



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia inicial del uso de SelectMDx[®] en el diagnóstico de cáncer de próstata en un entorno de práctica clínica habitual «real-world evidence»

L.M. Quintana^a, E. Fernández Pascual^{a,b}, E. Linares Espinós^{a,b,*}, C. Martínez-Ballesteros^{b,c}, C. Martín-Vivas^b, D. Rengifo Abbad^{b,c}, N. d'Anna Caruso^b, A. Allona^d y J.I. Martínez-Salamanca^{b,c}

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Instituto Lyx Urología. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

^c Servicio de Urología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Servicio de Urología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

Recibido el 15 de septiembre de 2019; aceptado el 22 de marzo de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Diagnóstico;
Marcador

Resumen

Introducción: El uso de biomarcadores en la detección del cáncer de próstata (CP) puede disminuir el sobrediagnóstico y sobretratamiento de CP no significativos. Analizamos la utilidad y aplicabilidad del marcador SelectMDx[®] en un entorno de práctica clínica habitual.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 48 pacientes evaluados mediante el test SelectMDx[®] entre julio de 2017 y abril de 2019. Los pacientes se estratificaron en dos grupos según el riesgo estimado por el test de CP clínicamente significativo (CP-CS): < 2% o «muy bajo riesgo», y > 2%. Los resultados se expresaron en función de los antecedentes de biopsia prostática (BP) y resonancia magnética multiparamétrica (RMmp).

Resultados: En pacientes con BP negativa y RMmp normal/dudosa el riesgo fue < 2% en 7/9 casos. En pacientes sin BP y RMmp normal/dudosa el riesgo fue < 2% en 12/18 casos, y 2/6 casos con un riesgo > 2% presentaron un CP-CS. De los 14 pacientes sin BP ni RMmp previas, 9 presentaron un riesgo < 2%, con 2 casos diagnosticados de CP en los 5 pacientes con riesgo > 2%. En el resto de subgrupos el número de pacientes es pequeño como para poder extraer conclusiones. En todos los casos con tacto rectal patológico el test demostraba un riesgo de padecer CP > 2%.

Conclusión: SelectMDx[®] es un test prometedor para detectar pacientes con un riesgo muy bajo de CP-CS, especialmente en pacientes con sospecha de CP con o sin BP negativas, en los que la RMmp muestre un resultado normal/dudoso. La presencia de un tacto rectal patológico puede condicionar el resultado del test.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEU.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elinares@lyxurologia.com (E. Linares Espinós).

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.03.005>

0210-4806/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEU.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Diagnosis;
Biomarker

Initial experience with SelectMDx® in the diagnosis of prostate cancer in a real-world evidence clinical practice setting

Abstract

Introduction: The use of biomarkers in the detection of prostate cancer (PC) can decrease over-diagnosis and overtreatment of non-significant PC. We analyze the usefulness and applicability of the SelectMDx® marker in a routine clinical practice setting.

Material and methods: Retrospective study of 48 patients evaluated by the SelectMDx® test between July 2017 and April 2019. Patients were stratified into two groups according to the risk estimated by the clinically significant CP test (CS-PC): <2% or 'very low risk', and >2%. Results were expressed based on previous prostate biopsy (PB) and multi-parametric magnetic resonance imaging (mpMRI) outcomes.

Results: Patients with negative PB and normal/doubtful mpMRI had <2% risk in 7/9 cases. Patients without PB and normal/doubtful mpMRI had <2% risk in 12/18 cases, and 2/6 cases with a >2% risk presented CS-PC. Of the 14 patients with no previous PB or mpMRI, 9 had <2% risk, and 2 cases were diagnosed with PC from the group of patients (5) with risk >2%. The number of patients in the remaining subgroups is too small to draw any conclusions. In all cases with pathological digital rectal examination, the test showed a >2% PC risk.

Conclusion: SelectMDx® is a promising test for detecting patients with a very low risk of CS-PC, especially in patients with suspected PC, with or without negative PB, with normal/doubtful mpMRI. The presence of a pathological digital rectal examination may condition the result of the test.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEU.

Introducción

Q5 El diagnóstico de cáncer de próstata (CP) ha presentado en los últimos años una constante evolución apoyada por la incorporación de la imagen de la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) y frenada por la alerta del sobrediagnóstico que arrojaron los estudios ERSPC y PLCO^{1,2}. Con la introducción del antígeno específico prostático (PSA) como parámetro diagnóstico en la década de los ochenta, la incidencia de CP aumentó de manera exponencial, y a día de hoy es el tumor más frecuente en el varón³. A pesar de un aumento en la incidencia justificado por el uso de dicho marcador tisular, su sensibilidad como prueba de cribado independiente es limitada y controvertida. Junto con el PSA, el tacto rectal y la biopsia prostática (BP) transrectal son los pilares diagnósticos del CP.

