un lado y PHI por el otro. En este caso, se observó un incremento de AUC entre el modelo base sin combinar (AUC=0,69) y combinado (AUC=0,75) en ambos casos ⁹⁴. Tosoian et al valora el rendimiento de PHI, PSA, PSAD, fPSA para la detección de CaP clínicamente significativo hallando la mayor AUC para PHI (AUC=0,84) ¹⁹¹. Roobol et al realiza una comparación entre el nomograma de Luggezhani y el de ERSPC modificado tanto para CaP (AUC=0,75 y AUC=0,72) como para CaP clínicamente significativo (AUC=0,69 u AUC=0,68) ¹⁸⁸. En el caso de CaP el modelo 2 diseñado en este estudio obtiene un AUC de 0,87 y en el caso de CaP clínicamente significativo, un AUC de 0,86. A pesar del resultado, debería validarse este rendimiento en estudios prospectivos y multicéntricos.

Algunos tumores de alto grado pueden producir niveles bajos de PSA. Por este motivo, sería interesante valorar los modelos que incluyen la determinación de sE-cad ya que este es el único parámetro bioquímico no derivado del PSA con asociación estadísticamente significativa a la presencia de CaP.

En el **modelo 2**, la **edad**, la **PSAD** y **PHI** obtuvieron significación estadística como *precursores* de CaP mientras que el **%fPSA** quedó como *protector*.

Mediante la construcción del algoritmo diagnóstico que incluye estas variables y ajustándolo a una **sensibilidad del 90%** establecimos el punto de corte en **0,3**. Es decir, que a todo paciente en el que hubiéramos observado un valor por debajo de 0,3 aplicando el algoritmo descrito en el apartado de resultados, no le hubiéramos realizado una biopsia prostática. Si hubiéramos aplicado este algoritmo al abordaje de los pacientes en nuestro estudio, hubiéramos **dejado de realizar 74 BP (reducción del 43%)** aunque de ellas 7 (9%) hubieran sido FN. Del total de BP realizadas en este caso 30 (30%) hubieran sido FP. Este escenario no es el de mayor rendimiento diagnóstico (S: 83,1; E:78,4) pero es el que menos FN genera.

La diferenciación entre **CaP clínicamente significativo y no significativo**, forma parte de la práctica clínica habitual. Por este motivo decidimos realizar de nuevo el análisis centrándonos únicamente en aquellos pacientes en los que se hubiera clasificado el CaP como clínicamente significativo. Para ello se utilizaron los mismos modelos que los utilizados en el apartado del CaP global sometiéndolos también al análisis multivariante. En este caso ninguno de los modelos demostró una AUC significativamente mejor que otro. No obstante, de nuevo escogimos el modelo 2 ya que es el que obtuvo una mayor AUC (0,857). Por ello, lo consideramos para determinar el algoritmo que nos sirviera de herramienta para discriminar entre los pacientes que requirieran una BP de los que no. En

este caso las variables que obtuvieron significación estadística mediante el modelo de análisis multivariante fueron **edad, PSAD, %fPSA y p2PSA**.

Ajustando para una sensibilidad del 90% y en el hipotético caso de haber aplicado el algoritmo en los pacientes de nuestro estudio hubiéramos dejado de practicar 76 BP (44%) aunque de ellas 6 (7,9%) hubieran sido FN. Del total de BP realizadas en este caso 41 (41,8%) hubieran sido FP. De nuevo este escenario no es el de mayor rendimiento diagnóstico (S: 84,1; E:74,8) pero es el que menos FN genera.

Conclusiones

1. La determinación sérica de PSA, p2PSA e IL-6 puede realizarse mediante metodología ampliamente validada e integrada en analizadores automatizados, sin preparaciones especiales de la muestra que se alejen de la operativa habitual de un laboratorio clínico, mientras que en el caso de la sE-cad es necesario un proceso preanalítico más laborioso y que consume tiempo y recursos por lo que su aplicación en la práctica clínica es de difícil implementación.
2. Se han observado asociaciones estadísticamente significativas entre niveles aumentados de PSA ($p < 0,001$), PSAD ($p < 0,001$), %p2PSA ($p = 0,022$), y PHI ($p = 0,004$) y estadios clínicos de CaP (cT) de peor pronóstico y entre niveles aumentados de %fPSA ($p = 0,007$) y estadios clínicos de CaP (cT) de mejor pronóstico.
3. Los niveles elevados de IL-6 se asociaron de forma estadísticamente significativa ($p = 0,045$) a grados de Gleason de peor pronóstico hallados en el estudio de la pieza quirúrgica de los pacientes sometidos a PR.
4. Con respecto a la relación entre los niveles de los biomarcadores estudiados y la presencia de patología prostática podemos concluir que:

- a. En el caso de la **prostatitis**:

El análisis mediante regresión logística univariante demostró la capacidad predictiva de *presencia* de prostatitis, con una OR significativamente mayor de 1, de los biomarcadores **fPSA**, **%fPSA** y **volumen prostático** y la capacidad predictiva de *ausencia* de prostatitis, con una OR significativamente menor de 1, de **PSAD**, **%p2PSA** y **PHI**.

