

Biomarcadores en cáncer de próstata

Xavier Filella Plà

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular (CDB). IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Resumen

El antígeno específico de la próstata (PSA) es una herramienta esencial en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata (CaP). Su utilidad está bien establecida por las guías clínicas en el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, así como en el establecimiento del balance de base una vez diagnosticado el tumor. En este sentido, el PSA ofrece, junto con otras variables, como el estadio clínico y el grado de Gleason, información decisiva para la estratificación de los pacientes en función del pronóstico de la enfermedad, ayudando a seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de ser incluidos en protocolos de vigilancia activa. Sin embargo, el cribado del CaP basado en PSA es controvertido debido a un importante sobrediagnóstico, del que resultan tratamientos innecesarios y numerosos efectos adversos. En los últimos años, varios autores han abogado por el uso de un cribado personalizado, utilizando un PSA basal, con el objetivo de superar la oposición entre cribar a todos los hombres o no cribar a nadie. Por otro lado, se han descrito nuevos biomarcadores (índice de salud prostática, *4kscore* o test S3M) con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos con el PSA.

Palabras clave:

PSA. Cribado del cáncer de próstata. PHI. *4Kscore*. S3M.

Abstract

Prostate-specific antigen (PSA) is an essential tool in the management of patients with prostate cancer (PCa). Its usefulness is well established by clinical guidelines in the follow-up of patients as well as in establishing the baseline balance once the tumor has been diagnosed. In this sense, PSA offers, along with other variables such as clinical stage and Gleason grade, decisive information for the stratification of patients based on the prognosis of the disease, helping to select patients who can benefit from being included in active surveillance protocols. However, PCa screening based on PSA is controversial, because of a significant overdiagnosis, which has resulted in treatments unnecessary and numerous adverse effects. In recent years, several authors have advocated the use of personalized screening, using a baseline PSA, with the aim to overcome the opposition between screening everyone or not screen anyone. On the other hand, new biomarkers (Prostate health index, *4kscore* or S3M test) have been described with the aim to improve results obtained with PSA.

Keywords:

PSA. Prostate cancer screening. PHI. *4Kscore*. S3M.

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

Filella Plà X. Biomarcadores en cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(5):227-237

DOI: 10.20960/revcancer.00054

Correspondencia:

Xavier Filella. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular (CDB). Hospital Clínic de Barcelona. C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona
e-mail: xfilella@clinic.cat

INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales son sustancias producidas por el tumor o, menos frecuentemente, por parte del huésped en relación a la presencia del tumor, que podemos medir en suero y plasma, así como en otros líquidos biológicos. Nos ofrecen información de interés clínico con utilidad en el diagnóstico y en el pronóstico de la enfermedad, y fundamentalmente en el seguimiento de los pacientes con cáncer, lo que permite diagnosticar precozmente las recidivas y monitorizar la respuesta al tratamiento. El antígeno específico de la próstata (PSA) es el biomarcador más utilizado en el manejo de pacientes con cáncer de próstata (CaP).

El PSA, al igual que la mayoría de marcadores tumorales circulantes, no es una molécula específica de cáncer. Pueden observarse falsos positivos en pacientes con patología prostática, de manera que la biopsia es positiva únicamente en alrededor del 25 % de los pacientes con PSA superior a 4 µg/L, el valor discriminante generalmente prescrito para decidir la realización de una biopsia de la próstata.

El PSA se purificó en 1979 a partir de tejido prostático (1), aunque previamente se habían descrito otras sustancias que posteriormente se han identificado con el PSA (2,3) (Fig. 1). El PSA, que se corresponde con la calicreína humana de tipo 3 (hK3), es una glicoproteína de unos 33 000 daltons que tiene actividad enzimática de tipo serina-proteasa semejante a la quimotripsina. Por ello, el PSA tiene que circular unido a una serie de macromoléculas que impiden su acción enzimática, entre las que destaca la alfa-1-antiquimotripsina, pero también la alfa-2-macroglobulina, e incluso en cantidades mucho menores, los inhibidores de la proteína C y de la alfa-1-proteasa. Únicamente una pequeña proporción circula de forma libre, puesto que ha sido previamente inactivada en el lumen glandular.

El PSA es codificado por el gen *KLK3*, situado en el cromosoma 19, gracias a la acción de los andrógenos que favorecen su síntesis. Acabado de sintetizar el PSA tiene una secuencia de 17 aminoácidos (preproPSA), que serán escindidos para dar lugar a un precursor sin actividad enzimática denominado proPSA. Esta molécula tiene aún un péptido prolíder de 7 aminoácidos, que también serán escindidos en un paso posterior para dar lugar a la molécula