Si nos basamos en el PSA de manera aislada, la BP está indicada a partir de valores por encima de 4 ng/ml⁴. Cuando el PSA se encuentra en un rango entre 4 y 10 ng/ml, la tasa de biopsias transrectales negativas alcanza el 65-70% de los casos⁵ y a su vez el 10-35% de las segundas biopsias también serán negativas⁶. Esto hace que en numerosas ocasiones se realicen BP innecesarias a los pacientes, un procedimiento que no está exento de complicaciones⁷.

Otra de las limitaciones del PSA es que su valor no se relaciona con el riesgo de ser diagnosticado de CP o la agresividad tumoral. Cerca del 70% de los pacientes diagnosticados de CP basándose en la elevación de PSA presentan un grado de Gleason ≤ 6 en la biopsia¹. Por todo esto, es importante desarrollar nuevas herramientas que nos permitan diagnosticar con mayor precisión los tumores clínicamente significativos (CP-CS), además de evitar BP innecesarias que

conllevan un sobrediagnóstico y sobretratamiento de CP no significativos⁸.

Los primeros test desarrollados con esta intención, como el PCA3⁹ o el PHI-score¹⁰, se basaban únicamente en el estudio de biomarcadores para calcular el riesgo global de detectar un CP en una biopsia. Con el tiempo se han desarrollado nuevos test como SelectMDx¹¹ o 4K-score¹² que combinan el estudio de biomarcadores junto con características clínicas del paciente para ofrecer un resultado más preciso e individualizado del riesgo de padecer, no solo un CP de manera global, sino que además este sea significativo. SelectMDx® es un test de detección molecular de CP en orina. Se basa en el análisis de 2 genes (HOXC6 y DLX1) que se encuentran frecuentemente sobreexpresados en casos de CP con Gleason ≥ 7¹³. El análisis combinado de estos genes junto con una serie de parámetros clínicos (PSA, tacto rectal, volumen prostático, BP previa negativa y antecedentes familiares de primer grado de CP) permite calcular la probabilidad de riesgo de padecer un CP-CS, incluso en pacientes con PSA < 10 ng/ml¹⁴. El test ha sido validado en un estudio prospectivo multicéntrico¹¹ para la detección de CP Gleason ≥ 7 empleando BP transrectal ecodirigida. Su importancia reside en su alto valor predictivo negativo, que es del 98% para valores de sensibilidad y especificidad del 96% y 53%, respectivamente. La aplicación de este test previo a la primera biopsia o previa indicación de segundas biopsias añade información individualizada del riesgo de detección de un CP-CS.

Con una experiencia inicial en un centro especializado en el manejo integral del CP, analizamos la utilidad y aplicabilidad del marcador SelectMDx® en el diagnóstico del CP-CS, en un entorno de práctica clínica habitual «real-world evidence» (RWE).