Según el modelo de análisis multivariante podemos considerar que el **volumen prostático** es un factor *precursor* de la prostatitis (OR: 3,518; IC95%: 1,492-8,296; p-valor: 0,004) y **PHI** un factor protector (OR: 0,427; IC95%: 0,204-0,894; p-valor: 0,024).

b. En el caso de la **HBP**:

El análisis mediante regresión logística univariante demostró la capacidad predictiva de *presencia* de HBP de los biomarcadores **fPSA**, **%fPSA** y la capacidad predictiva de *ausencia* de HBP, de **%p2PSA** y **PHI**.

Según el modelo de análisis multivariante podemos considerar que el **%fPSA** es un factor *precursor* de la HBP (OR: 5,38; IC95%: 2,09-13,86; p-valor: <0,001).

c. En el caso de **CaP** global:

Entre los biomarcadores con asociación estadísticamente significativa al CaP global, **PHI** presenta el mayor área bajo la curva ROC (AUC=0,776) y por lo tanto puede considerarse el mejor predictor de CaP. Además es el parámetro que ofrece un mejor comportamiento ajustando a una sensibilidad del 90%, obteniendo una especificidad de 41,2%.

De los cinco modelos construidos para el análisis multivariante el que mejor predice la presencia de enfermedad prostática maligna es el **modelo 4** (AUC=0,887), el cual incluye como variables la edad, el %fPSA, la PSAD, el PHI y la sE-cad.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el AUC del modelo 4 y del **modelo 2** (0,887 vs. 0,870; p=0,136) por lo que se recomienda optar por este modelo dada su mayor facilidad de implantación operativa.

d. En el caso de **CaP clínicamente significativo**:

Entre los biomarcadores con asociación estadísticamente significativa al CaP clínicamente significativo, **%fPSA** presenta el mayor área bajo la curva ROC (AUC=0,764) y por lo tanto puede considerarse el mejor predictor de CaP clínicamente significativo. No obstante, el **%p2PSA** aporta un mejor rendimiento cuando ajustamos la sensibilidad al 90% con una especificidad del 43,2% y un porcentaje de acierto del 60,3% frente a una especificidad de 32,4% y un porcentaje de acierto de 23,3% del %fPSA.

Desde el punto de vista del análisis multivariante el **modelo 2** que incluye como variables la edad, %fPSA, PSAD y p2PSA es por rendimiento diagnóstico (AUC=0,857) el que mejor predice la presencia de enfermedad prostática maligna clínicamente significativa.

5. En el caso del **CaP global**, aplicando el algoritmo resultante del modelo escogido (Modelo 2), de los 174 pacientes atendidos se hubiera optado por **no practicar una BP en 74** lo cual hubiera supuesto una **reducción del 42,5%**. No obstante, dejaríamos sin diagnosticar a 7 de estos pacientes (9,5%) que si estarían afectados de CaP. De los 100 pacientes en los que si se hubiera optado por la realización de una BP el algoritmo la hubiera indicado correctamente en 70 (70%) mientras que no se hubiera observado la presencia de CaP en 30 (30%).

En el caso del **CaP clínicamente significativo**, aplicando el algoritmo resultante del modelo escogido (Modelo 2), de los 174 pacientes atendidos se hubiera optado por **no practicar una BP en 76** lo cual hubiera supuesto una **reducción del 43,6%**. No obstante, dejaríamos sin diagnosticar a 6 de estos pacientes (7,8%) que si estarían afectados de CaP. De los 98 pacientes en los que si se hubiera optado por la realización de una BP el algoritmo la hubiera indicado correctamente en 57 (58,2%) mientras que no se hubiera observado la presencia de CaP en 41 (41,8%).

Bibliografía

1. Bosch, J. L. H. R., Tilling K, Bohnen AM, Bangma CH, Donovan JL. Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based krimpen-study: Prediction of future prostate volume in individual men. *Prostate*. 2007;67(16):1816-1824. Accessed Dec 19, 2018. doi: 10.1002/pros.20663.
2. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49. Accessed Dec 19, 2018.
3. Sathianathen NJ, Konety BR, Crook J, Saad F, Lawrentschuk N. Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2018;15(10):627-642. Accessed Dec 20, 2018. doi: 10.1038/s41585-018-0060-7.
4. Selman SH. The McNeal prostate: A review. *Urology*. 2011;78(6):1224-1228. Accessed Dec 19, 2018. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.1395.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359. doi: 10.1002/ijc.29210.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
7. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1553-1568. Accessed Dec 24, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2706.
8. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12). Accessed Dec 24, 2018. doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
9. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1156-1161. doi: 10.1056/NEJM199104253241702.
10. Chu KC, Tarone RE, Freeman HP. Trends in prostate cancer mortality among black men and white men in the united states. *Cancer*. 2003;97(6):1507-1516. doi: 10.1002/cncr.11212.
11. Johansson J, Andrén O, Andersson S, et al. Natural history of early, localized prostate cancer.

