

Test en orina para la detección precoz de cáncer de próstata

Informe de síntesis de tecnología emergente

Urine test to early detection of prostate cancer. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007/02-10

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Test en orina para la detección precoz de cáncer de próstata

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Urine test to early detection
of prostate cancer. *Executive
abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007/02-10

Ruiz Aragón, Jesús

Test en orina para la detección precoz de cáncer de próstata. Jesús Ruiz-Aragón, Román Villegas Portero — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

31 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias de la próstata / diagnóstico 2. Marcadores biológicos de tumor / orina I. Villegas Portero, Román II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia y Tecnología

Autores: Jesús Ruiz-Aragón, Román Villegas Portero

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-59-3

NIPO: 477-10-024-3

Depósito Legal: SE-6241-2010

Imprime: Artes Gráficas SERVIGRAF, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Test en orina para la detección precoz de cáncer de próstata

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Urine test to early detection
of prostate cancer. *Executive
abstract*

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras.....	9
Executive abstract	11
Key points	13
Objetivos	15
Metodología	17
Descripción de la tecnología.....	19
Características clínicas	21
Estudios en marcha.....	23
Aspectos económicos	25
Referencias	27
Anexo 1 Estrategia de búsqueda.....	29
Anexo 2 Estudios primarios identificados.....	31

Índice de Tablas y Figuras

Estudios primarios identificados.....	31
---------------------------------------	----

Puntos clave

- La detección del cáncer próstata exige la determinación de parámetros bioquímicos (PSA), y la realización de tacto rectal y biopsias de la glándula prostática.
- Un nuevo test diagnóstico evita la repetición de biopsias, con el consecuente bienestar del paciente.
- Localizamos 8 estudios diagnósticos y un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria.
- La calidad de los estudios de pruebas diagnósticas, según la escala CASPe fue alta.
- La sensibilidad del test oscila entre 58-82%, y la especificidad entre 66-83%. El valor predictivo positivo toma valores desde 61% hasta 75%. Los valores predictivos negativo están comprendidos entre 80% y 90%.
- Los artículos no describen reacciones adversas, ni se refieren a la seguridad del test.
- No se han localizado estudios que incluyan aspectos económicos sobre esta prueba diagnóstica.

Executive abstract

Title: Urine test to early detection of prostate cancer.

Authors: Jesús Ruiz-Aragón, Román Villegas Portero.

Key points

- The detection of prostate cancer requires the determination of biochemical parameters (PSA), the accomplishment of digital rectal examination and biopsies of the prostate gland.
- A new diagnostic test avoids the repetition of biopsies, with the consequent well-being of the patient.
- There were 8 diagnostic studies and one Health Technology Assessment Report located.
- The quality of the studies was high, according to the CASPe scale for diagnostic tests.
- The sensitivity of the test varies between 58-82%, and the specificity between 66-83%. The positive predictive value ranges from 61% to 75%. The negative predictive value is between 80% and 90%.
- The articles do not describe adverse reactions, or refer to the safety of the test.
- Studies have not been found that include the economic aspects of this diagnostic test.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del Sistema Sanitario.

En este casos, los objetivos específicos se centran en la evaluación de un nuevo test no invasivo, que se realiza a partir de orina, para la detección precoz de cáncer de próstata.

Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados y estudios de pruebas diagnósticas, y las bases de datos usadas fueron: MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad y CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*).

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Test en orina para la detección precoz de cáncer de próstata.

Descripción de la tecnología

El cáncer de próstata es la tercera neoplasia más frecuente en hombres en España, tras el cáncer de pulmón y colorrectal, constituyendo además la tercera causa de mortalidad por neoplasias en éstos¹.

Para su detección, se utilizan varias técnicas como la determinación del antígeno prostático en suero (PSA), tacto rectal, así como biopsias y pruebas de ultrasonido transrectal².