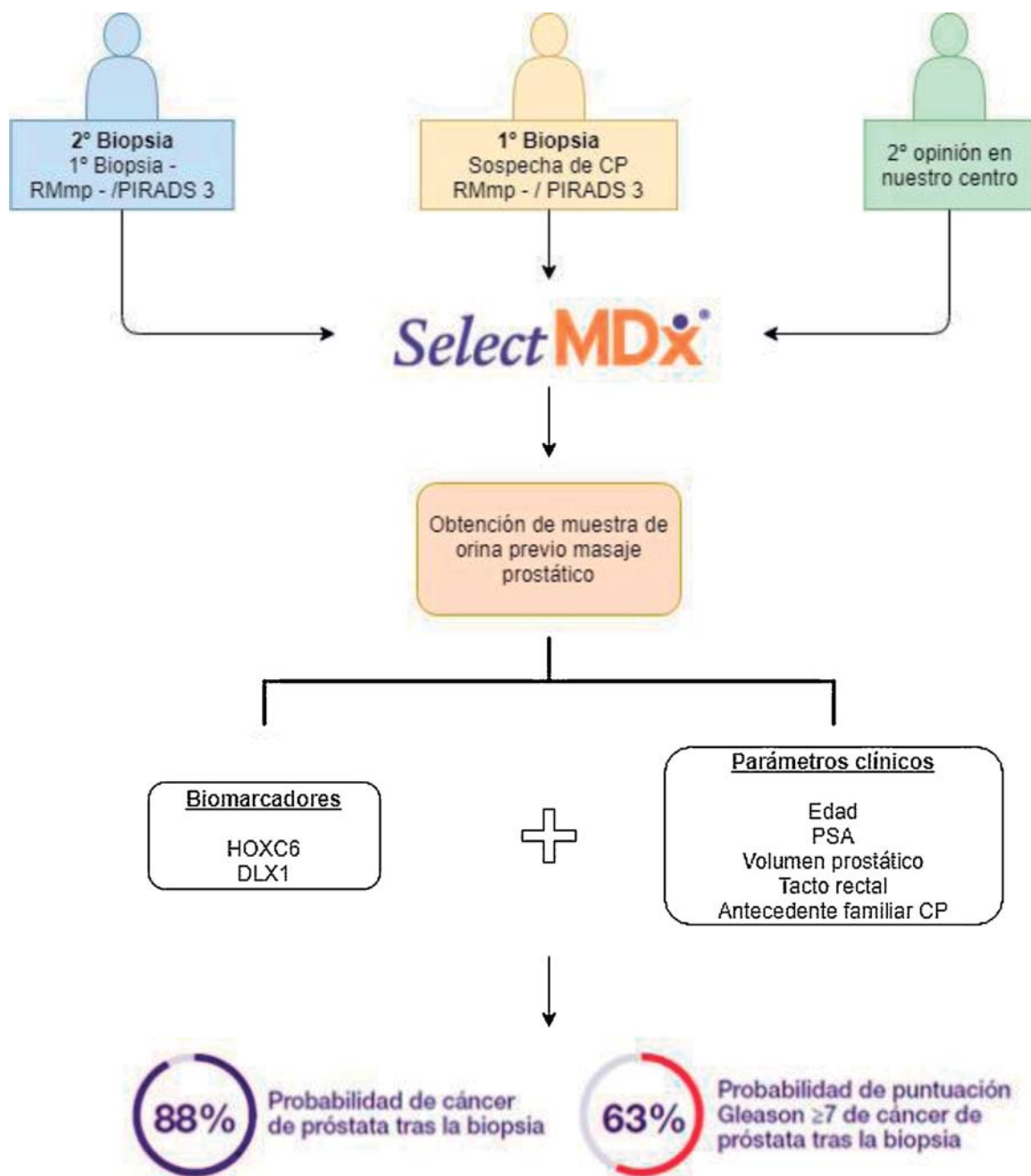


Figura 1 A los pacientes seleccionados para la realización de la prueba se les practica un masaje prostático previo a la obtención de la muestra de orina. La combinación de biomarcadores y datos clínicos descritos predice la probabilidad de cáncer de próstata y de cáncer de próstata clínicamente significativo.

CP: cáncer de próstata; PSA: antígeno específico prostático; RMmp: resonancia magnética multiparamétrica.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de los casos a los que se les realizó el test SelectMDx® entre julio de 2017 y abril de 2019. Los pacientes a los que se ofreció la realización del test fueron: 1) pacientes con primera biopsia negativa y RMmp negativa o dudosa (lesiones PIRADS 3) con vistas a optimizar una segunda biopsia; 2) valoración de primera biopsia en pacientes con sospecha de CP y RMmp negativa o dudosa; 3) pacientes que demandan el test buscando una

segunda opinión en nuestro centro. Se definió la sospecha de CP por elevación de PSA > 4 ng/ml, tacto rectal patológico y/o presencia de lesiones PIRADS 4-5 en la RMmp. Se recogieron los parámetros clínicos: edad, antecedente familiar de CP, tacto rectal, BP previa (transrectal sistemática, transrectal cognitiva o fusión transperineal) y RMmp previas a la prueba. Otros parámetros recogidos fueron: PSA, densidad de PSA y volumen prostático. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con antecedente de CP y los que se encontraban en tratamiento con un inhibidor de la 5-alfa

Tabla 1 Características basales de los pacientes de la muestra

Edad	62 (58-70)
Historia familiar CP	17% (8/48)
PSA, ng/ml	6,5 (5-15,5)
Volumen prostático, cm ³	60 (45-78)
Densidad de PSA	0,11 (0,08-0,16)
Tacto rectal patológico	25% (12/48)
Biopsia previa negativa	29% (14/48)
RMmp previa	65% (31/48)
PIRADS 4	5/31
PIRADS ≤ 3	26/31