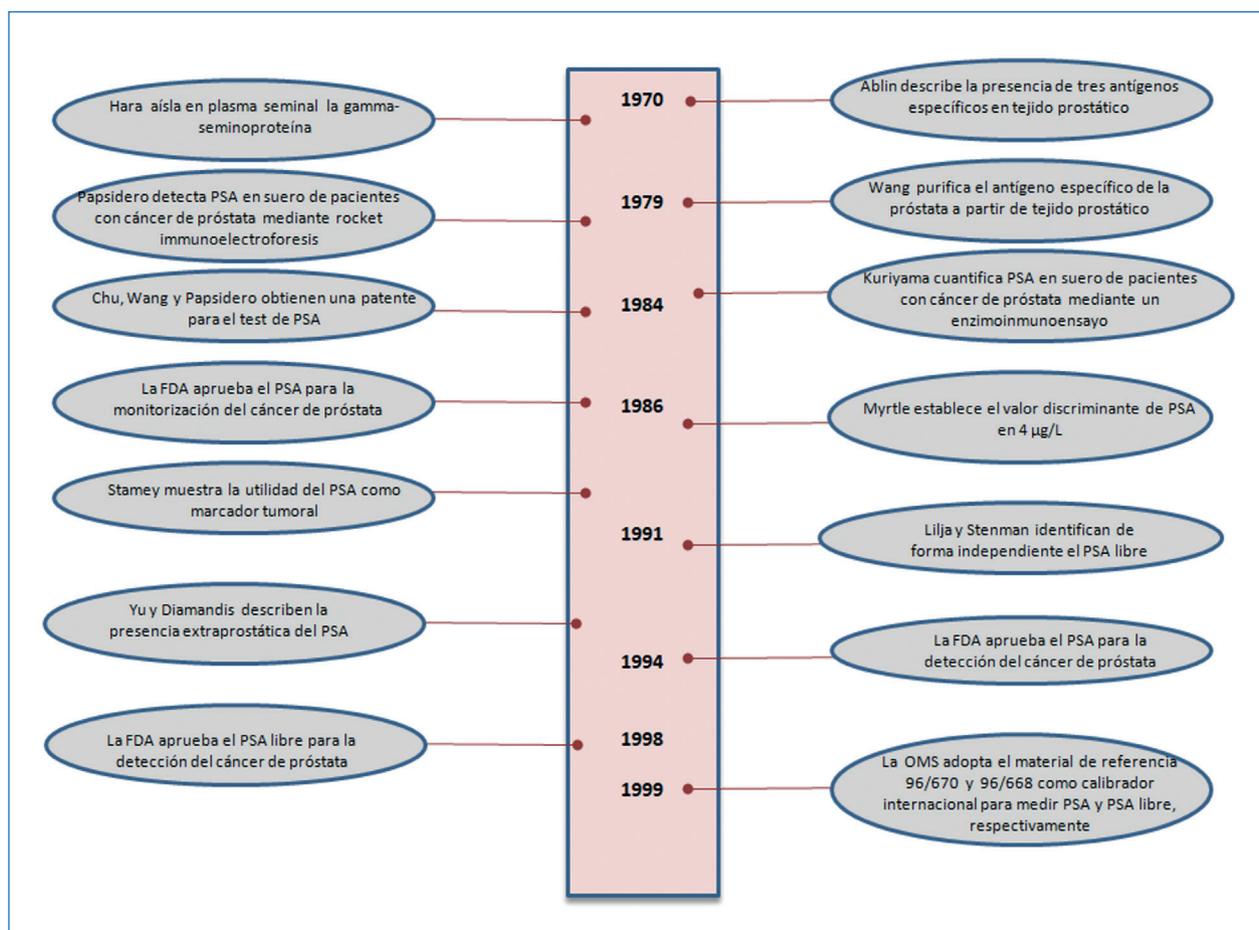


Fig. 1. Cronograma que describe diversos hechos relevantes en el desarrollo del PSA como marcador tumoral.

de PSA madura, compuesta ya únicamente por 237 aminoácidos y que ya cuenta con actividad enzimática.

El PSA es producido fundamentalmente por parte de las células epiteliales de la próstata. Sin embargo, también está presente en otros tejidos extraprostáticos, entre los cuales, de forma destacada, el cáncer de mama o las secreciones lácteas. La producción extraprostática de PSA, no obstante, influye poco en la concentración de PSA en suero, de manera que en mujeres la concentración de PSA es, en general, sumamente baja y casi en todos los casos es menor a 0,1 µg/L (4,5). Únicamente en mujeres con el síndrome de ovario poliquístico se observa una concentración de PSA más elevada en relación a la presencia de una concentración elevada de andrógenos en estas mujeres (6).

LA MEDIDA DE PSA: PREANALÍTICA Y ANALÍTICA

El PSA es una sustancia sumamente estable; en cambio, el PSA libre lo es mucho menos, por lo que, si debe medirse PSA libre, la muestra deberá congelarse si la determinación no puede realizarse en el plazo de unas horas. Se recomienda realizar la extracción de sangre antes de la realización de cualquier manipulación de la próstata, si bien no parece que el tacto rectal influya sustancialmente en la concentración de PSA.

Hay que tener en cuenta los factores que pueden aumentar la concentración de PSA, y que incluyen la colocación de una sonda vesical, el masaje prostático, la colonoscopia reciente, la eyaculación o la marcha en bicicleta. Por otro lado, los fármacos que inhiben la 5-alfa reductasa, usados en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), como son el finasteride y el dutasteride, reducen en un 50 % la concentración de PSA.

Actualmente, la mayoría de fabricantes emplean el estándar internacional 96/670 de la OMS en sus inmunoensayos, pese a lo cual siguen existiendo ciertas diferencias en la concentración de PSA medida con cada reactivo (7-9), sin que sea cierto que el empleo del estándar de la OMS ofrezca siempre concentraciones de alrededor de un 20 % más bajas que con el tradicional estándar de Hybritech, con el que se obtuvieron la mayoría de los puntos de corte recomendados en las guías clínicas para el manejo de pacientes con CaP. No siempre las guías clínicas han reflejado de forma correcta las diferencias en la medida de PSA entre los diversos ensayos disponibles (10).

Estas diferencias deben tenerse en cuenta tanto para definir el valor discriminante a partir del cual tomar decisiones

clínicas, entre las cuales se encuentra la realización de una biopsia, como en el seguimiento de un paciente. En caso de que el laboratorio cambie el reactivo empleado en la medida de PSA deberán tenerse en cuenta las posibles diferencias en las concentraciones medidas con uno y otro reactivo e informar de ello a los servicios implicados para asegurar la correcta interpretación de los resultados.

ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA ESPECIFICIDAD DEL PSA

A causa de los numerosos falsos positivos de PSA se han definido diversas estrategias con el objetivo de aumentar su especificidad. Así, la cinética de aumento del PSA a lo largo del tiempo sería distinta en pacientes que desarrollan un CaP; se sugiere que una velocidad de PSA superior a 0,75 µg/L por año sería indicativa de CaP (11), si bien su utilidad en la práctica clínica ofrece algunas dudas (12). También se ha propuesto el empleo de valores discriminantes en función de la edad del paciente, dado el progresivo aumento del volumen de la próstata conforme avanza la edad (13).

Igualmente, la densidad de PSA, que se corresponde con el cociente entre la concentración de PSA y el volumen de la próstata, pretende mejorar la especificidad de este biomarcador; se sugiere que un valor de densidad de PSA superior a 0,15 µg/L por cm³ es sugestivo de CaP (14). Deberá tenerse en cuenta que este valor discriminante puede variar en función del ensayo empleado en la medida de PSA. Asimismo, la densidad de PSA se ha propuesto como un test útil para decidir si un paciente puede incluirse en un programa de vigilancia activa.