Algunas enfermedades no cancerígenas, como la hiperplasia benigna de próstata, pueden causar una elevación de suero de los niveles del PSA, que deberán investigarse mediante otros procedimientos como molestas biopsias, que deben repetirse cuando encontramos resultados inciertos de PSA³.

Sólo el 25-30% de hombres sometidos a biopsia debido a niveles elevados de PSA tienen cáncer de próstata. Las biopsias no necesarias contribuyen a conseguir la ansiedad de los pacientes, e incrementan el gasto en el sistema sanitario^{4,5}.

Para evitar biopsias se ha desarrollado un nuevo test diagnóstico en orina, no invasivo, destinado al estudio del gen PCA3, que puede predecir los resultados de la biopsia de forma más precisa que las pruebas que emplean el antígeno específico prostático (PSA), reduciendo las probabilidades de que se den falsos resultados positivos^{6,7}.

El test, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), detecta la sobre-expresión de PCA3 ARNm en la orina. La tecnología utiliza orina emitida del paciente, tras estimulación prostática. Después de centrifugar la orina, el sedimento se utiliza para la detección del gen PCA3 mediante técnicas de biología molecular (PCR de fluorescencia)⁸.

Excepto la toma de muestra, realizada por personal sanitario tras estimulación prostática, el test se desarrolla en laboratorios, requiriendo personal, maquinaria y utillaje específicos.

Estado de desarrollo de la Tecnología

El test ha sido desarrollado bajo la marca “Progensa® PCA3” de laboratorios Gen-Probe.

Anteriormente era conocido como “ensayo uPM3®” de laboratorios DiagnoCure

Difusión

El ensayo “Progensa® PCA3” (lab. Gen-Probe) cuenta con la marca CE desde noviembre de 2006, permitiendo que se comercialice en la Unión Europea.

El test PCA3 se ofrece a través de los siguientes laboratorios europeos: NovioGendix (Nijmegen, Países Bajos), Centre of Applied Molecular Technologies Université catholique de Louvain (Bruselas, Bélgica), Medi-Lab (Manchester, Reino Unido), The Doctors Laboratory (Londres, Reino Unido), Labor Limbach (Heidelberg, Alemania) y LCL (París, Francia).

Este test no ha recibido todavía el permiso de comercialización para EE.UU.

Tecnologías alternativas

- Determinación en suero de los niveles de antígeno específico de próstata (PSA).
- Tacto rectal (DRE): permite la palpación de la próstata, apreciación subjetiva y comprobación del tamaño de ésta.
- Escáner de ultrasonido transrectal (TRUS): ve el tamaño y densidad de la glándula.
- Biopsia: prueba de referencia, muy molesta para el paciente².

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstica

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatoria y Hospital

Indicaciones

Detección precoz del cáncer de próstata, mediante un método en orina, no invasivo, en pacientes con niveles dudosos de PSA que requieren biopsia confirmatoria.

Número de pacientes

En Europa, el cáncer de próstata es el cáncer más común entre los hombres en Europa del norte y occidental. Cada año se producen 190.000 casos nuevos, cerca del 15% de todas las neoplasias entre hombres. Las tasas de incidencia anuales por cada 100.000 hombres es de 19 (Europa oriental) y 55 (Europa occidental). En la mayoría de países la incidencia ha aumentado más que en cualquier otro tipo de cáncer en las dos últimas décadas. En relación a la mortalidad, se producen 80.000 fallecimientos anuales a causa del cáncer de próstata⁹.

En España la incidencia de cáncer de próstata se encuentra entre las más bajas de la Unión Europea. Se ha estimado, en el periodo 1997-2000 13.212 casos nuevos al año, con una tasa ajustada de 56,29 por 100.000 habitantes.

Con respecto a la mortalidad, en el año 2002 el cáncer de próstata ocasionó 5664 muerte, con una tasa cruda de mortalidad de 29,31 por 100.000 habitantes , y tasas ajustada de 21,38 casos por 100.000 habitantes¹.