JAMA. 2004;291(22):2713-2719. Accessed Dec 26, 2018. doi: 10.1001/jama.291.22.2713.

12. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293(17):2095-2101. doi: 10.1001/jama.293.17.2095 [pii].

13. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2009;6(2):87-95. doi: 10.1038/ncpuro1290.

14. Schumacher FR, Al Olama AA, Berndt SI, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2018;50(7):928-936. doi: 10.1038/s41588-018-0142-8.

15. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2008;40(3):316-321. doi: 10.1038/ng.90.

16. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2007;121(7):1571-1578. doi: 10.1002/ijc.22788.

17. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER cancer statistics review, 1975-2013, national cancer institute. *National Cancer Institute*. 2016.

18. Odedina FT, Akinremi TO, Chinegwundoh F, et al. Prostate cancer disparities in black men of african descent: A comparative literature review of prostate cancer burden among black men in the united states, caribbean, united kingdom, and west africa. *Infect Agent Cancer*. 2009;4 Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1750-9378-4-S1-S2.

19. Taksler GB, Keating NL, Cutler DM. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. *Cancer*. 2012;118(17):4280-4289. doi: 10.1002/cncr.27379.

20. Hemminki K, Czene K. Attributable risks of familial cancer from the family-cancer database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1638-1644.

21. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990;17(4):337-347. Accessed Jan 2, 2019.

- 22.** Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(1):251-256. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdr056.
- 23.** Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from sweden, denmark, and finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2):78-85. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1056/NEJM200007133430201.
- 24.** Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 2014;66(3):489-499. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.003.
- 25.** Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol.* 2017;14(1):26-37. Accessed Dec 26, 2018. doi: 10.1038/nrurol.2016.251.
- 26.** Howard DH. Declines in prostate cancer incidence after changes in screening recommendations. *Arch Intern Med.* 2012;172(16):1267-1268. Accessed Dec 26, 2018. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2768.
- 27.** Gaylis FD, Choi JE, Hamilton Z, et al. Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. *Urol Oncol.* 2017;35(11):663.e7. Accessed Dec 26, 2018. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.06.059.
- 28.** US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: Us preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018;319(18):1901-1913. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.3710>.
- 29.** Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA.* 2018;319(18):1914-1931. doi: 10.1001/jama.2018.3712.
- 30.** Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(13):981-990.

Accessed Dec 7, 2018.

- 31.** Ciatto S, Gervasi G, Bonardi R, et al. Determining overdiagnosis by screening with DRE/TRUS or PSA (florence pilot studies, 1991-1994). *Eur J Cancer*. 2005;41(3):411-415. Accessed Dec 26, 2018. doi: 10.1016/j.ejca.2004.09.030.
- 32.** Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: Findings from the european randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2012;62(5):745-752. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.068.
- 33.** Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the european randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-2035. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
- 34.** Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: A review of the literature. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):735-742. Accessed Jan 22, 2019. doi: 10.1200/JCO.2004.05.055.
- 35.** Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: Preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int*. 2011;107(1):28-39. Accessed Jan 22, 2019. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09648.x.
- 36.** Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-1328. Accessed Jan 19, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
- 37.** Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*. 2017;123(4):592-599. Accessed Jan 22, 2019. doi: 10.1002/cncr.30474.
- 38.** Sutton MA, Gibbons RP, Correa RJ. Is deleting the digital rectal examination a good idea? *West J Med*. 1991;155(1):43-46. Accessed Jan 7, 2019.

- 39.** *Suspected cancer: Recognition and referral*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304993/>. Accessed Jan 7, 2019.
- 40.** Jones D, Friend C, Dreher A, Allgar V, Macleod U. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: A systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018;19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5985061/>. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1186/s12875-018-0765-y.
- 41.** Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 1):1506-1509. Accessed Jan 7, 2019.
- 42.** Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate*. 2008;68(9):985-993. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1002/pros.20759.
- 43.** Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*. 1995;45(1):70-74. Accessed Jan 7, 2019.
- 44.** Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *J Urol*. 2017;197(2S):S152. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.100.
- 45.** Sinha AA, Wilson MJ, Gleason DF. Immunoelectron microscopic localization of prostatic-specific antigen in human prostate by the protein A-gold complex. *Cancer*. 1987;60(6):1288-1293. Accessed Jan 2, 2019.
- 46.** Frazier HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF. Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol*. 1992;147(1):246-248. Accessed Jan 2, 2019.
- 47.** Lilja H. Structure and function of prostatic- and seminal vesicle-secreted proteins involved in the gelation and liquefaction of human semen. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1988;191:13-20. Accessed Jan 2, 2019.
- 48.** Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman U, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and

ovarian cancers. *Clin Chem.* 2008;54(12):11. Accessed Dec 8, 2018. doi: 10.1373/clinchem.2008.105601.

49. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA.* 1995;273(4):289-294.

