

Marcadores moleculares para la detección de cáncer de próstata significativo

Molecular markers for the detection
of clinically significant prostate
cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Marcadores moleculares para la detección de cáncer de próstata significativo

Molecular markers for the detection
of clinically significant prostate
cancer

Informes de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

DEL PINO SEDEÑO, T.

Marcadores moleculares para la detección de cáncer de próstata significativo / del Pino Sedeño... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 640 páginas; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 133-22-070-7

1. Marcadores moleculares 2. Detección 3. Cáncer de próstata significativo 4. Revisión sistemática 5. Evaluación económica

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe:

del Pino Sedeño T, Trujillo Martín MM, García Pérez L, Delgado Rodríguez J, Infante Ventura D, Hernández Yumar A, Abt Sacks A, Rodríguez Rodríguez L, de Armas Castellano A, Estaña D, González Hernández Y, León Salas B, Ayala Díaz N, Cipriano O, de Pascual Medina AM, Rueda Domínguez A, Fernández Gómez JM, Pablos Rodríguez P, Clavo Varas B, Expósito Afonso IJ, Nazco Deroy A, Serrano Aguilar P. Marcadores moleculares para la detección de cáncer de próstata significativo. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Carlos González Rodríguez, por su apoyo en las tareas de documentación y edición.

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	15
RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO	17
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	19
RESUMEN EJECUTIVO	21
EXECUTIVE SUMMARY	32
I. INTRODUCCIÓN	43
I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	43
I.1.1. Cáncer de próstata	43
I.1.2. Cáncer de próstata clínicamente significativo	44
I.1.3. Factores de riesgo del cáncer de próstata	44
I.1.4. Epidemiología del cáncer de próstata	45
I.1.5. Cribado del cáncer de próstata	46
I.1.6. Diagnóstico y clasificación del cáncer de próstata	47
I.1.7. Uso actual de la tecnología	50
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	51
I.2.1. Biomarcadores moleculares	51
I.2.2. Test de detección de biomarcadores en el cáncer de próstata en tejido prostático	52
I.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	59
I.3. Justificación de la evaluación	60
II. OBJETIVOS	61
II.1. Preguntas de investigación	62
III. METODOLOGÍA	63
III.1. Efectividad	63
III.1.1. Criterios de selección de estudios	64
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	66
III.1.3. Proceso de selección de estudios	67

III.1.4. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios	67
III.1.5. Proceso de extracción de datos	68
III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos	68
III.2. Coste-efectividad	70
III.2.1. Criterios de selección de estudios	70
III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	71
III.2.3. Proceso de selección de estudios	71
III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica	71
III.2.5. Proceso de extracción de datos	72
III.2.6. Síntesis de los datos	72
III.3. Análisis económico	73
III.3.1. Análisis de coste-efectividad	73
III.3.2. Análisis de impacto presupuestario	89
III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	91
III.4.1. Alcance de la revisión	91
III.4.2. Criterios de selección de estudios	92
III.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios	92
III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos	93
III.5. Necesidades de investigación futura	93
III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	94
III.5.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación	94
III.6. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones	96
III.7. Participación de grupos de interés	99
III.7.1. Participación de los pacientes	99
III.7.2. Participación de los profesionales sanitarios/as	99
III.7.3. Participación de la industria	100
III.8. Revisión externa	100
IV. RESULTADOS	101
IV.1. Efectividad	101

IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	101
IV.1.2. Características de los estudios	103
IV.1.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos	124
IV.1.4 Descripción y análisis de resultados	132
IV.1.5 Evaluación de la calidad de la evidencia	149
IV.2. Coste-efectividad	149
IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	149
IV.2.2. Características de los estudios incluidos	150
IV.2.3. Resultados de los estudios incluidos	156
IV.2.4. Valoración de la calidad metodológica	161
IV.3. Análisis económico	166
IV.3.1. Análisis de coste-efectividad	166
IV.3.2. Resultados del análisis de impacto presupuestario	193
IV.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	195
IV.4.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	195
IV.4.2. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	197
IV.5. Necesidades de investigación	206
IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas sobre efectividad y coste-efectividad, además de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	206
IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en la búsqueda bibliográfica y revisión de estudios específicos de necesidades	207
V. DISCUSIÓN	213
V.1. Efectividad	213
V.2. Coste-efectividad	215
V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	219
V.4. Fortalezas y limitaciones	220
VI. CONCLUSIONES	223
VII. RECOMENDACIONES	229
VII.1. Recomendaciones para futuras investigaciones	230

CONTRIBUCIÓN DE LOS/LAS AUTORES/AS Y REVISORES/AS EXTERNOS/AS	231
DECLARACIÓN DE INTERESES	236
REFERENCIAS	237
ANEXOS	263
Anexo 1. Estrategia de búsqueda para efectividad.	263
Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.	266
Anexo 3. Estrategia de búsqueda de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	268
Anexo 4. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE.	271
Anexo 5. Estudios excluidos.	273
Anexo 6. Estudios en marcha.	304
Anexo 7. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.	305
Anexo 8. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. QUADAS-2	412
Anexo 9. Resultados del meta-análisis, análisis de subgrupos y sesgo de publicación de efectividad	571
Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE.	578
SelectMDx	578
Prostate Health Index	580
Anexo 11. Valoración del estudio de Govers et al. (2019)	582
Anexo 12. Características principales de los estudios incluidos. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	587
Anexo 13. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios incluidos. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	603
Anexo 14. Marcos GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD)	609
SelectMDx	609
Prostate Health Index	626

Índice de tablas

Tabla 1. Sistema TNM para el estadiaje de neoplasias.....	48
Tabla 2. Grupos de riesgo de la EAU para la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado.....	50
Tabla 3. Test de detección de biomarcadores de cáncer de próstata en tejido prostático	54
Tabla 4. Test de detección de biomarcadores de cáncer de próstata en muestras de orina.....	56
Tabla 5. Test de detección de biomarcadores de cáncer de próstata en muestras de sangre.....	58
Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Efectividad	66
Tabla 7. Distribuciones de probabilidad empleadas en el análisis de sensibilidad probabilístico	88
Tabla 8. Bases de datos bibliográficas consultadas. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	92
Tabla 9. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación.....	95
Tabla 10. Determinantes de la calidad de la evidencia	97
Tabla 11. Niveles de calidad de la evidencia.....	98
Tabla 12. Principales características de los estudios incluidos. Efectividad.....	104
Tabla 13. Criterios de selección y características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad.....	111
Tabla 14. Calidad metodológica de los estudios incluidos. Escala QUADAS- 2	127
Tabla 15. Exactitud diagnóstica del Progensis® PCA3	132
Tabla 16. Exactitud diagnóstica del SelectMDx.....	135
Tabla 17. Exactitud diagnóstica de TMPRSS2: ERG	136
Tabla 18. Exactitud diagnóstica de Mi-Prostate Score	136
Tabla 19. Exactitud diagnóstica del ExoDx Prostate IntelliScore.....	137
Tabla 20. Exactitud diagnóstica de ExoDx Prostate IntelliScore.....	138
Tabla 21. Exactitud diagnóstica de la densidad del PHI	146
Tabla 22. Exactitud diagnóstica de 4Kscore® Test	147
Tabla 23. Exactitud diagnóstica del Stockholm3 test	148