Estudios en marcha

Se localizan un total de 7 estudios de pruebas diagnósticas, publicados como literatura gris en 2007 en forma de póster en congresos internacionales, que describen más ensayos realizados con este test diagnóstico, y que probablemente se publicarán en revistas próximamente.

Aspectos económicos

No se han localizado estudios que incluyan aspectos económicos de esta tecnología.

Referencias

1. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 574-82
2. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clinical radiology* 2006; 61: 142-53.
3. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C et al. UPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004; 64: 311-15.
4. Groskopf J, Aubin S, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a meted to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clinical Chemiistry* 2006; 52: 1089-95.
5. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin S et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69: 532-5.
6. Freedland SJ, Partin AW. Detecting prostate cancer with molecular markers: uPM3. *Rev Urol* 2005; 7: 236-8.
7. Overmyer M. New Pca assay aids critical diagnostic decisions. *Urology times* 2006; July.
8. Diagnocure Inc. RNA mensajero del PCA3 en tejidos benignos y malignos de próstata. *Oficina Española de Patentes y Marcas*. Nº 2 260 059. 17/07/2002
9. Regions: Statistical yearbook 2004 de la UE. Informe elaborado por la oficina para las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas en el año 2004.
10. Prostate cancer gene 3 (Progens PCA3) assay in the diagnosis of prostate cancer. *Horizon Scanning Technology Briefing*. Ntional Horizon Scanning Centre. National Horizon Scanning Centre. Diciembre 2006.
11. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chipre C. DD3PCA3 RNA analylis in urine-a new perspective for detecting prostate cancer. *European Urology* 2004; 46: 182-7.
12. Hessels D, Gunnewiek J, van Oort I, Karthaus H, van Leenders G, van Balken B et al. DD3PCA3-based molecular urine análisis for the diagnosis of prostate cancer. *European urology* 2003; 44: 8-16.
13. Van Gils M, Hessels D, van Hooij O, Jannink S, Peelen W, Hanssen S et al. The time-resolved fluoresecence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 939-43.

14. Van Gils M, Cornel E, Hessels D, Peelen W, Witjes J, Mulders P et al. Molecular PCA3 Diagnostics on prostatic fluids. *The prostate* 2007; 67: 881-8.
15. Schmidt U, Fuessel S, Koch R, Baretton G, Lohse A, Tomasetti S et al. Quantitative multi-gene expresión profiling of primary prostate cancer. *The prostate* 2006; 66: 1521-34.

Anexo 1 Estrategia de búsqueda

Búsqueda Medline (23/08/2007)

Interface PubMed

#41 (#39) OR (#40)	20
#40 upm3 or pca3 or dd3 or "aptima pca3" or "prostate cancer antigen 3" Field: Title, Limits: Entrez Date from 2006/01/01 to 2007/08/23 15	
#39 ((#14) AND (#31)) AND (#38)	11
#38 ((#33) OR (#35)) OR (#37)	231324
#37 "ROC Curve" [Mesh]	11055
#35 "Predictive Value of Tests" [Mesh]	75760
#33 "Sensitivity and Specificity" [Mesh]	231324
#31 (#27) OR (#30)	47
#30 (#28) AND (#29)	31
#29 (#23) OR (#25)	31369
#28 (#17) OR (#20)	364
#27 "prostate cancer antigen 3, human" [Substance Name]	23
#25 "Prostatic Hyperplasia/diagnosis" [Mesh]	4744
#23 "Prostatic Neoplasms/diagnosis" [Mesh]	28667
#20 "Prostate-Specific Antigen/urine" [Mesh]	45
#17 "Antigens, Neoplasm/urine" [Mesh]	364
#14 (#12) AND (#13)	2766397
#13 ((#9) OR (#11)) OR (#7)	3993501
#12 (#3) AND (#5)	3737346
#11 "Middle Aged" [Mesh]	2336001
#9 "Aged" [Mesh]	1617437
#7 "Adult" [Mesh]	3993501
#5 "Male" [Mesh]	4753872
#3 "Humans" [Mesh]	9769142