50. Draisma G, Boer R, Otto SJ, 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(12):868-878.

51. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 1992;147(3 Pt 2):841-845. doi: S0022-5347(17)37401-3 [pii].

52. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. the prostate cancer education council. *Urology.* 1996;47(6):863-869. doi: S0090429596000611 [pii].

53. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society national prostate cancer detection project. findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer.* 1991;67(12):2949-2958.

54. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA.* 1993;270(8):948-954.

55. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):529-534. Accessed Dec 7, 2018. doi: 10.1093/jnci/djj131.

56. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-2246. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa031918.

57. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part 1:

Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-629. Accessed Jan 2, 2019. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

58. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, et al. American cancer society guideline for the early detection of prostate cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(2):70-98. Accessed Jan 19, 2019. doi: 10.3322/caac.20066.

59. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the united states: Implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1132-1137. doi: 97/15/1132 [pii].

60. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. part I: Prior probability and effectiveness of tests. the american college of physicians. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):394-406.

61. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 2017;197(2S):S207. doi: S0022-5347(16)31617-2 [pii].

62. Shariat SF, Canto EI, Kattan MW, Slawin KM. Beyond prostate-specific antigen: New serologic biomarkers for improved diagnosis and management of prostate cancer. *Rev Urol.* 2004;6(2):58-72. Accessed Dec 7, 2018.

63. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, Lu AY, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng./ml. correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: Prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng./ml. *J Urol.* 2002;167(1):103-111. Accessed Dec 7, 2018.

64. Charrier JP, Tournel C, Michel S, et al. Differential diagnosis of prostate cancer and benign prostate hyperplasia using two-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis.* 2001;22(9):1861-1866. Accessed Dec 7, 2018. doi: AID-ELPS1861>3.0.CO;2-6.

65. Glenski WJ, Malek RS, Myrtle JF, Oesterling JE. Sustained, substantially increased concentration of prostate-specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: An unusual clinical scenario.

Mayo Clin Proc. 1992;67(3):249-252. Accessed Jan 2, 2019.

66. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-916. Accessed Dec 7, 2018. doi: 10.1056/NEJM198710083171501.

67. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology.* 1997;50(2):239-243. doi: S0090-4295(97)00209-4 [pii].

68. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1996;47(4):511-516. doi: S0090-4295(99)80486-5 [pii].

69. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS study group. proscar long-term efficacy and safety study. *Urology.* 1998;52(2):2. doi: S0090429598001848 [pii].

70. Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *J Urol.* 2006;175(5):1657-1662. doi: S0022-5347(05)00984-5 [pii].

71. Takeshita H, Kawakami S, Yano A, Okada Y, Morozumi M, Yamada T. Percent decrease of serum prostate-specific antigen after dutasteride administration is equivalent in men with clinical benign prostatic hyperplasia having baseline prostate-specific antigen >10 ng/mL and those having baseline prostate-specific antigen 2.5-10 ng/mL. *Int J Urol.* 2017;24(3):238-239. doi: 10.1111/iju.13284.

72. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: Results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2005;174(3):877-881. doi: S0022-5347(01)68438-6 [pii].

73. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, et al. Re-examining prostate-specific antigen (PSA) density: Defining the optimal PSA range and patients for using PSA density to predict prostate cancer using

extended template biopsy. *Urology*. 2017;105:123-128. Accessed Jan 18, 2019. doi: 10.1016/j.urology.2017.04.015.

74. Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH, Olsson CA. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J Urol*. 1993;11(4):206-213. Accessed Jan 18, 2019.

75. Ramon J, Boccon-Gibod L, Billebaud T, et al. Prostate-specific antigen density: A means to enhance detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 1994;25(4):294; discussion 304. Accessed Jan 18, 2019.

76. Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, et al. Prostate cancer prevention trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. *Urology*. 2014;83(6):1362-1367. Accessed Jan 18, 2019. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.035.

77. Roobol MJ, Schröder FH, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the european randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) risk calculators: Results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol*. 2012;30(2):149-155. Accessed Jan 18, 2019. doi: 10.1007/s00345-011-0804-y.

78. van den Bergh, Roderick C. N., Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: The PRIAS study. *Eur Urol*. 2007;52(6):1560-1563. Accessed Jan 18, 2019. doi: 10.1016/j.eururo.2007.05.011.

79. Cookson MS, Floyd MK, Ball TP, Miller EK, Sarosdy MF. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995;154(3):1070-1073. Accessed Jan 18, 2019.

80. Akdas A, Tarcan T, Türkeri L, Cevik I, Biren T, Ilker Y. The impact of prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer when serum prostate-specific antigen levels are less than 10 ng/ml. *Eur Urol*. 1996;29(2):189-192. Accessed Jan 18, 2019.

81. Ohori M, Dunn JK, Scardino PT. Is prostate-specific antigen density more useful than

prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer? *Urology*. 1995;46(5):666-671. Accessed Jan 18, 2019. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80298-2.

82. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*. 1991;51(1):222-226. Accessed Jan 18, 2019.

83. Lamy P, Brouillet J, Bermont L, Fouillet G, Loric S. Relevance of total PSA and free PSA prescriptions. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018;76(6):659-663. Accessed Jan 18, 2019. doi: 10.1684/abc.2018.1392.

84. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*. 1995;274(15):1214-1220. Accessed Jan 18, 2019.

85. Christensson A, Björk T, Nilsson O, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*. 1993;150(1):100-105. Accessed Jan 18, 2019.

86. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J Urol*. 1997;158(2):502-504. Accessed Jan 18, 2019.

87. Jansen FH, van Schaik, Ron H. N., Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol*. 2010;57(6):921-927. Accessed Dec 7, 2018. doi: 10.1016/j.eururo.2010.02.003.

88. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multi-center study of [-2]pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J Urol*. 2011;185(5):1650-1655. f8ed2e6. Accessed Dec 7, 2018. doi:10.1016/j.juro.2010.12.032.

- 89.** Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol.* 2011;60(2):214-222. Accessed Dec 7, 2018. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.052.
- 90.** Hsieh P, Chang C, Yang C, et al. Prostate health index (PHI) improves prostate cancer detection at initial biopsy in taiwanese men with PSA 4-10 ng/mL. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018;34(8):461-466. Accessed Jan 3, 2019. doi: 10.1016/j.kjms.2018.02.007.
- 91.** Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2]proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol.* 2010;183(4):1355-1359. Accessed Dec 7, 2018. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.056.
- 92.** Lepor A, Catalona WJ, Loeb S. The prostate health index: Its utility in prostate cancer detection. *The Urologic clinics of North America.* 2016;43(1):1. doi: 10.1016/j.ucl.2015.08.001.
- 93.** Sriplakich S, Lojanapiwat B, Chongruksut W, et al. Prospective performance of the prostate health index in prostate cancer detection in the first prostate biopsy of men with a total prostatic specific antigen of 4-10 ng/mL and negative digital rectal examination. *Prostate Int.* 2018;6(4):136-139. Accessed Jan 3, 2019. doi: 10.1016/j.pnil.2018.02.002.
- 94.** Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem.* 2013;59(1):306-314. Accessed Dec 7, 2018. doi: 10.1373/clinchem.2012.195784.
- 95.** Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: Data from SEER-medicare. *J Urol.* 2011;186(5):1830-1834. Accessed Jan 22, 2019. doi: 10.1016/j.juro.2011.06.057.
- 96.** Wagenlehner FME, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: Outcome of the global prevalence study of infections in urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol.* 2013;63(3):521-527. Accessed Jan 22,

2019. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.003.

97. Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, et al. Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: Implications of sojourn time on screening. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1198-1204. Accessed Jan 22, 2019. doi: 10.1038/sj.bjc.6604973.

98. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(2):2. doi: 162831 [pii].

99. Haverkamp J, Charbonneau B, Ratliff TL. Prostate inflammation and its potential impact on prostate cancer: A current review. *J Cell Biochem*. 2008;103(5):1344-1353. doi: 10.1002/jcb.21536.

100. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: The evidence. *Histopathology*. 2012;60(1):199-215. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04033.x.

101. Gueron G, De Siervi A, Vazquez E. Advanced prostate cancer: Reinforcing the strings between inflammation and the metastatic behavior. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15(3):213-221. doi: 10.1038/pcan.2011.64.

102. Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(2):83-89. Accessed Dec 8, 2018. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.02.003.

103. Ebel K, Babaryka G, Figel AM, et al. Dominance of CD4+ lymphocytic infiltrates with disturbed effector cell characteristics in the tumor microenvironment of prostate carcinoma. *Prostate*. 2008;68(1):1-10. doi: 10.1002/pros.20661.

104. Ammirante M, Luo JL, Grivennikov S, Nedospasov S, Karin M. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer. *Nature*. 2010;464(7286):302-305. doi: 10.1038/nature08782.

105. Fujimoto M, Nakano M, Terabe F, et al. The influence of excessive IL-6 production in vivo on the development and function of Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2011;186(1):32-40. doi: 10.4049/jimmunol.0903314.

106. Sfanos KS, Bruno TC, Maris CH, et al. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes

reveals TH17 and treg skewing. *Clin Cancer Res.* 2008;14(11):3254-3261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5164.

107. Wu CT, Hsieh CC, Lin CC, Chen WC, Hong JH, Chen MF. Significance of IL-6 in the transition of hormone-resistant prostate cancer and the induction of myeloid-derived suppressor cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(11):1343-1355. doi: 10.1007/s00109-012-0916-x.

108. Wong CP, Bray TM, Ho E. Induction of proinflammatory response in prostate cancer epithelial cells by activated macrophages. *Cancer Lett.* 2009;276(1):38-46. doi: 10.1016/j.canlet.2008.10.025.

109. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: The role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008;14(3):109-119. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1016/j.molmed.2007.12.007.