Tabla 24. Exactitud diagnóstica del Proclarix® Test.....	148
Tabla 25. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática	153
Tabla 26. Resultado de los análisis coste-utilidad incluidos en la revisión sistemática	157
Tabla 27. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas, evaluada a partir de las Fichas de Lectura Crítica.....	163
Tabla 28. Probabilidades de transición y uso de recursos (corto plazo – 1 año).....	167
Tabla 29. Probabilidades de transición y uso de recursos (largo plazo – toda la vida)	169
Tabla 30. Desutilidades y utilidades (corto plazo – 1 año)	170
Tabla 31. Utilidades (largo plazo – toda la vida)	170
Tabla 32. Costes unitarios (corto plazo – 1 año)	171
Tabla 33. Costes totales por estado de salud (largo plazo – toda la vida)	171
Tabla 34. Resultados del caso base: Coste-efectividad de SelectMDx de coste unitario 375 €; sensibilidad 84% y especificidad 49%; perspectiva del SNS.....	173
Tabla 35. Resultados del caso base: Coste-efectividad de SelectMDx de coste unitario 375 €; sensibilidad 84% y especificidad 49%; perspectiva social.....	173
Tabla 36. Resultados del análisis de escenarios para biomarcadores relevantes y distintos precios.....	174
Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico.....	176
Tabla 38. Análisis de sensibilidad probabilístico, 10.000 iteraciones de Monte Carlo: Coste-efectividad de SelectMDx, sensibilidad 84% y especificidad 49%; perspectiva del SNS	189
Tabla 39. Resultados del análisis de impacto presupuestario para diversos costes unitarios del biomarcador y tamaños poblacionales (un año). Sensibilidad 84% y especificidad 49%	194
Tabla 40. Análisis Resultados del análisis de impacto presupuestario anual por Comunidades Autónomas (precio del biomarcador = 375 € (SelectMDx); población susceptible nacional = 60.000; sensibilidad 84% y especificidad 49%).....	194
Tabla 41. Principales hallazgos. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	197

Índice de figuras

Figura 1. Zonas de la próstata.....	43
Figura 2. Árbol de decisión (corto plazo).....	78
Figura 3. Modelo de Markov (largo plazo)	79
Figura 4. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Efectividad.....	102
Figura 5. Resumen del riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos. QUADAS 2.....	126
Figura 6. Forest plots para Progensis® PCA3: punto de corte 15.....	134
Figura 7. Forest plots para Progensis® PCA3: punto de corte 20.....	134
Figura 8. Forest plots para Progensis® PCA3: punto de corte 35.....	134
Figura 9. Forest plots para SelectMDx.....	135
Figura 10. Forest plots para Mi-Prostate Score	137
Figura 11. Forest plots para PHI. Punto de corte 15-20.....	143
Figura 12. Forest plots para PHI. Punto de corte 20-25.....	143
Figura 13. Forest plots para PHI. Punto de corte 25-30.....	144
Figura 14. Forest plots para PHI. Punto de corte 30-35.....	145
Figura 15. Forest plots para PHI. Punto de corte 35-40.....	145
Figura 16. Forest plots para PHI. Punto de corte 55.....	146
Figura 17. Forest plots para PHID	147
Figura 18. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Coste- efectividad	150
Figura 19. Resumen de la calidad de las evaluaciones económicas a partir de las Fichas de Lectura Crítica	162
Figura 20. Plano coste-efectividad: coste del biomarcador: 375 € por determinación; sensibilidad: 84%; especificidad: 49%; horizonte temporal de corto plazo y perspectiva del SNS	190
Figura 21. Curva de aceptabilidad para un horizonte temporal de corto plazo y perspectiva del SNS	190
Figura 22. Plano coste-efectividad: coste del biomarcador: 375 € por determinación; sensibilidad: 84%; especificidad: 49%; horizonte temporal de largo plazo y perspectiva del SNS	191
Figura 23. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales.....	196

Figura 24. Funnel plot – potencial sesgo de publicación: Prostate Health Index (rango 30-35) 576

Figura 25. Forest plot - Prostate Health Index (25).....576

Figura 26. Forest plot - Prostate Health Index (30).....576

Figura 27. Forest plot - Prostate Health Index (rango 30-35).....577

Figura 28. Forest plot - Prostate Health Index (35).....577

Figura 29. Árbol de decisión (corto plazo) para la identificación del cáncer de próstata clínicamente significativo con el biomarcador en orina SelectMDx 611