También el porcentaje de PSA libre permite mejorar la especificidad del PSA. Se ha observado un menor porcentaje de PSA libre en pacientes con CaP que en sujetos sanos o con HBP (15,16). En pacientes con CaP existe una cierta desorganización de la arquitectura celular y algunas disrupciones en la membrana basal que facilitan el acceso del PSA a la sangre, por lo que permanece menos tiempo en contacto con las sustancias que bloquean su acción enzimática en el interior de la próstata. En consecuencia, en presencia de CaP, el PSA debe ser bloqueado en la circulación sanguínea por los inhibidores de las proteasas en un mayor porcentaje.

El porcentaje de PSA libre fue aprobado por la FDA en 1998 como un test útil para detectar CaP en hombres de más de 50 años, un tacto rectal negativo y un PSA en la zona gris comprendida entre 4 y 10 µg/L. No obstante, la utilidad del porcentaje de PSA libre es cuestionable (17), si bien es cierto que la probabilidad de CaP es elevada en

pacientes con porcentaje de PSA libre menor al 10 % y bastante baja cuando el porcentaje de PSA libre es superior al 25 %. Queda, sin embargo, un grupo importante de pacientes, con porcentajes de PSA libre entre el 10 y el 25 %, en los que resulta difícil tomar una decisión en función del porcentaje de PSA libre.

La puesta a punto de un test para medir el PSA unido a la alfa-1-antitripsina, denominado *complexed PSA*, permitió valorar su utilidad en la detección del CaP. De entrada, tenía la ventaja de que el PSA unido es más estable que el PSA libre. También los resultados iniciales publicados por Brawer y cols. (18) mostraron una mayor eficacia diagnóstica respecto al empleo de PSA, superando incluso los resultados obtenidos con el porcentaje de PSA libre en la detección precoz del CaP. Sin embargo, trabajos posteriores no han corroborado estas conclusiones, por lo que su uso actualmente es residual (19,20).

Utilidad clínica del PSA en el cribado del cáncer de próstata

El PSA es una herramienta imprescindible en el manejo de los pacientes con CaP. Su utilidad está bien establecida por las guías clínicas tanto en el seguimiento de los pa-

cientes con esta enfermedad como en el establecimiento del balance de base una vez realizado el diagnóstico del tumor. En este sentido, ofrece, junto a otras variables, como el estadio clínico y el grado de Gleason, información decisiva para la estratificación de los pacientes en función del pronóstico de la enfermedad (21-23), lo que contribuye a seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de ser incluidos en protocolos de vigilancia activa, una opción cada vez más extendida en el manejo de pacientes con CaP (24). Sin embargo, la utilidad del PSA en la detección precoz del CaP ha sido motivo de una profunda polémica (25), si bien se coincide en descartar su utilidad cuando la esperanza de vida es inferior a los 10-15 años.

En 2011, el US Preventive Services Task Force (USPSTF) publicó una revisión en la que se analizaban seis ensayos aleatorizados para valorar la utilidad del PSA en el cribado del CaP. Los ensayos se seleccionaron por su calidad y por el número de pacientes incluidos en cada estudio. En este sentido, destacan los ensayos del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) y del Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO).

En la tabla I se muestran los estudios incluidos en esta revisión, detallando las características de la población estu-

Tabla I. Estudios incluidos en la revisión de USPSTF de 2011 (26)

Autores	Población estudiada	Características de la población	Valor discriminante de PSA	Resultado
Andriole y cols., 2009	10 centros de Estados Unidos	76 693 hombres de entre 55 y 74 años	4 µg/L	Sin diferencias en la mortalidad específica por cáncer de próstata a los 7 o 10 años
Hugosson y cols., 2010	Göteborg, Suecia	19.904 hombres entre 50 y 64 años	2,5-3 µg/L, según el año	Reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Kjellman y cols., 2009	Área del Stockholm South Hospital, Suecia	2400 hombres de entre 55 y 70 años	10 µg/L Si PSA > 7 ng/mL: repetir ecografía	Sin diferencias en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Labrie y cols., 2004	Quebec	46 486 hombres entre 45 y 80 años	3 µg/L	Reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Sandblom y cols., 2004 y 2011	Norrköping, Suecia	9026 hombres entre 50 y 69 años, de los que 1494 fueron seleccionados aleatoriamente para ser incluidos en el estudio	4 µg/L (pero solo tacto rectal 1987 y 1990)	Sin diferencias en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Schroeder, 2009	7 centros en diversos estados de Europa	162 387 varones de entre 50 y 74 años	3 µg/L (alguna variación según el centro y el momento del estudio)	Reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata

diada y haciendo notar el muy distinto valor discriminante de PSA utilizado en cada uno de los estudios, así como los resultados obtenidos por cada grupo. Los autores de esta revisión concluían que la disminución de la mortalidad por CaP que resultaba del cribado con PSA era escasa o nula y resaltaban que presentaba diversos riesgos; señalaban, además, que, a causa del sobrediagnóstico resultante, el tratamiento aplicado podría ser en algunos casos innecesario (26). El año siguiente, el USPSTF modificó su recomendación sobre cribado del CaP, ya de por sí restrictiva, y se pronunciaba rotundamente en contra del cribado con PSA del CaP (27).

En la actualidad son numerosas las guías clínicas que desaconsejan la medida de PSA en el cribado del CaP, y en 2016 el American College of Preventive Medicine seleccionó la no realización del cribado de CaP basado en medidas de PSA entre las cinco recomendaciones para una práctica sabia de la medicina (28).

También, en España, la ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, fechada en abril de 2019, mantuvo una posición sumamente restrictiva, indicando que el balance entre riesgos y beneficios del cribado del CaP con PSA es negativo (29). También es restrictiva la posición de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (Semergen), que recomienda no medir de forma sistemática el PSA a individuos asintomáticos sin antecedentes familiares de primer grado de cáncer de próstata (30). Igualmente, el documento *Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer*, de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML), subraya que la determinación del PSA como cribado poblacional está cuestionada, puesto que no ha conseguido demostrar de forma evidente una reducción de la mortalidad. El documento concluye que la decisión debe tomarla el paciente tras ser perfectamente informado de los pros y los contras del cribado (31).