Búsqueda Embase (25/08/2007)
Interface Embase.com

22 #19 OR #20 AND [article]/lim AND [humans]/lim
AND [male]/lim AND [embase]/lim AND [2003-
2007]/py 236

21 #19 OR #20 270 upm3:ti OR pca3:ti OR dd3:ti
OR 'aptima pca3':ti OR 'prostate cancer
antigen 3':ti AND [2006-2007]/py

20 upm3:ti OR pca3:ti OR dd3:ti OR'aptima
pca3':ti OR 'prostate cancer antigen 3':ti
AND [2006-2007]/py 11 #8 AND #13 AND #17
AND [embase]/lim

19 #8 AND #13 AND #17 AND [embase]/lim 261 #8 AND
#13 AND #17

18 #8 AND #13 AND #17 323 #14 OR #15 OR #16

17 #14 OR #15 OR #16 333,868 'roc curve'/exp

16 'roc curve'/exp 3,611 'prognosis'/exp

15 'prognosis'/exp 255,096 'sensitivity and
specificity'/exp

14 'sensitivity and specificity'/exp 80,725 #9 AND #12

13 #9 AND #12 3,141 #10 OR #11

12 #10 OR #11 6,108 'prostate hypertrophy'/exp/
dm_di AND [2003-2007]/py

11 'prostate hypertrophy'/exp/dm_di AND [2003-
2007]/py 730 'prostate tumor'/exp/dm_di
AND [2003-2007]/py

10 'prostate tumor'/exp/dm_di AND [2003-2007]/
py5,741 'prostate specific antigen'/exp

9 prostate specific antigen'/exp 18,472 #6 AND #7

8 #6 AND #7 2,466,817#3 OR #4 OR #5

7 #3 OR #4 OR #5 3,777,322#1 AND #2

6 #1 AND #2 3,291,851'middle aged'/exp

5 'middle aged'/exp 22,919 'aged'/exp

4 'aged'/exp 1,512,978'adult'/exp

3 'adult'/exp 3,395,561'male'/exp

2 'male'/exp 4,050,464

1 "humans"/exp 2,233,903'human'/exp

Anexo 2 Estudios primarios identificados

Estudios primarios identificados						
Autor Año	Población Muestra	Determinación Intervención	Gold Standard	AUC (IC 95%)	Sensibilidad (S) Especificidad (E)	VPP VPN
Hessels 2003	108 orina	DD3 ^{PCA3} RT-PCR	biopsia	0,72 (0,58-0,85)	S: 67% E: 83%	VPN: 90%
Marks 2007	226 orina	Aptima PCA3 PCR	biopsia	0,678 (0,597-0,759)	S: 58% E: 72%	-
Groskopf 2006	143 orina	Aptima PCA3 PCR	biopsia	0,746 (0,574-0,918)	S: 69% E: 79%	-
Tinzi 2004	158 orina	DD3 ^{PCA3} RNA PCR	biopsia	0,87 (0,81- 0,92)	S: 82% E: 76%	VPP: 67% VPN: 87%
Fradet 2004	443 orina	UPM3 PCR	biopsia	0,86 (0,82-0,89)	S: 66% E: 89%	VPP: 75% VPN: 84%
Van Gils-Clin Can 2007	534 orina	PCA3 RNA PCR	biopsia	0,66 (0,61-0,71)	S: 65% E: 66%	VPN: 80%
Van Gils-Prostate 2007	67 fluido prostático orina	Aptima PCA3 PCR	biopsia	Fluido próstata: 0,76 (0,64-0,87) Orina: 0,70 (0,58-0,83)	Fluido próstata: S: 65% E: 82% Orina: S: 61% E: 80%	Fluido próstata: VPP: 65% VPN: 82% Orina: VPP: 61% VPN: 80%
Schmidt 2006	106 tumor próstata	PCR	biopsia	0,851(0,685-1,018)	S: 67% E: 91,5%	-

Notas: AUC: área bajo la curva; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza



Precio: 10 €