Los datos de edad, PSA, volumen prostático y densidad de PSA se expresan en medianas (rango intercuartílico). CP: cáncer de próstata; PSA: antígeno específico prostático; RMmp: resonancia magnética multiparamétrica.

reductasa. Para la obtención de la muestra se realizó un masaje prostático previo a la recogida de orina. La muestra fue remitida al laboratorio central con la información complementaria solicitada (fig. 1) y la combinación de biomarcadores y parámetros clínicos calculó la probabilidad de presentar un CP y un CP-CS.

Estratificamos a nuestros pacientes en dos grupos según el resultado obtenido: pacientes con un riesgo muy bajo de CP-CS (<2% acorde a los resultados ofrecidos por el test) y pacientes con un riesgo mayor de CP-CS (>2%). Comparamos los datos obtenidos por el test SelectMDx[®] con los datos de la calculadora de la ERSPC para determinar el riesgo de CP-CS, para valorar la concordancia de ambas pruebas. Finalmente recogimos las pruebas complementarias y tratamientos posteriores recibidos en función del grupo previamente descrito.

Resultados

Se realizó la prueba SelectMDx[®] a un total de 51 pacientes, de los cuales se excluyeron 3 casos para el análisis al estar en tratamiento con un inhibidor de la 5-alfa reductasa. Las

características basales de los pacientes se describen en la tabla 1. De los 14 pacientes (29%) que tenían al menos una BP previa negativa, la técnica para la realización de la misma había sido transrectal sistemática (6 pacientes), transrectal cognitiva (2 pacientes) y biopsia fusión transperineal (6 pacientes). Para la revisión de los resultados dividiremos a los pacientes en grupos en función de los antecedentes de BP y RMmp (tabla 2).

Pacientes con biopsia previa negativa y RMmp negativa o dudosa (grupo a)

Catorce pacientes (29%) presentaban al menos una BP previa negativa, de los cuales 12 tenían una RMmp y en 9 de ellos esta era normal o presentaba lesiones PIRADS ≤ 3. Es decir, un total de 9 pacientes pertenecen a este grupo (los otros pacientes con biopsia previa negativa se analizan en los apartados correspondientes a los grupos b y c). En este grupo de pacientes la prueba mostró un muy bajo riesgo de CP-CS en 7/9 casos, teniendo los 2 casos de mayor riesgo un tacto rectal patológico. En uno de estos 2 pacientes se realizó una biopsia fusión transperineal que mostró un resultado de proliferación microacinar atípica.

Pacientes con biopsia previa negativa y RMmp sospechosa (grupo b)

De los 3 pacientes que presentaron una lesión PIRADS 4 en la RMmp, uno de ellos mostró un muy bajo riesgo de CP y los otros 2 una probabilidad del 58% y 68% de CP y un 30% y 39% de Gleason ≥ 7, respectivamente. Al paciente con bajo riesgo se le repitió la RMmp en la que se reestadió la lesión a PIRADS 2. A uno de los pacientes con riesgo mayor de CP se le realizó una segunda biopsia en nuestro centro, siendo diagnosticado de un CP Gleason 3+4 y tratado mediante radioterapia y bloqueo androgénico.

Tabla 2 Resultados estratificados según proceso diagnóstico y porcentaje de riesgo

Escenario clínico	SelectMDx [®] riesgo ≤ 2% / >2% (total)	Indicación biopsia calculadora ERSPC No / Sí (total)	Concordancia de datos (%)
Biopsia negativa - RMmp PIRADS ≤ 3	7 / 2 (9)	5 / 3 (8)	7 / 8 (87,5%)
Biopsia negativa - RMmp PIRADS ≥ 4	1 / 2 (3)	0 / 2 (2)	1 / 2 (50%)
Biopsia negativa - No RMmp	1 / 1 (2)	1 / 1 (2)	2 / 2 (100%)
Sin biopsia - RMmp PIRADS ≤ 3	12 / 6 (18)	14 / 1 (15)	11 / 15 (73%)
Sin biopsia - RMmp PIRADS ≥ 4	1 / 1 (2)	1 / 1 (2)	2 / 2 (100%)
Sin biopsia - Sin RMmp	9 / 5 (14)	3 / 3 (6)	6 / 6 (100%)
Tacto rectal patológico	0 / 12 (12)	2 / 8 (10)	8 / 10 (80%)
Total	48	38	31 / 38 (82%)

RMmp: resonancia magnética multiparamétrica.