El estudio del ERSPC es, de los estudios que se han mencionado, el que cuenta con un mayor rigor, puesto que el ensayo PLCO, el otro estudio más numeroso, tiene un importante grado de contaminación de medidas de PSA en la rama control. Ha sido la razón de que sus responsables admitan que no ofrece una respuesta definitiva sobre la utilidad o no del cribado del CaP basado en PSA (32). Los datos publicados por los responsables del ensayo ERSPC muestran una reducción de la mortalidad debida a CaP de alrededor del 20 %, a la vez que señalan una progresiva disminución en el número de individuos que deben ser invitados a cribado para prevenir una muerte causada por CaP conforme aumenta el tiempo de seguimiento del estudio, con cifras decrecientes de 1947, 962, 742 y 570 individuos para los respectivos tiempos de seguimiento de 9, 11, 13 y 16 años (33).

Los resultados del ensayo ERSPC también nos permiten constatar un aumento en el número de tumores diagnosticados en la rama de cribado, así como un mayor porcentaje de pacientes con tumores con un bajo riesgo de progresión en esta rama, de manera que son el 60,3 % en el grupo de cribado frente a tan solo el 41,7 % en el grupo control (34). El sobrediagnóstico, con el consiguiente sobretratamiento, ha sido, de hecho, un factor decisivo para cuestionar la utilidad del cribado con PSA del CaP, puesto que los tratamientos radicales, sea la prostatectomía o la radioterapia, tienen efectos nocivos sobre el paciente (disfunción eréctil, escapes de orina ocasionales o frecuentes o incluso incontinencia urinaria), sin que, además, en muchas ocasiones estos tratamientos sean realmente indispensables.

La vigilancia activa ha permitido mitigar en parte los efectos nocivos derivados del sobrediagnóstico del CaP, puesto que permite diferir el tratamiento hasta el momento en que se observe una progresión del tumor que requiera tratamiento (35). Su implementación requiere una cuidadosa selección de pacientes y la definición de un protocolo de seguimiento con el objetivo de detectar la progresión del tumor que requerirá un tratamiento. El programa de seguimiento, si bien existen variaciones según los centros, incluye tacto rectal anual, medidas periódicas de PSA y realización de resonancia magnética y de biopsia cada dos años.

Una detallada inspección de los resultados del ensayo ERSPC permite constatar, por otro lado, que también hay diferencias en el porcentaje de pacientes con metástasis o bien con un PSA superior a 100 µg/L entre el grupo de cribado y el grupo control. Así, este porcentaje, a los 11 años de seguimiento, era del 2,6 % en el grupo de cribado y del 7,9 % en el grupo control (34), mientras que a los 16 años de seguimiento las cifras eran del 4 y del 9,6 % en cada uno de ambos grupos (33).

Ello sugiere un retraso en el diagnóstico del tumor cuando no se realiza el cribado con PSA, hecho que ya alertó a algunos profesionales tras la recomendación negativa respecto al cribado con PSA de la USPSTF en 2012 (27). Estos autores avanzaban el posible impacto negativo de esta recomendación en el pronóstico de la enfermedad (36,37). En efecto, se ha documentado un aumento del número de pacientes que debuta con metástasis en Estados Unidos entre 2004 y 2014, que ascendió de 1,9 a 2,4 casos por cada 100 000 habitantes, a la vez que se observó una disminución de la edad de presentación del CaP diseminado, que bajó de los 71 años a los 68 años a lo largo del período de tiempo estudiado (38).

Estos datos han contribuido a generar una opinión algo menos restrictiva sobre la oportunidad del cribado con

PSA, de manera que la USPSTF, en su recomendación de 2018, indicó que para hombres con una edad comprendida entre los 55 y los 69 años debería llegarse a una decisión compartida entre médico y paciente tras haber sido este correctamente informado de los beneficios y de los perjuicios del cribado (39).

UTILIDAD DEL PSA EN LA PREDICCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Es bien conocida la falta de especificidad diagnóstica del PSA. Se han observado numerosos falsos positivos en pacientes con HBP o con prostatitis aguda, así como en pacientes con *shock* cardiogénico, probablemente en estos casos en relación a la isquemia que afecta a la próstata y motiva una importante destrucción celular, con la consiguiente liberación de PSA a la circulación sanguínea. Sin embargo, la especificidad del PSA es mayor en pacientes más jóvenes, cuando la próstata aún no ha empezado a agrandarse ni son frecuentes los episodios con síntomas del tracto urinario inferior. Por otro lado, el PSA, junto con otras proteasas, se ha relacionado con las etapas iniciales del desarrollo del CaP por su capacidad para liberar factores de crecimiento, entre los que se encuentra el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), que hidroliza la matriz extracelular y facilita la invasión celular (40). Ambos factores, es decir, la elevada especificidad del PSA en sujetos jóvenes y su implicación en la fisiopatología del CaP, explicarían la capacidad del PSA para predecir el posterior diagnóstico de un CaP.

En este sentido, diversos estudios han relacionado una concentración ligeramente elevada de PSA en sujetos jóvenes con una mayor probabilidad de desarrollar un CaP a largo plazo. Los primeros resultados que lo sugirieron los presentaron en 1994 Stenmann y cols. (41), quienes señalaron que un PSA basal superior a 2,5 µg/L predecía la aparición de un CaP a lo largo de la década siguiente. La guía clínica de la European Association of Urology (EAU) viene recomendando desde 2010 la opción de ofrecer una estrategia de cribado adaptada al riesgo en función de un PSA basal (42). En aquel momento sugería que un intervalo de cribado cada 8 años sería suficiente para varones con un PSA basal inferior a 1 µg/L y que no serían necesarias más medidas de PSA en varones mayores de 75 años y un PSA basal inferior a 3 µg/L.

Esta opción viene refrendada por diversas publicaciones que han ido subrayando la capacidad predictiva del PSA. Destacan a este respecto dos estudios. El primero fue publicado por Vickers y cols. (43) tras evaluar a 1167 varones que formaban parte del Malmo Preventive Project, a los que se les hizo una extracción de sangre en 1981, cuando

tenían 60 años, y a quienes se siguió hasta los 85 años. A esta edad seguían vivos 398 sujetos, mientras que 668 habían muerto por causas no relacionadas con un CaP. Se diagnosticaron en total 43 casos de CaP con metástasis, mientras que se registraron 35 muertes debidas a CaP. Los autores comunican que la concentración sérica de PSA a los 60 años se relaciona tanto con la posterior aparición de metástasis como con la muerte por CaP. Asimismo, el 90 % de las muertes por CaP se produjo en individuos que tenían un PSA basal en el cuartil más elevado, que correspondió a una concentración de PSA superior a 2 µg/L. Además, se observó que los individuos con un PSA basal a los 60 años inferior a 1 µg/L tenían una probabilidad muy baja tanto de padecer un CaP con metástasis (0,5 %) como de morir por CaP (0,2 %).