110. Rodríguez-Berriguete G, Prieto A, Fraile B, et al. Relationship between IL-6/ERK and NF- κ B: A study in normal and pathological human prostate gland. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21(4):241-250. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1684/ecn.2010.0211.

111. Nguyen DP, Li J, Tewari AK. Inflammation and prostate cancer: The role of interleukin 6 (IL-6). *BJU Int.* 2014;113(6):986-992. doi: 10.1111/bju.12452.

112. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: Role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol.* 2006;80(2):227-236. doi: jlb.1105674 [pii].

113. Alcover J, Filella X, Luqué P, et al. Prognostic value of IL-6 in localized prostatic cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(10):4369-4372. Accessed Dec 8, 2018.

114. Shariat SF, Kattan MW, Traxel E, et al. Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res.* 2004;10(6):1992-1999. Accessed Dec 8, 2018.

115. Tumminello FM, Badalamenti G, Incorvaia L, Fulfarò F, D'Amico C, Leto G. Serum interleukin-6 in patients with metastatic bone disease: Correlation with cystatin C. *Med Oncol.* 2009;26(1):10-15. Accessed Dec 8, 2018. doi: 10.1007/s12032-008-9070-2.

- 116.** Rojas A, Liu G, Coleman I, et al. IL-6 promotes prostate tumorigenesis and progression through autocrine cross-activation of IGF-IR. *Oncogene*. 2011;30(20):2345-2355. doi: 10.1038/onc.2010.605.
- 117.** Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, et al. Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence. *Prostate*. 2009;69(8):886-894. Accessed Dec 8, 2018. doi: 10.1002/pros.20938.
- 118.** Terracciano D, Bruzzese D, Ferro M, et al. Soluble interleukin-6 receptor to interleukin-6 (sIL-6R/IL-6) ratio in serum as a predictor of high gleason sum at radical prostatectomy. *Oncology letters*. 2011;2(5):861. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22866141>. doi: 10.3892/ol.2011.337.
- 119.** van Roy F. Beyond E-cadherin: Roles of other cadherin superfamily members in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):121-134. doi: 10.1038/nrc3647.
- 120.** Yamada S, Pokutta S, Drees F, Weis WI, Nelson WJ. Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex. *Cell*. 2005;123(5):889-901. doi: S0092-8674(05)00974-8 [pii].
- 121.** Drees F, Pokutta S, Yamada S, Nelson WJ, Weis WI. Alpha-catenin is a molecular switch that binds E-cadherin-beta-catenin and regulates actin-filament assembly. *Cell*. 2005;123(5):903-915. doi: S0092-8674(05)00975-X [pii].
- 122.** Basan M, Idema T, Lenz M, Joanny JF, Risler T. A reaction-diffusion model of the cadherin-catenin system: A possible mechanism for contact inhibition and implications for tumorigenesis. *Biophys J*. 2010;98(12):2770-2779. doi: 10.1016/j.bpj.2010.03.051.
- 123.** Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-196. doi: 10.1038/nrm3758.
- 124.** Grabowska MM, Day ML. Soluble E-cadherin: More than a symptom of disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:1948-1964. doi: 4031 [pii].
- 125.** David JM, Rajasekaran AK. Dishonorable discharge: The oncogenic roles of cleaved E-cadherin fragments. *Cancer Res*. 2012;72(12):2917-2923. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3498.
- 126.** Qian X, Karpova T, Sheppard AM, McNally J, Lowy DR. E-cadherin-mediated adhesion inhibits ligand-dependent activation of diverse receptor tyrosine kinases. *EMBO J*. 2004;23(8):1739-1748.

doi: 10.1038/sj.emboj.7600136.

127. Brouxhon SM, Kyrkanides S, Teng X, et al. Soluble-E-cadherin activates HER and IAP family members in HER2+ and TNBC human breast cancers. *Mol Carcinog.* 2014;53(11):893-906. doi: 10.1002/mc.22048.

128. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(3):159-169. doi: 10.1038/nrc3215.

129. Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(10):610-618. doi: 10.1016/j.tem.2010.06.007.

130. Zhang D, Brodt P. Type 1 insulin-like growth factor regulates MT1-MMP synthesis and tumor invasion via PI 3-kinase/akt signaling. *Oncogene.* 2003;22(7):974-982. doi: 10.1038/sj.onc.1206197.

131. McCulloch DR, Akl P, Samaratunga H, Herington AC, Odorico DM. Expression of the disintegrin metalloprotease, ADAM-10, in prostate cancer and its regulation by dihydrotestosterone, insulin-like growth factor I, and epidermal growth factor in the prostate cancer cell model LNCaP. *Clin Cancer Res.* 2004;10(1 Pt 1):314-323.

132. Legat A, Speiser DE, Pircher H, Zehn D, Fuertes Marraco SA. Inhibitory receptor expression depends more dominantly on differentiation and activation than "exhaustion" of human CD8 T cells. *Front Immunol.* 2013;4:455. doi: 10.3389/fimmu.2013.00455.