Cómo citar este artículo: Quintana LM, et al. Experiencia inicial del uso de SelectMDx[®] en el diagnóstico de cáncer de próstata en un entorno de práctica clínica habitual «real-world evidence». Actas Urol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.03.005>

Pacientes con biopsia previa negativa sin RMmp (grupo c)

En uno de estos 2 pacientes el resultado del test fue «muy bajo riesgo de CP» y en el otro fue del 35% para CP y del 11% para CP-CS. En este paciente el tacto rectal era patológico.

Pacientes sin biopsia previa con RMmp negativa o dudosa (grupo d)

Este grupo consta de 18 pacientes, de los cuales 12 presentaron un resultado en el test de «muy bajo riesgo de CP» y en los otros 6 casos la probabilidad de CP osciló entre el 35 y 44%, y la probabilidad de CP-CS entre el 11 y 18%. A 2 de los pacientes con riesgo > 2% se les realizó una biopsia en nuestro centro, en las que se detectó un CP Gleason 3 + 3 y Gleason 3 + 4, que se trataron mediante terapia focal (electroporación irreversible) y prostatectomía radical, respectivamente.

Pacientes sin biopsia previa con RMmp sospechosa (grupo e)

Solo 2 pacientes presentaron lesiones PIRADS 4, con un resultado de «muy bajo riesgo de CP» en uno de los 2 casos. Cabe destacar que el caso con un riesgo mayor presentaba un tacto rectal positivo.

Pacientes sin biopsia ni RMmp previas (grupo f)

De los 14 pacientes de este grupo, 9 pacientes presentaron un resultado de «muy bajo riesgo de CP» y los otros 5 restantes una probabilidad del 43-92% de CP y del 17-68% de CP-CS. A 2 de estos pacientes se les practicó una RMmp posterior al test que mostraron lesiones PIRADS 2 y PIRADS 4 que tras la biopsia mostraron un CP Gleason 3 + 3 y Gleason 3 + 4, respectivamente. Este último fue tratado mediante prostatectomía radical.

Pacientes con tacto rectal positivo (grupo g)

Cabe destacar que independientemente del resto de parámetros clínico-radiológicos y del antecedente de biopsia previa, los 12 pacientes que presentaban un tacto rectal patológico mostraron un riesgo de CP-CS > 2% en el test, con valores del 35-92% para CP y 11-68% para CP-CS.

La comparativa del test con el riesgo de CP determinado por la calculadora ERSPC se muestra en la tabla 2. En aquellos pacientes que presentaron un muy bajo riesgo de presentar un CP-CS en el test, solo en un caso se realizó una RMmp tras la prueba que resultó ser negativa. En el resto de pacientes se hizo un seguimiento con PSA, sin necesidad de BP posterior. La mediana de seguimiento de esta cohorte de pacientes tras la realización del test es de 15,1 meses. Hasta la fecha no tenemos sospecha ni constancia de la aparición de CP-CS en ninguno de estos pacientes.

Discusión

El desarrollo de nuevos test moleculares, junto con la implementación de la RMmp, suponen un cambio en el enfoque diagnóstico de pacientes con sospecha de CP. Hasta la aparición de estas pruebas, la decisión de realizar una BP se fundamentaba en los valores de PSA y sus cálculos derivados (ratio PSA libre/PSA total, densidad de PSA, tiempo de duplicación del PSA) y el tacto rectal. El primer biomarcador disponible para el diagnóstico de CP fue el Progenza PCA3⁹, seguido del «Prostate Health Index score» (PHI-score)¹⁰. Estos primeros test moleculares se basan principalmente en el biomarcador analizado y predicen de manera global la probabilidad de detectar un CP. Posteriormente han aparecido en el mercado nuevos test moleculares como el 4K score¹², Select-MDx^{®11} o MiPS¹⁵, que tienen dos ventajas principales sobre sus predecesores: 1) la combinación de parámetros clínicos junto con el estudio del biomarcador para dar un resultado más preciso; 2) no solo predicen la probabilidad general de detectar un CP en la biopsia, también predicen si este tumor es CP-CS. Integrar estas pruebas en la práctica clínica habitual nos permite ampliar las posibilidades de determinar qué pacientes se van a beneficiar realmente de una BP. Esto es algo fundamental para evitar biopsias innecesarias.