Figura 30. Árbol de decisión (corto plazo) para la identificación del cáncer de próstata (clínicamente significativo con el biomarcador en orina Prostate Health Index 628

Siglas y Acrónimos

ACU:	Análisis coste-utilidad
AEU:	Asociación Europea de Urología
ASCO:	Asociación Americana de Oncología Clínica, del inglés <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUA:	Asociación Americana de Urología, del inglés <i>American Urological Association</i>
AUC:	Área bajo la curva ROC
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
AVG:	Años de vida ganados
CaP:	Cáncer de próstata
CaPcs:	Cáncer de próstata clínicamente significativo
CDS:	Costes directos sanitarios
CPAF:	Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación
DE:	Desviación estándar
DRE:	Examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i>
E:	Especificidad
EAU:	Asociación Europea de Urología
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EMA:	European Medicines Agency
EtD:	Marco de la evidencia a la decisión
ETR:	Ecografía transrectal
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FN:	Falsos negativos
FP:	Falsos positivos
GPC:	Guía de Práctica Clínica
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>

GUPS:	Sociedad de Patología Genitourinaria, <i>del inglés Genitourinary Pathology Society</i>
HBP:	Hiperplasia benigna de próstata
IC:	Intervalo de confianza
IMC:	Índice de masa corporal
IQR:	Intervalo intercuartílico, <i>del inglés interquartile range</i>
ISUP:	<i>Sociedad Internacional de Patología Urológica</i>
MD:	Diferencia de medias, <i>del inglés mean difference</i>
mpMRI:	Resonancia magnética multiparamétrica, <i>del inglés multi-parametric magnetic resonance imaging</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PHI:	<i>Prostate Health Index</i>
PSA	Antígeno prostático específico, <i>del inglés prostate-specific antigen</i>
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental
RR:	Riesgo relativo, <i>del inglés Risk Ratio</i>
RS:	Revisión sistemática
S:	Sensibilidad
SMD:	Diferencia de medias estandarizada, <i>del inglés standardized mean difference</i>
SNS:	Sistema Nacional de Salud
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TRUS:	Biopsia de próstata estándar transrectal guiada por ecografía, <i>del inglés transrectal ultrasound guided biopsy</i>
VN:	Verdaderos negativos
VP:	Verdaderos positivos
VPN:	Valor Predictivo Negativo
VPP:	Valor Predictivo Positivo
ZC:	Zona central
ZP:	Zona periférica
ZT:	Zona de transición

Resumen en lenguaje no especializado

La próstata es una glándula exclusiva del sistema reproductor masculino, localizada justo debajo de la vejiga (el órgano que almacena y desecha la orina) y delante del recto (la parte inferior del intestino grueso). Su tamaño, aunque variable, es como el de una nuez y rodea una parte de la uretra (el conducto que conduce la orina al exterior desde la vejiga). La glándula prostática contribuye a la formación del semen.

A medida que los hombres envejecen, es frecuente que la próstata pueda agrandarse y bloquear la uretra o la vejiga. Esto puede ocasionar dificultad para orinar o interferir con la función sexual. Este problema se conoce con el nombre de hiperplasia prostática benigna (HBP) y a menudo precisa de la cirugía para corregirlo.

Al igual que ocurre con la HBP, el cáncer de la próstata (CaP) es una enfermedad que se desarrolla principalmente en varones de edad avanzada. Otros problemas que afectan la próstata pueden dar síntomas similares a los del CaP, por lo que se han estado intentando conseguir pruebas diagnósticas de CaP, en sangre u orina, para identificar especialmente a los tipos de cáncer con peor evolución, para hacer posible el diagnóstico precoz y evitar tomar muestras directas (biopsia) de la próstata, que si bien facilita el diagnóstico de confirmación, tiene algunos inconvenientes para el paciente (daño al biopsiar, diagnóstico de enfermedades que no ocasionarán síntomas a lo largo de la vida de una persona y tratamientos innecesarios).