El segundo trabajo que destaca lo publicó en 2020 Kovac y cols. (44). Se trata de un análisis secundario de los datos correspondientes a una cohorte de 10 968 varones de entre 55 y 60 años incluidos en el ensayo PLCO. El estudio, que cuenta con un tiempo de seguimiento de 13 años, documenta la asociación de la concentración basal de PSA con el riesgo a largo plazo de ser diagnosticado de un CaP clínicamente significativo. Así, la incidencia acumulada a los 13 años de un CaP clínicamente significativo fue del 0,4 % cuando la concentración de PSA era inferior a 0,49 µg/L; del 1,5 % cuando el PSA era de entre 0,5 y 0,99 µg/L; del 5,4 % cuando el PSA era de entre 1 y 1,99 µg/L; del 10,6 % cuando el PSA era de entre 2 y 2,99 µg/L; del 15,3 % cuando el PSA era de entre 3 y 3,99 µg/L, y, finalmente, del 29,5 % cuando el PSA era mayor de 3,99 µg/L. Se observaba la misma asociación con la concentración basal de PSA si se valoraba la incidencia de cualquier tipo de CaP en lugar de un CaP clínicamente significativo.

UNA NUEVA ETAPA EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El 22 de enero de 2019 se presentaba en el Parlamento europeo, con la activa implicación de la EAU, el documento *Policy paper on PSA screening for Prostate Cancer* (45), en el que se plantea la necesidad de actualizar las recomendaciones vigentes y se hace un llamamiento a la Comisión Europea para considerar, con nuevas bases, el cribado poblacional del CaP.

Entre 2019 y 2021 se han publicado tres artículos que definen la posición de la EAU sobre el cribado del CaP (46-48). Se trata de una propuesta personalizada para cada individuo en función de una medida basal de PSA que abre una nueva etapa en el cribado del CaP y que intenta romper con la disyuntiva de entre cribar a todos los hom-

bres o no cribar a nadie. La medida de un PSA basal determina para cada individuo la periodicidad de las posteriores medidas que deberán realizarse. Cuando el PSA basal es menor a $1 \mu\text{g/L}$, el PSA se medirá a los 5 años si el individuo tiene entre 50 y 59 años y dejará de medirse si su edad está entre 60 y 70 años. En caso de que la concentración de PSA basal esté entre 1 y $3 \mu\text{g/L}$ se repetirá la medición al cabo de 2-4 años.

En aquellos casos en que el PSA sea mayor de $3 \mu\text{g/L}$ deberá valorarse la probabilidad de que haya un CaP de alto riesgo mediante un nomograma de estratificación, que incluye la edad del paciente, la historia familiar de CaP, la densidad de PSA y el tacto rectal. En los pacientes con una elevada probabilidad de CaP de alto riesgo se realizará una resonancia magnética multiparamétrica que determinará si hay que realizar una biopsia de la próstata.

Siguiendo estas directrices, en septiembre de 2022, la Comisión Europea hizo pública una recomendación a los Estados miembros encaminada a implementar, teniendo en cuenta las particularidades de cada Estado, programas organizados para el cribado del CaP para hombres de hasta 70 años sobre la base de la determinación de PSA en combinación con la resonancia magnética (49).

BIOMARCADORES EMERGENTES EN LA DETECCIÓN Y EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

En el curso de los últimos años se han descrito nuevos biomarcadores con utilidad en la detección y en el pronóstico del CaP, entre los que destacan el índice de salud prostática (PHI), *4kscore* y el test S3M. Estos nuevos biomarcadores deben no solo superar las prestaciones ofrecidas por el PSA, sino también encontrar un espacio en el nuevo escenario que ha ido definiéndose con la incorporación de la resonancia magnética multiparamétrica como una herramienta indispensable en la detección del CaP. Por otro lado, su implementación ya no responde al intento de contribuir a diagnosticar CaP, sino, más específicamente, a detectar CaP clínicamente significativo.

La mayoría de estos nuevos biomarcadores, de hecho verdaderos algoritmos, siguen incorporando la medida del PSA, ahora combinado con otros biomarcadores de nueva descripción que, a menudo, están estrechamente relacionados con el propio PSA, como la calicreína humana de tipo 2 (hk2), que tiene una estrecha homología con el PSA, o las diversas fracciones del PSA libre, que se han descrito en el curso de los últimos años, lo que muestra que esta molécula es mucho más compleja que lo que inicialmente se había pensado.

Existen tres isoformas del PSA, todas ellas enzimáticamente inactivas, denominadas BPSA, PSA intacto (iPSA) y proPSA. A su vez, hay diversas formas truncadas del proPSA. La forma nativa es el [-7] proPSA, formada a partir del preproPSA, que contiene en el extremo N-terminal un péptido prolíder de 7 aminoácidos que, por acción de las calicreínas hk2 y hk4, da lugar al PSA maduro. Por otro lado, a partir de [-7] proPSA se forman otras subfracciones, conocidas como [-2], [-4] y [-5] proPSA. Finalmente, tanto el BPSA, relacionado con patología benigna, como el iPSA derivan del propio PSA (Fig. 2). Se detallan a continuación tres de los biomarcadores que se han propuesto para mejorar la especificidad del PSA.

4kscore

El test *4kscore*, también denominado test de 4 calicreínas, lo ha comercializado la compañía Opko Health con la finalidad de detectar precozmente CaP de alto grado, es decir, con un grado de Gleason 7 o superior (categoría ISUP 2 o superior). En este sentido, su implementación ha impulsado un cambio de paradigma en la utilización de los biomarcadores para la detección del CaP con objeto de superar los problemas derivados del sobrediagnóstico y del sobretratamiento de este tumor.

El test *4kscore*, que actualmente ya dispone de la aprobación de la FDA, incluye la medida de PSA total, PSA libre, iPSA y hk2, que se combinan con la edad del paciente, el resultado del tacto rectal y, en caso de haberlo, con el resultado negativo de una biopsia previa.