SelectMDx[®] es un test mínimamente invasivo, que ha demostrado ser capaz de detectar fiablemente aquellos pacientes con un muy bajo riesgo de CP-CS. El test presenta un valor predictivo negativo del 98%, con una probabilidad de no detectar un CP-CS únicamente del 2%, y consiguiendo una tasa de biopsias evitables del 53%¹¹. Estos datos son comparativamente mejores que el resto de biomarcadores disponibles en el mercado (tabla 3).

Con el objetivo claro de no estudiar la sensibilidad del test, sino su utilidad y aplicabilidad en la práctica clínica real, y dada la heterogeneidad del uso del test, la extrapolación de resultados en una muestra reducida como la nuestra es limitada. Sin embargo, consideramos que son interesantes las siguientes observaciones en los grupos con mayor número de pacientes:

- En el grupo a), el test ha mostrado un muy bajo riesgo en 7 casos, evitando las correspondientes biopsias. Solo en 2 casos el test mostró un resultado mayor y la biopsia de uno de ellos mostró una proliferación microacinar atípica. A pesar del limitado tiempo de seguimiento, creemos que el test es fiable en este perfil de paciente.
- El grupo d) fue el mayor de la muestra (18 pacientes), con 12 pacientes con un riesgo muy bajo de CP. De los 6 pacientes con un riesgo mayor, en 2 de ellos se detectó un CP, uno de los cuales era CP-CS. A pesar de que la muestra no es elevada, sí que creemos que en este escenario clínico el test puede aportar una información útil en el manejo de estos pacientes.
- De los 14 pacientes del grupo f), la prueba mostró un resultado de riesgo > 2% en 5 pacientes, de los cuales 2 fueron diagnosticados de un CP. A pesar de que esta indicación no esté recogida en las guías, es interesante destacar que en estos pacientes la prueba también puede ser útil, por ejemplo en entornos en los que no se disponga de RMmp.

Tabla 3 Características de los test moleculares disponibles en el mercado

Test	Biomarcador	Muestra	Precisión diagnóstica
Progenza PCA3 ^{9,16-18}	ARNm de PCA3 y PSA	Orina	VPN: 88-90%; AUC: 0,66-0,69 Riesgo de no diagnosticar CPCS: 10-12% Evita 44% biopsias
PHI score ^{10,19,20}	PSAt, PSAL, p2PSA	Sangre	VPN: 67-92%; AUC: 0,7-0,77 Riesgo de no diagnosticar CPCS: 8-33% Evita 36% biopsias
4K score ¹²	PSAt, PSAL, PSA intacto, hK2	Sangre	VPN: 95%; AUC: 0,82 Riesgo de no diagnosticar CPCS: 5% Evita 36% biopsias
MiPS ¹⁵	PSAt, ARNm de PCA3 y TMPRSS2-ERG	Orina	AUC: 77% No datos disponibles sobre el resto de variables
SelectMDx ¹¹	ARNm de HOXC6 y DLX1	Orina	VPN: 98%; AUC: 0,86 Riesgo de no diagnosticar CPCS: 2% Evita 53% biopsias
ConfirmMDx ²¹	Metilación de genes GSTP1, APC y RASSF	Biopsia prostática	VPN: 96%; AUC: 0,74 Riesgo de no diagnosticar CPCS: 4%
ExoDx ²²	ARNm de PCA3, ERG y SPDEF	Orina	VPN: 91%; AUC: 0,73 Riesgo de no diagnosticar CPCS: 9% Evita 27% biopsias

AUC: área bajo la curva; CPCS: cáncer de próstata clínicamente significativo; PSAL: PSA libre; PSAt: PSA total; VPN: valor predictivo negativo.