133. Renner P, Rovira J, Klein C, Schlitt HJ, Geissler EK, Kroemer A. KLRG1(+) natural killer cells protect against pulmonary metastatic disease by immunosurveillance. *Oncoimmunology.* 2014;3:e28328. doi: 10.4161/onci.28328.

134. Gothert JR, Eisele L, Klein-Hitpass L, et al. Expanded CD8+ T cells of murine and human CLL are driven into a senescent KLRG1+ effector memory phenotype. *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62(11):1697-1709. doi: 10.1007/s00262-013-1473-z.

135. Velikova G, Banks RE, Gearing A, et al. Serum concentrations of soluble adhesion molecules in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(11):1857-1863.

136. Okugawa Y, Toiyama Y, Inoue Y, et al. Clinical significance of serum soluble E-cadherin in

colorectal carcinoma. *J Surg Res.* 2012;175(2):67. doi: 10.1016/j.jss.2011.11.009.

137. Wilmanns C, Grossmann J, Steinhauer S, et al. Soluble serum E-cadherin as a marker of tumour progression in colorectal cancer patients. *Clin Exp Metastasis.* 2004;21(1):75-78.

138. Chan AO, Chu KM, Lam SK, et al. Soluble E-cadherin is an independent pretherapeutic factor for long-term survival in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2288-2293. doi: 10.1200/JCO.2003.08.078.

139. Tsaor I, Thurn K, Juengel E, et al. sE-cadherin serves as a diagnostic and predictive parameter in prostate cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:6. doi: 10.1186/s13046-015-0161-6.

140. Kuefer R, Hofer MD, Zorn CSM, et al. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(11):2018-2023. Accessed Dec 8, 2018. doi: 10.1038/sj.bjc.6602599.

141. Campos-Fernandes J, Bastien L, Nicolaiew N, et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur Urol.* 2009;55(3):600-606. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.043.

142. Ismail MT, Gomella LG. Transrectal prostate biopsy. *Urol Clin North Am.* 2013;40(4):457-472. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1016/j.ucl.2013.07.012.

143. Presti JC, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: Results of a community multi-practice study. *J Urol.* 2003;169(1):125-129. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1097/01.ju.0000036482.46710.7e.

144. Wright JL, Ellis WJ. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. *Urol Oncol.* 2006;24(6):492-495. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1016/j.urolonc.2006.03.003.

145. Bott SRJ, Henderson A, Halls JE, Montgomery BSI, Laing R, Langley SEM. Extensive transperineal template biopsies of prostate: Modified technique and results. *Urology.* 2006;68(5):1037-1041. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1016/j.urology.2006.05.033.

146. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': Should we favour the

transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* 2014;114(3):384-388. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1111/bju.12536.

147. Hu Y, Ahmed HU, Carter T, et al. A biopsy simulation study to assess the accuracy of several transrectal ultrasonography (TRUS)-biopsy strategies compared with template prostate mapping biopsies in patients who have undergone radical prostatectomy. *BJU Int.* 2012;110(6):812-820. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10933.x.

148. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313(4):390-397. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1001/jama.2014.17942.

149. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-1777. Accessed Jan 7, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.

150. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samarasinghe H. Gleason grading: Past, present and future. *Histopathology.* 2012;60(1):75-86. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04003.x.

151. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-128. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed Jan 15, 2019.

152. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292-306. doi: 10.1038/modpathol.3800054.

153. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.

154. Kim EH, Andriole GL. Prostate cancer: A simplified prostate cancer grading system. *Nat Rev Urol.* 2015;12(11):601-602. Accessed Jan 15, 2019. doi: 10.1038/nrurol.2015.212.

155. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer - major changes in the american joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.*

2017;67(3):245-253. doi: 10.3322/caac.21391.

156. Lee H, Lee M, Byun S, Lee SE, Hong SK. Evaluation of prostate cancer stage groups updated in the 8th edition of the american joint committee on cancer tumor-node-metastasis staging manual.

Clin Genitourin Cancer. 2018. Accessed Jan 15, 2019. doi: 10.1016/j.clgc.2018.10.015.

157. Cooperberg MR. Clinical risk-stratification for prostate cancer: Where are we, and where do we need to go? *Can Urol Assoc J.* 2017;11(3-4):101-102. doi: 10.5489/cuaj.4520.

158. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 2002;95(2):281-286. Accessed Jan 17, 2019. doi: 10.1002/cncr.10657.

159. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-974. Accessed Jan 17, 2019.

160. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):168-172. Accessed Jan 17, 2019. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.168.

161. Brajtbord JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA score at 10 years: Contemporary perspectives and analysis of supporting studies. *Eur Urol.* 2017;71(5):705-709. Accessed Jan 17, 2019. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.065.

162. Cooperberg MR, Hinotsu S, Namiki M, et al. Risk assessment among prostate cancer patients receiving primary androgen deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4306-4313. Accessed Jan 17, 2019. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5228.

163. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: A straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer.* 2011;117(22):5039-5046. Accessed Jan 17, 2019. doi: 10.1002/cncr.26169.

- 164.** Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The university of california, san francisco cancer of the prostate risk assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173(6):1938-1942. Accessed Jan 17, 2019. doi: 10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7.
- 165.** Lee SE, Kim DS, Lee WK, et al. Application of the epstein criteria for prediction of clinically insignificant prostate cancer in korean men. *BJU Int.* 2010;105(11):1526-1530. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09070.x.
- 166.** Barocas DA, Cowan JE, Smith JA, Carroll PR, CaPSURE Investigators. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? an analysis of the CaPSURE database. *J Urol.* 2008;180(4):5. doi: 10.1016/j.juro.2008.06.019.
- 167.** Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994;271(5):368-374.
- 168.** Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology.* 2019;74(1):135-145. doi: 10.1111/his.13712.
- 169.** Ross T, Ahmed K, Raison N, Challacombe B, Dasgupta P. Clarifying the PSA grey zone: The management of patients with a borderline PSA. *Int J Clin Pract.* 2016;70(11):950-959. doi: 10.1111/ijcp.12883.
- 170.** Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-132. doi: 10.1093/jnci/djr500.
- 171.** Shiraishi T, Getzenberg RH, Kulkarni P. Cancer/testis antigens: Novel tools for discerning aggressive and non-aggressive prostate cancer. *Asian J Androl.* 2012;14(3):400-404. doi: 10.1038/aja.2011.144.
- 172.** Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991;145(5):907-923. doi: S0022-5347(17)38491-4 [pii].
- 173.** Richter F, Dudley AW, Irwin RJ, Sadeghi-Nejad H. Are we ordering too many PSA tests? prostate

cancer diagnosis and PSA screening patterns for a single veterans affairs medical center. *J Cancer Educ.* 2001;16(1):38-41. doi: 10.1080/08858190109528722.

174. Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What are we missing? false-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology.* 2018;286(1):186-195. doi: 10.1148/radiol.2017152877.

175. Huang C, Song G, Wang H, et al. MultiParametric magnetic resonance imaging-based nomogram for predicting prostate cancer and clinically significant prostate cancer in men undergoing repeat prostate biopsy. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6368309. doi: 10.1155/2018/6368309.

176. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(4):256-269. doi: nrc2090 [pii].

177. Klein EA, Silverman R. Inflammation, infection, and prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2008;18(3):315-319. doi: 10.1097/MOU.0b013e3282f9b3b7.

178. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology.* 1996;48(6A Suppl):55-61. doi: S0090-4295(96)00611-5 [pii].

179. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, 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):9. doi: S0302-2838(05)00260-5 [pii].

180. Verma A, St Onge J, Dhillon K, Chorneyko A. PSA density improves prediction of prostate cancer. *Can J Urol.* 2014;21(3):7312-7321.

181. Hori S, Blanchet JS, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: A review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112(6):717-728. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11329.x.

182. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the prostate health index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free

PSA in men aged \leq 65 years. *BJU Int.* 2016;117(1):72-79. doi: 10.1111/bju.13139.

183. Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, et al. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/mL range. *World J Urol.* 2013;31(2):305-311. doi: 10.1007/s00345-012-0927-9.

184. Theodorou C, Becopoulos T. Prostatitis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1999;2(5/6):234-240. doi: 10.1038/sj.pcan.4500381.

185. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: The olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. *Urology.* 1998;51(4):578-584. doi: S0090-4295(98)00034-X [pii].

186. Wu C, Zhang Z, Lu Z, et al. Prevalence of and risk factors for asymptomatic inflammatory (NIH-IV) prostatitis in chinese men. *PLoS One.* 2013;8(8):e71298. doi: 10.1371/journal.pone.0071298.

187. Mobley D, Feibus A, Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. *Postgrad Med.* 2015;127(3):301-307. doi: 10.1080/00325481.2015.1018799.

188. Roobol MJ, Vedder MM, Nieboer D, Houlgatte A, Vincendeau S, Lazzeri M, Guazzoni G, Stephan C, Semjonow A, Haese A, Graefen M, Steyerberg EW. Comparison of Two Prostate Cancer Risk Calculators that Include the Prostate Health Index. *Eur Urol Focus.* 2015 Sep;1(2):185-190. doi: 10.1016/j.euf.2015.06.004.

189. Zhu Y, Han CT, Zhang GM, Liu F, Ding Q, Xu JF, Vidal AC, Freedland SJ, Ng CF, Ye DW. Development and external validation of a prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer. *Sci Rep.* 2015 Oct 16;5:15341. doi: 10.1038/srep15341.

190. Simon R. Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV for Predictive Biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun 24;107(8). pii: djv153. doi: 10.1093/jnci/djv153.

191. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, Ghabili K, Mamawala M, Agostino J, Carter HB, Partin AW, Sokoll LJ, Ross AE. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2017 Dec;120(6):793-798. doi: 10.1111/bju.13762.