Diversos estudios retrospectivos publicados entre 2008 y 2011 por un equipo encabezado por Hans Lilja y Andrew Vickers, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, mostraron que el test de 4 calicreínas, con o sin tacto rectal, tiene una mayor eficacia diagnóstica que el PSA, con áreas bajo la curva que en algunos estudios se acercaban a un área de 0,9 o incluso superaban un área de 0,9 cuando se incluía el tacto rectal (50).

Un estudio prospectivo realizado en 26 centros norteamericanos y publicado en 2015 confirmó los resultados comunicados previamente (51). Este estudio ofrece un área bajo la curva de 0,821 (IC 95 %, 0,79-0,85) y propone un valor discriminante del 6 %, con el que se evitan el 60 % de las biopsias y tan solo se deja de detectar el 1,3 % de los CaP de alto riesgo. Es interesante señalar que los resultados del test *4kscore* se relacionan con la probabilidad de desarrollar un CaP diseminado a largo plazo (52). Finalmente, el test *4kscore* ha mostrado ser complementario a los resultados obtenidos mediante resonancia magnética multiparamétrica. En este sentido, por ejemplo, Almeida y cols. (53) han indicado que *4kscore* permite seleccionar

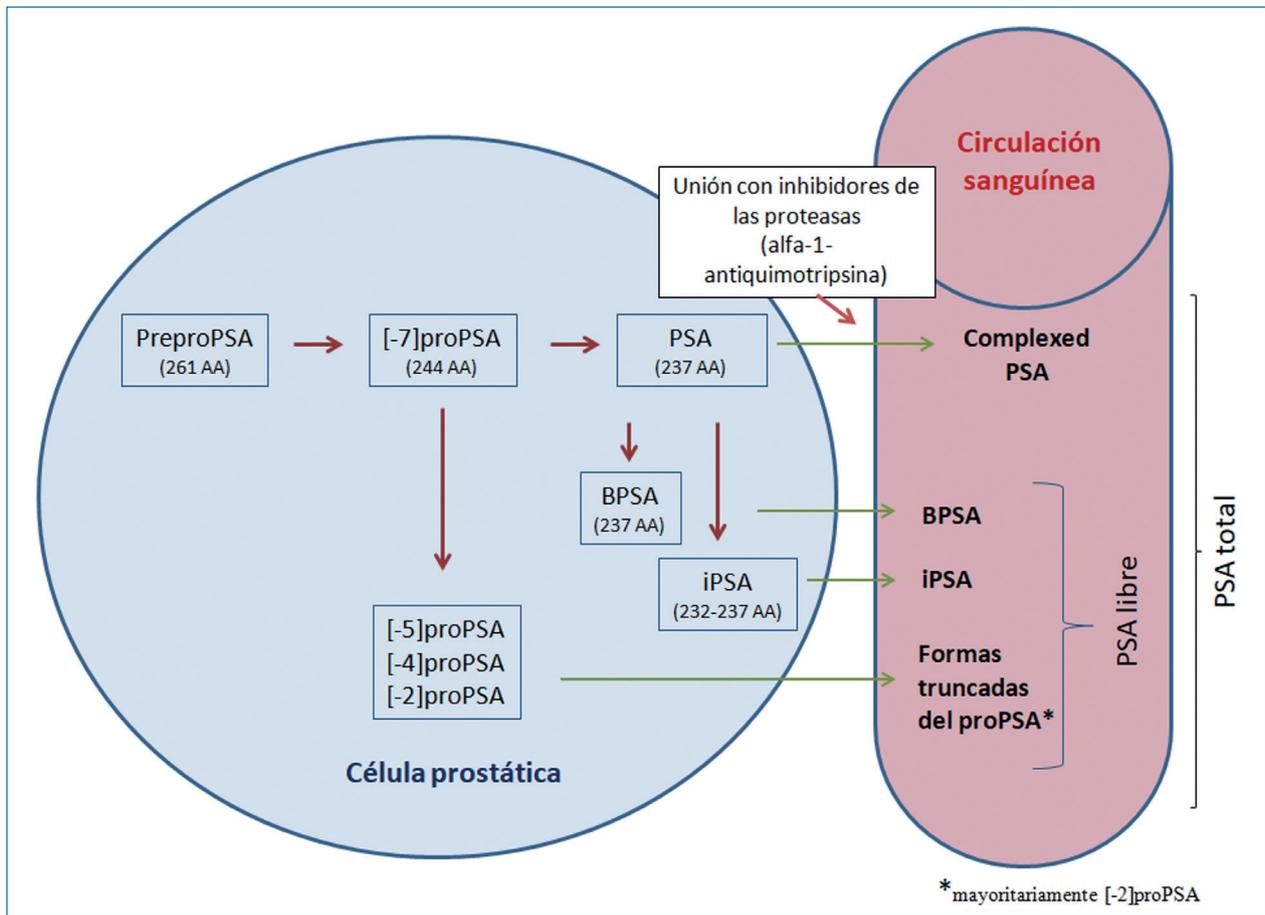


Fig. 2. Isoformas del PSA

un grupo de pacientes al que debería realizársele la biopsia cuando la resonancia es negativa o indeterminada.

Índice de salud prostática

El índice de salud prostático, conocido por sus siglas en inglés (PHI), es un test desarrollado por Beckman Coulter que incluye la medida de PSA, PSA libre y [-2] proPSA (también denominado p2PSA) mediante la fórmula $(p2PSA/PSA \text{ libre}) \times \sqrt{PSA \text{ total}}$. El test PHI fue aprobado por la FDA en junio de 2012 para decidir la realización de una biopsia de la próstata en varones mayores de 50 años, con PSA entre 4 y 10 $\mu\text{g/L}$ y TR negativo.

Su utilidad en la detección del CaP viene avalada por estudios realizados por diversos investigadores que subrayan que tienen una mayor eficacia diagnóstica que PSA y %PSA libre (50). Resultados recientes publicados por nuestro grupo muestran que PHI es especialmente eficaz en la detección de CaP con un grado intermedio o alto de progresión en pacientes con una próstata pequeña o mediana. Se observan áreas bajo la curva de 0,843 cuando el volumen calculado de la glándula es inferior a 36 cm^3 y de 0,763

cuando el volumen de la glándula está entre 36 y 50 cm^3 . Además, este estudio muestra que la utilidad de PHI no difiere mucho cuando el volumen se estima mediante tacto rectal, con áreas bajo la curva de 0,817 y 0,759 para próstatas pequeñas y medianas, respectivamente (54).