Actualmente, para decidir la necesidad de biopsiar la glándula prostática se usan los resultados del análisis en sangre de los niveles de PSA (Antígeno Prostático Específico, del inglés *Prostate Specific Antigen*), del tacto rectal y de pruebas de imagen (ecografía). El inconveniente es que el PSA no aumenta exclusivamente en el CaP, sino que también puede observarse elevado en otros problemas relacionados con la próstata de carácter benigno (o no cancerígeno) como son la HBP, la inflamación de la próstata, infecciones de orina y hasta en la retención aguda de orina.

Durante las últimas décadas la investigación médica ha permitido identificar sustancias, llamadas biomarcadores, que informan sobre la posible malignidad del agrandamiento de la próstata, permitiendo hacer más preciso el plan de tratamiento, valorar la respuesta al tratamiento y detectar la aparición de reactivación de la enfermedad.

Los biomarcadores del CaP se pueden detectar y cuantificar de forma no invasiva, por ejemplo, en una muestra de sangre u orina. Esto es importante, ya que, a diferencia de las biopsias de la próstata, son más sencillos, menos costosos y se evitan las complicaciones propias de la biopsia.

El objetivo de este informe es valorar si existen biomarcadores capaces de diferenciar el CaP, especialmente el de peor evolución, de otros problemas relacionados con la próstata de carácter benigno y si los medios económicos que se necesitan para implantarlos están justificados. Para ello, se han revisado en profundidad las publicaciones científicas y se han evaluado los costes.

Una vez finalizado este informe, se ha podido comprobar que la aplicación de los biomarcadores podría ayudar a detectar el CaP de mala evolución clínica y, posiblemente, sería económicamente rentable su incorporación en la práctica habitual. A pesar de este avance, la biopsia de la próstata seguirá siendo necesaria en muchos casos y se requiere más investigación al respecto.

Plain language summary

The prostate is a gland unique to the male reproductive system, located just below the bladder (the organ that stores and discharges urine) and in front of the rectum (the lower part of the large intestine). Its size, although variable, is similar to that of a walnut and surrounds a part of the urethra (the tube that carries urine to the outside from the bladder). The prostate gland contributes to the formation of semen.

As men age, the prostate can enlarge and block the urethra (the tube that drains urine) or the bladder. This can cause difficulty urinating or interfere with sexual function. This problem is known as benign prostatic hyperplasia (BPH) and often requires surgery to correct it.

As with the case of BPH, cancer of the prostate (PCa) is a disease that mainly develops in older men. Other problems that affect the prostate can have symptoms similar to those of PCa, which is why diagnostic tests for Pca have been under development, especially of those with a worse evolution, in blood or urine that allow an early diagnosis and avoid taking direct samples from the prostate itself (biopsy), which is the confirmatory diagnosis, but this has disadvantages for the patient (biopsy damage, diagnosis of a disease that will not cause symptoms throughout a person's life and unnecessary medical treatments).

At present, the results of blood tests of PSA (Prostate Specific Antigen) levels, digital rectal examination and imaging tests are used to determine the need to biopsy the prostate gland. The drawback is that this antigen does not increase exclusively in PCa, but can also be seen in elevated levels in other problems related to the prostate of a benign nature (or not cancer) such as BPH, inflammation of the prostate, urinary infections and even in acute urine retention.

The large amount of data and the progress in the techniques of studying human tissues over recent decades have shown the usefulness of characterizing tumors. In other words, obtaining substances that indicate biological states called biomarkers, in order to adapt treatment options, monitor responses and detect the appearance of resistance to therapies.

The identification of PCa biomarkers that can be measured non-invasively, for example, in a blood or urine sample, is of particular importance, since, unlike direct samples from the prostate, they are easier to obtain before and after during the course of the disease, avoiding, in addition, the complications of the biopsy.