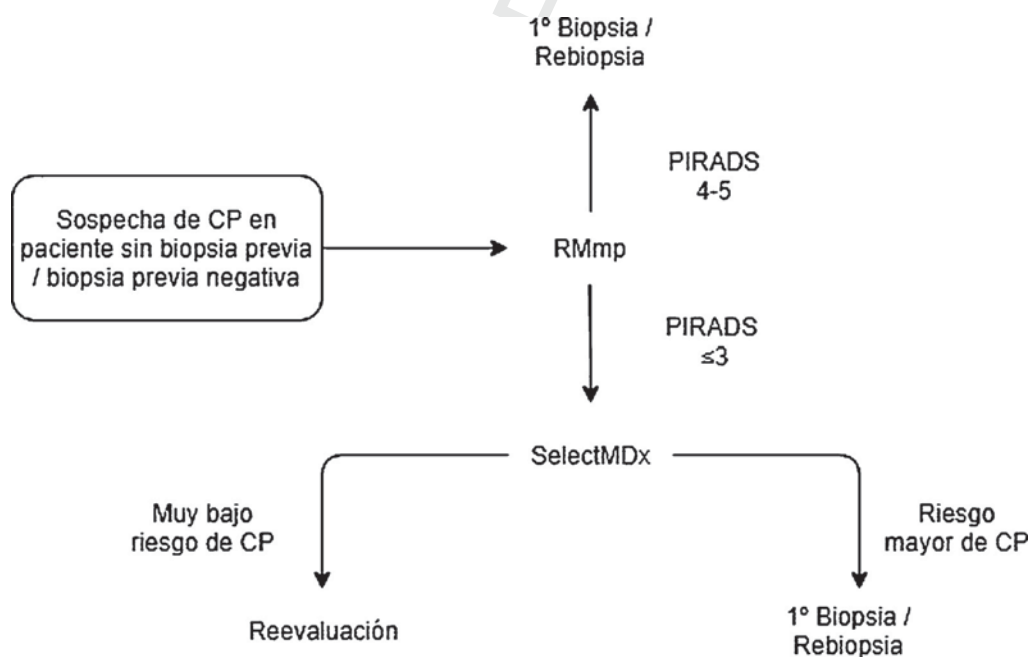


Figura 2 Algoritmo de uso propuesto para la integración de SelectMDx® en la práctica clínica habitual. CP: cáncer de próstata; PSA: antígeno específico prostático; RMmp: resonancia magnética multiparamétrica.

- En el resto de grupos (b, c y e), el número de pacientes es pequeño como para poder extraer conclusiones.
- Nos parece muy relevante destacar que en los 12 pacientes que presentaron un tacto rectal patológico, el test demostraba un riesgo de padecer CP >2% en todos ellos. Los datos con respecto al impacto que tiene el tacto rectal en el test son escasos. Trooskens et al.²³ realizaron un estudio en el que calculaban la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo cuando faltaban uno o más de

los parámetros clínicos recogidos en el test, incluyendo el tacto rectal. Concluyen que a pesar de sustraer una o más variables, la sensibilidad y valor predictivo negativo del test no disminuyen, pero sí disminuye su especificidad.

La RMmp es una prueba de imagen con una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo para la detección del CP^{24,25}. Sin embargo, a pesar de que el uso de esta prueba está cada vez más extendido, la variabilidad

interobservador sigue siendo elevada y alrededor de un 15% de CP-CS no son detectados mediante esta prueba. El uso de test moleculares junto con la RMmp aporta un valor diagnóstico adicional interesante en el manejo de estos pacientes y puede detectar casos de CP-CS que no se detecten mediante la prueba de imagen. Estudios como el de Hendriks et al.²⁶ muestran la correlación existente entre el resultado de la RMmp y el de SelectMDx®, de tal forma que en pacientes con lesiones PIRADS 4-5, el resultado de SelectMDx® fue significativamente mayor. Además, en este estudio se muestra como la sensibilidad y especificidad de la combinación de SelectMDx® y RMmp es mayor que la combinación de la prueba de imagen con PSA o PCA3.

Este estudio presenta una serie de limitaciones a tener en cuenta: 1) tiempo de seguimiento corto para certificar que los pacientes con un resultado negativo efectivamente no son diagnosticados después de un CP; 2) pérdida de seguimiento de algunos pacientes; 3) el coste de la prueba puede generar un sesgo de selección. SelectMDx® es una prueba que actualmente no está financiada, lo que supone un coste directo para el paciente. No obstante, ya se han publicado trabajos que demuestran el coste-efectividad del test en varios países europeos, entre ellos España, con una ganancia de años de vida ajustados a calidad (QALY) por paciente de 0,020 y un ahorro de 247 € por paciente²⁷.

Otro factor limitante del estudio es el hecho de no disponer de una comprobación radiológica y/o histológica que corrobore al test en la mayoría de casos; no obstante, esos estudios ya han sido realizados con anterioridad^{11,28} y no era el objeto de nuestro trabajo.

Este estudio supone el primer trabajo sobre el uso de SelectMDx® integrado en la práctica clínica habitual de un centro de nuestro medio, con un número suficiente de pacientes como para extraer unas primeras conclusiones. Basándonos en nuestros resultados, creemos que los dos escenarios principales en los que está contemplado el uso de SelectMDx® serían aquellos pacientes con sospecha de CP, sin biopsia o con antecedente de BP negativa, en los que la RMmp es normal o dudosa (PIRADS ≤ 3) (fig. 2).