Por otro lado, PHI se relaciona con la agresividad del tumor. Los resultados del test son más elevados cuando el grado de Gleason del tumor es 7 o mayor (categoría ISUP 2 o superior). Es interesante también resaltar que Maxeiner y cols. (55), al analizar una serie de 437 pacientes tratados con prostatectomía radical, han observado la capacidad de PHI para predecir la aparición de recidiva bioquímica, que se observó en 87 de los pacientes.

Finalmente, diversos autores han mostrado la complementariedad de PHI con la resonancia magnética. Así, Druskin y cols. (56) observan que el área bajo la curva aumenta de 0,83 a 0,90 cuando la densidad de PHI (cociente entre PHI y el volumen de la próstata) se añade a un modelo base que incorpora la edad, la existencia de una biopsia negativa previa y el resultado de la resonancia magnética. Y de forma semejante, Gnanapragasam y cols. (57) indican que el área bajo la curva de un modelo basado en resonancia magnética y PSA se incrementa desde 0,69 hasta 0,75 con la inclusión de PHI.

Test S3M

El test S3M (denominado también Estocolmo 3 y STHLM3) ha sido desarrollado en el Instituto Karolinska con el objetivo de detectar CaP clínicamente significativo. El test incluye la medida de cinco proteínas plasmáticas mediante un inmunoensayo multiplex (PSA total, PSA libre, hK2, citocina inhibidora de macrófagos de tipo 1 y β -microseminoproteína) junto a un panel de 254 polimorfismos de nucleótidos simples. Los datos de estos biomarcadores se analizan junto con datos demográficos y clínicos del paciente (edad, historia familiar y biopsias prostáticas previas) para ofrecer un riesgo de padecer un CaP clínicamente significativo y, por tanto, indicar la realización de una biopsia.

Un amplio estudio prospectivo (58) que ha incluido a 59 159 hombres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años ha mostrado que el área bajo la curva obtenida para S3M en la detección de CaP de alto grado supera ampliamente la observada para PSA (0,75 frente a 0,58). Igualmente, el estudio resalta que el algoritmo S3M permite reducir en un 34 % las biopsias que serían necesarias en función de la concentración de PSA medida en estos pacientes.

Más recientemente se han publicado los datos de un estudio realizado en un área de Atención Primaria en Noruega con la participación de 4784 individuos en el que se valoran los resultados de la sustitución de la medida de PSA por S3M. El estudio indica que SM3 permite aumentar el porcentaje de pacientes diagnosticados con un CaP clínicamente significativo desde el 42 % hasta el 65 % (59). Además, según este estudio, el empleo de S3M en sustitución de PSA disminuye el porcentaje de tumores clínicamente no significativos que se diagnostican desde el 58 % hasta el 35 %.

Por otro lado, se ha observado que el algoritmo S3M y la resonancia magnética multiparamétrica son pruebas complementarias que permiten reducir el número de biopsias sin disminuir la sensibilidad en la detección de tumores con un grado de Gleason 7 o superior (categoría ISUP 2 o superior) (60).

CONCLUSIONES

Los falsos positivos de PSA, de los que derivan un gran número de biopsias negativas, junto al sobrediagnóstico y el sobret ratamiento del CaP que resultan de la implantación del cribado del CaP con PSA, han sido los dos grandes desafíos que han planteado las distintas estrategias de detección precoz del CaP que se han ensayado en los úl-

timos años. Actualmente, encontramos un escenario bastante distinto al de hace unos años. Por un lado, la vigilancia activa permite soslayar los problemas derivados del sobret ratamiento; por otro, la resonancia magnética multiparamétrica ha supuesto una mejora sustancial en la detección del CaP.

Asimismo, se han planteado nuevas estrategias de cribado basadas en PSA que pretenden superar la disyuntiva entre cribar a todos los hombres o no cribar a nadie a través de un cribado inteligente que optimice el balance entre beneficios y perjuicios. La opción de la EAU consistente en ofrecer un cribado personalizado en función de un PSA basal va en esta dirección.

En los últimos años, finalmente, se han descrito nuevos biomarcadores que, según los resultados publicados hasta el momento, no solo ofrecen un ahorro en el número de biopsias realizadas, manteniendo la tasa de diagnósticos, sino que además se dirigen específicamente a detectar el CaP clínicamente significativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
2. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970;104:1329-39.
3. Crawford D, Waxman S. The history of Prostate Specific Antigen. En: Brawer MK, editor. *Prostate Specific Antigen*. New York-Basel: Marcel Dekker, 2001. p 1-8.
4. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):1004-8.
5. Filella X, Molina R, Alcover J, Carretero P, Ballesta AM. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *Int J Cancer* 1996;68:424-7. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19961115)68:4<424::AID-IJC4>3.0.CO;2-2
6. Wu ZH, Tang Y, Niu X, Pu FF, Xiao XY, Kong W. Prostatic-specific antigen (PSA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a meta-analysis. *Ovarian Res* 2019;12(1):94. DOI: 10.1186/s13048-019-0569-2
7. Stephan C, Klaas M, Müller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59-64. DOI: 10.1373/clinchem.2005.059170
8. Fojl L, Filella X, Alcover J, JM, Escudero JM, Molina R. Variability of assay methods for total and free PSA after WHO standardization. *Tumour Biol* 2014;35:1867-73. DOI: 10.1007/s13277-013-1249-2
9. Boegemann M, Arsov C, Hadaschik B, Herkommer K, Imkamp F, Nofer JR, et al. Discordant prostate specific antigen test results despite WHO assay standardization. *Int J Biol Markers* 2018;33:275-82. DOI: 10.1177/1724600818754750
10. Filella X, Albaladejo MD, Allué JA, Castaño MA, Morell-García D, Ruiz MÀ, et al. Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(1):1474-87. DOI: 10.1515/cclm-2018-1252.
11. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20. DOI: 10.1001/jama.1992.03480160073037

12. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:462-9. DOI: 10.1093/jnci/djr028
13. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute GG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
14. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37393-7
15. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25. DOI: 10.1093/clinchem/37.9.1618
16. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between Prostate-specific antigen and alfa-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;51:222-6.
17. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology* 2006;67:762-8. DOI: 10.1016/j.urology.2005.10.052
18. Braver MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, Yeung KK, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-8. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00241-6
19. Filella X, Alcover J, Molina R, Ballesta AM. Antígeno prostático específico y sus formas moleculares. En: Resel Estévez, Moreno Sierra J, editores. *Tratado de Oncología Urológica*. Tomo II. Madrid: Grupo Saned; 2003. p. 729-35.
20. Filella X, Truan D, Alcover J, Gutiérrez R, Molina R, Coca F, et al. Complexed prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer. *Anticancer Res* 2004;24:4181-5.
21. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1164-72. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.6.1164
22. Mottet N, Cornford PC, Van den Bergh, RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU-EANM-ESTRO- ESUR- SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2023 [consultado el 12-01-2024]. Disponible en: https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf
23. National Cancer Comprehensive Network. NCCN Prostate Cancer Guidelines Version 4-2023 [consultado el 12-01-2024]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
24. Cooperberg MR, Meeks W, Fang R, Gaylis FD, Catalona WJ, Makarov DV. Time Trends and Variation in the Use of Active Surveillance for Management of Low-risk Prostate Cancer in the US. *JAMA Netw Open* 2023;6:e231439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1439
25. Filella X. Utilidad del PSA en el cribado del cáncer de próstata en la perspectiva de la medicina personalizada. *Revista de Medicina de Laboratorio* 2022;3:63-73. DOI: 10.20960/revmedlab.00129
26. Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-71. DOI: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00375
27. Moyer VA. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459
28. Livingston CJ, Freeman RJ, Mohammad A, Costales VC, Titus TM, Harvey BJ, et al. Choosing Wisely® in preventive medicine: the American College of Preventive Medicine's Top 5 List of Recommendations. *Am J Prev Med* 2016;51:141-9. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.03.009
29. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Estado de la evidencia y recomendaciones sobre actividades de cribado en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social, 2019 [consultado el 14-01-2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/ActividadesDeCribadoSNS2019.pdf>
30. Brenes Bermúdez FJ, Alcántara Montero A. ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata? *Semergen* 2017;43:100-8. DOI:10.1016/j.semurg.2016.01.014
31. Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina del Laboratorio. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Cámara Hernández V, González Pereira N (coordinadoras) Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina del Laboratorio; 2021 [consultado el 20-01-2023]. Disponible en: https://www.aebm.org/images/activos/publicaciones/2021/Decisiones-inteligentes-desde-el-laboratorio-2-ed-2021_compressed.pdf
32. Grubb RL, Pinsky P, Prorok PC, Andriole GL. Screening for cancer: lessons learned from the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68:545-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.026
33. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.009
34. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1113135
35. Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer: for World Journal of Urology Symposium on active surveillance in prostate and renal cancer. *World J Urol* 2022;40:1-8. DOI: 10.1007/s00345-020-03523-2
36. Gulati R, Tsodikov A, Etzioni R, Hunter-Merrill RA, Gore JL, Mariotto AB, et al. Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening. *Cancer* 2014;120:3519-26. DOI: 10.1002/cncr.28932
37. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL 3rd, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force 'D' recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol* 2017;27:205-9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000383
38. Bandini M, Mazzone E, Preisser F, Nazzari S, Zaffuto E, Marchioni M, et al. Increase in the Annual Rate of Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Contemporary Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *Eur Urol Oncol* 2018;1:314-20. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.013
39. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319:1901-13. DOI: 10.1001/jama.2018.3710
40. Stenman UH. Does PSA cause prostate cancer or prevent its growth. 5th Annual International Symposium on Kallikreins and Kallikrein-Related Peptidases, Toronto, 2013. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(7):eA21-eA48. DOI: 10.1515/cclm-2014-0340
41. Stenman UH, Leinonen J, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with α 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594-98. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90405-7
42. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.039
43. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521. DOI: 10.1136/bmj.c4521
44. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, Hugosson J, Kattan MW, Holmberg E, et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level with Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1919284. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19284

45. Policy Paper on PSA screening for Prostate Cancer. Has the time come to reconsider structured population-based PSA screening for prostate cancer? [consultado el 24-01-2023]. Disponible en: https://www.europa-uomo.org/wp-content/uploads/2020/03/71706_EAU_policy-briefing_PSA.pdf
46. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019;76:142-50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.033
47. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. Early Detection of Prostate Cancer in 2020 and Beyond: Facts and Recommendations for the European Union and the European Commission. *Eur Urol* 2021;79:327-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.010
48. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, Sørnksen J, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol* 2021;80:703-11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.07.024
49. ANNEX to the Proposal for a Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: a new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC [consultado el 27-01-2023]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/publications/annex-proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new_en
50. Filella X, Foj L. Emerging biomarkers in the detection and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:963-73. DOI: 10.1515/cclm-2014-0988
51. Parekh DJ, Punnen S, Sjöberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A Multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:464-70. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.021
52. Stattin P, Vickers AJ, Sjöberg DD, et al. Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study. *Eur Urol* 2015;68:207-13. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.009
53. de Almeida S R Jr, Thomas J, Mason MM, Becerra MF, Merhe A, Reis IM, et al. S. Optimum threshold of the 4Kscore for biopsy in men with negative or indeterminate multiparametric magnetic resonance imaging. *BJUJ Compass* 2023;4:591-6. DOI: 10.1002/bco.2.235
54. Filella X, Foj L, Wijngaard R, Luque P. Value of PHI and PHID in the detection of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2022;531:277-82. DOI: 10.1016/j.cca.2022.04.992
55. Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, Friedersdorff F, Miller K, Jung K, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy - analysis in 437 patients. *Oncotarget* 2017;8:79279-88. DOI: 10.18632/oncotarget.17476
56. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A, Collica S, Srivastava A, Ghabili K, et al. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 2018;121:619-26. DOI: 10.1111/bju.14098
57. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, Stearn S, Warren A, Barrett T, et al. The Prostate Health Index adds predictive value to multiparametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep* 2016;6:35364. DOI: 10.1038/srep35364
58. Ström P, Nordström T, Aly M, Egevad L, Grönberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *Eur Urol* 2018;74:204-10. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.12.028
59. Viste E, Vinje CA, Lid TG, Skeie S, Evjen-Olsen Ø, Nordström T, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. *Scand J Prim Health Care* 2020;38:315-22. DOI: 10.1080/02813432.2020.1802139
60. Grönberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jäderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol* 2018;74:722-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.022