The objective of this report is to assess whether there are biomarkers capable of differentiating PCa, especially the one with a worse evolution, from other benign prostate-related problems and whether the financial means required to implant them are justified. To this end, scientific publications have been thoroughly reviewed and costs have been evaluated.

After this study, it has been possible to verify that the application of biomarkers could help to detect PCa associated with poor evolution, and possibly its incorporation into habitual practice would be economically profitable, although biopsy is still necessary in many cases and further investigation is required.

Resumen ejecutivo

Introducción

Se calcula que se diagnostican al año aproximadamente 1,1 millones de casos de CaP en el mundo, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más frecuente entre los hombres. El comportamiento del CaP es variable según la agresividad del mismo, pero, en general, se trata de un cáncer de evolución lenta pudiendo no acortar la vida del individuo, a pesar de no ser diagnosticado o tratado. La gran mayoría de casos se diagnostican en fase localizada y menos del 10% de los CaP debutan en fase metastásica. En este contexto, la estratificación de los pacientes mediante grupos de riesgo es un aspecto crucial para la toma de decisiones. Con el objetivo de identificar a los pacientes con riesgo de padecer un cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs), evitar biopsias innecesarias, así como el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociado a éstas, se han desarrollado y comercializado una variedad de pruebas de detección de biomarcadores moleculares.

Objetivo

El objetivo principal del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria es evaluar la efectividad, el coste-efectividad y los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales de la incorporación de los test diagnósticos, basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina en la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs, posibilitando reducir procedimientos innecesarios (sobrediagnóstico y sobretratamiento).

Metodología

Efectividad

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura publicada hasta marzo de 2021 en las siguientes bases de datos: Medline y EMBASE. Se aplicó una estrategia de búsqueda exhaustiva que incluyó vocabulario controlado y términos en texto libre. La búsqueda se completó con el examen manual del listado bibliográfico de los artículos incluidos. Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés o español que evaluaran la efectividad de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los

pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En su defecto, se planteó considerar estudios de cohortes y de casos y controles que realizaron una evaluación de la validez diagnóstica de los marcadores en hombres con sospecha de CaP y factores clínicos que sugerían un mayor riesgo de CaPcs.

Las medidas de resultado consideradas, fueron: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva ROC (AUC).

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue evaluado de acuerdo a la escala QUADAS-2.

Se realizó síntesis cuantitativa de los resultados mediante meta-análisis usando el programa estadístico STATA en su versión 14.

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Coste-efectividad

Se realizó una RS de estudios de coste-efectividad a partir de la búsqueda descrita anteriormente. Los criterios de selección incluían evaluaciones económicas desarrolladas en paralelo a estudios primarios y modelos económicos. Las medidas de resultado podían ser años de vida ajustados por calidad (AVAC) o cualquiera de las otras medidas seleccionadas en la revisión de efectividad. La selección, lectura crítica, y extracción de datos fue realizada por economistas. La calidad metodológica fue valorada con las Fichas de Lectura Crítica de OSTEBA. Se realizó una síntesis narrativa de los resultados.

Se desarrolló una evaluación económica *de novo* para España en la que se comparó la realización de una prueba de biomarcador, antes de biopsia, frente a solo biopsia, con el objetivo de detectar el CaP en hombres con sospecha en España. En la estrategia a evaluar, únicamente los hombres con biomarcador positivo o superior al punto de corte se realizarían la biopsia. Se diseñó un árbol de decisión, para modelizar el corto plazo (un año), y un modelo de Markov, con ciclos anuales, para el largo plazo (toda la vida del paciente), en los que se aplicó tanto la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS), incluyendo costes directos sanitarios, como la social, añadiendo, además, las pérdidas de productividad. Ambas perspectivas se presentaron por separado. Los resultados en salud se midieron en términos de años de vida ganados (AVG) y AVAC y, adicionalmente en el corto plazo, biopsias evitadas. También se estima la ratio coste-efectividad incremental (RCEI). Los costes se expresaron en euros de 2021. Se llevó a cabo un análisis de

sensibilidad determinístico y un análisis de sensibilidad probabilístico para cuantificar la incertidumbre en torno a la decisión a tomar.