Conclusión

SelectMDx® es un test prometedor para detectar pacientes con un riesgo muy bajo de CP-CS. Su uso en la práctica clínica habitual supone una herramienta de gran utilidad, especialmente en pacientes con sospecha de CP con o sin biopsias previas negativas, en los que la RMmp muestre un resultado normal o dudoso. La presencia de un tacto rectal patológico puede condicionar el resultado del test, con una sobreestimación del riesgo de CP. Estos resultados deben ser corroborados por estudios sucesivos con una muestra mayor.

Conflicto de intereses

Q7 Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-30.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial [published erratum in *N Engl J Med.* 2009;360:1797]. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-9.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2019.* *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34.
4. Hudson MA, Bahnsen RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol.* 1989;142:1011-7.
5. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:374-83.
6. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. EAU, EANM, ESTRO, ESUR, SIOG. Guidelines on prostate cancer. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
7. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64:876-92.
8. 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.
9. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol.* 2008;54:1081-8.
10. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011;185:1650-5.
11. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol.* 2016;70:740-8.
12. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4K score accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68:464-70.
13. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, de Hong H, Melchers WJ, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21:3061-70.
14. Haese A, Trooskens G, Steyaert S, Hessels D, Brawer M, Vlaeminck-Guillem V, et al. Multicenter optimization and validation of a 2-Gene mRNA urine test for detection of clinically significant prostate cancer before initial prostate biopsy. *J Urol.* 2019;202:256-63.
15. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol.* 2016;70:45-53.
16. Gittelman MC, Hertzman B, Bailen J, Williams T, Koziol I, Henderson RJ, et al. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous

- 425 negative biopsies: a prospective multicenter clinical study. *J*
426 *Urol.* 2013;190:64-9.
- 427 17. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al.
428 Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of pros-
429 tate cancer? *J Clin Oncol.* 2014;32:4066-72.
- 430 18. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H,
431 et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate
432 biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo
433 arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol.* 2010;184:1947-52.
- 434 19. Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Pros-
435 tate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer:
436 a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.*
437 2013;51:729-39.
- 438 20. De la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW,
439 et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to
440 detect aggressive prostate cancer in biopsy naïve men. *J Urol.*
441 2015;194:65-72.
- 442 21. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ,
443 van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate can-
444 cer in DNA-methylation positive, histopathologically negative
445 biopsies. *Prostate.* 2016;76:1078-87.
- 446 22. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M,
447 Belzer S, et al. A novel urine exosome gene expression assay
448 to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA*
Oncol. 2016;2:882-9.
23. Trooskens G, et al. Robust performance of a Urinary Molecular **Q9** 449
Biomarker-Based Risk Score to detect high-grade prostate can- 450
cer using optimized cascading models. En: Global Congress on 451
Prostate Cancer; 2018 Jun 28-30; Frankfurt, Germany. 452
24. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, 453
Shanmugabavan Y, et al. Magnetic resonance imaging-targeted 454
biopsy versus systematic biopsy in the detection of pros- 455
tate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 456
2019;76:284-303. 457
25. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roo- 458
bol MJ, et al. Prostate MRI with or without MRI-targeted biopsy, 459
and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane*
Database Syst Rev. 2019;4. CD012663. 460
26. Hendriks RJ, van der Leest MMG, Dijkstra S, Barentsz JO, van 461
Criekinge W, Hulsbergen-van de Kaa CA. A urinary biomarker- 462
based risk score correlates with multiparametric MRI for 463
prostate cancer detection. *Prostate.* 2017;77:1401-7. 464
27. Govers TM, Hessels D, Vlaeminck-Guillem V, Schmitz-Dräger 465
BJ, Stief CG, Martínez-Ballesteros C, et al. Cost-effectiveness 466
of SelectMDx for prostate cancer in four European countries: 467
a comparative modeling study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 468
2019;22:101-9. 469
28. Alinezhad S, Väänänen RM, Mattsson J, Li Y, Tallgrén T, Tong 470
Ochoa N, et al. Validation of novel biomarkers for prostate can- 471
cer progression by the combination of bioinformatics. *Clinical*
and functional studies. *PLoS One.* 2016;11:e0155901. 472
473
474