De forma complementaria, se realizó un análisis de impacto presupuestario para estimar el coste que supondría para el SNS la incorporación de las pruebas de biomarcadores, antes de la biopsia, en la población susceptible de recibir esta tecnología. Este análisis se ejecutó para un horizonte temporal de un año. Asimismo, se evaluaron varios escenarios, dibujados a partir de distintos costes unitarios del biomarcador y tamaños poblacionales, a través de un análisis de sensibilidad sobre el impacto presupuestario.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

El alcance de la evaluación de estos aspectos partió de la misma población, intervención y comparación descrita anteriormente para la evaluación de la efectividad y coste efectividad. Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y WOS (fecha búsqueda: marzo de 2021). Se realizó una síntesis narrativa de los resultados teniendo en cuenta criterios de relevancia y coherencia de los resultados.

Resultados

Efectividad y seguridad

No se localizaron ECA que pudieran ser finalmente incluidos de acuerdo con los criterios de selección pre-establecidos. Por lo tanto, se consideraron estudios de rendimiento diagnóstico con un diseño observacional. Sesenta y cinco estudios fueron incluidos, con un total de 34.287 participantes, realizados en Alemania, Austria, China, Corea del Sur, Estados Unidos, España, Francia, Países Bajos, Irlanda, Italia, Japón, Lituania, Noruega, Reino Unido, Rusia, Singapur y Taiwán. Siete de los estudios se realizaron en múltiples países de manera simultánea. La calidad global de la evidencia fue considerada muy baja.

El tamaño de la muestra de los estudios varió entre 50 y 1.544 participantes. La edad media de los hombres incluidos en los estudios se situó en torno a los 64,45 años (DE: $\pm 2,19$).

Los test diagnósticos analizados en los estudios seleccionados fueron: PHI (37 estudios), densidad del PHI (5 estudios), Progensis® PCA3 (12 estudios), SelectMDx (5 estudios), Mi-Prostate Score (5 estudios), 4Kscore® test (4 estudios), TMPRSS2:ERG (2 estudios), Stockholm3 (2 estudios), ExoDx Prostate IntelliScore (1 estudio) y ProclariX® test (1 estudio). Todos los estudios incluyeron la biopsia como comparador.

Ninguno de los estudios considerados evaluó la incorporación de los test en sangre NADiA ProVue y Prostate Core Mitomic Test, así como de los test basados en orina Post-DRE Urine Test y ProstarixTM.

Con respecto a los test en orina, ProgenSA® PCA3, para el punto de corte de 15, arrojó una sensibilidad que se encontró entre 93% y 99% y una especificidad del 37%. El punto de corte de 20, mostró una sensibilidad entre 89% y 99% y una especificidad del 51%. Por último, en el punto de corte de 35, la sensibilidad osciló entre 62% y 71%, mientras que la especificidad aumentó hasta 59-66%.

Para el test SelectMDx se obtuvo una sensibilidad y especificidad promedio de 84% (intervalo de confianza (IC) 95%: 71% a 92%; $I^2=79,7\%$; $k=5$; $n=1.957$) y 49% (IC95%: 26% a 72%; $I^2=93,9\%$; $k=5$; $n=1.957$), respectivamente.

En cuanto a Mi-Prostate Score, este test mostró una sensibilidad entre 96,6% y 97,4% y una especificidad entre 28,6% y 34,6%.

No se identificaron datos relacionados con la sensibilidad y la especificidad del TMPRSS2:ERG (área bajo la curva, AUC: 0,64-0,75).

Con respecto a los test en sangre, para PHI, con un punto de corte entre 15 y 20, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 99% (IC95%: 97% a 100%; $I^2=76,26\%$; $k=4$; $n=2.994$) y 14% (IC95%: 9% a 19%; $I^2=87,03\%$; $k=4$; $n=2.994$), respectivamente. Cuando el punto de corte subió al tramo 20-25, se obtuvo una sensibilidad y especificidad promedio de 96% (IC95%: 94% a 98%; $I^2=73,26\%$; $k=7$; $n=6.698$) y 24% (IC95%: 18% a 30%; $I^2=95,57\%$; $k=7$; $n=6.698$), respectivamente. Con un punto de corte de 25-30, el PHI mostró una sensibilidad para la detección del riesgo de sufrir CaPcs del 95% (IC95%: 89% a 98%; $I^2=85,72\%$; $k=10$; $n=6.321$) y una especificidad del 33% (IC95%: 23% a 45%; $I^2=98,27\%$; $k=10$; $n=6.321$). Para el punto de corte entre 30 y 35, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 87% (IC95%: 81% a 91%; $I^2=88,94\%$; $k=10$; $n=5.964$) y 49% (IC95%: 41% a 58%; $I^2=95,53\%$; $k=10$; $n=5.964$), respectivamente. Para el punto de corte entre 35 y 40, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 79% (IC95%: 66% a 88%; $I^2=83,13\%$; $k=5$; $n=1.164$) y 56% (IC95%: 48% a 64%; $I^2=81,78\%$; $k=5$; $n=1.164$). Finalmente, con un punto de corte de 55, la sensibilidad fue del 42% (IC95%: 32% a 53%; $I^2=73,61\%$; $k=3$; $n=2.028$), mientras que la especificidad fue del 87% (IC95%: 72% a 95%; $I^2=98,28\%$; $k=3$; $n=2.028$).

PHI muestra una sensibilidad y especificidad superior en pacientes de origen asiático, que en aquellos pacientes de origen europeo, para los tramos de 15-20 ($S=100\%$; IC95%: 99% a 100%; $E=13\%$; IC95%: 4% a 22% vs. $S=98\%$; IC95%: 96% a 100%; $E=13\%$; IC95%: 8% a 19%) y

de 20-25 (S= 99%; IC95%: 97% a 100%; E= 30%; IC95%: 20% a 39% vs. S= 95%; IC95%: 93% a 97%; E= 21%; IC95%: 16% a 26%). Seguidamente, en los tramos de 30-35, la sensibilidad fue superior en pacientes de origen asiático (S= 91%; IC95%: 84% a 97%) y afroamericano (S= 91%; IC95%: 78% a 100%) que en aquellos pacientes de origen europeo (S= 85%; IC95%: 79% a 91%), y la especificidad fue superior en pacientes de origen asiático (E= 58%; IC95%: 46% a 70%) seguidos por aquellos pacientes de origen europeo (E= 49%; IC95%: 41% a 57%) y los pacientes de origen afroamericano (E= 26%; IC95%: 11% a 41%). En el tramo de 35-40, no se observaron diferencias entre los pacientes de origen asiático y aquellos pacientes de origen europeo.

No se pudo realizar ningún análisis de subgrupos por el tipo de definición de riesgo de CaP.

En relación al 4Kscore® test y, asumiendo un riesgo de sufrir CaPcs igual o superior a 7,5%, la sensibilidad fue de 95,5% y la especificidad del 32,1%; mientras que cuando se asumió un riesgo del 12%, la sensibilidad disminuyó hasta el 90,1% y la especificidad aumentó hasta el 53,5%.

Los estudios identificados sobre el Stockholm3 test no informaron datos de sensibilidad y especificidad del Stockholm3 test. El AUC osciló entre 0,77 y 0,86.

Proclarix® presentó una sensibilidad y especificidad del 91% y 22%, respectivamente.

Coste-efectividad

En la RS se incluyeron siete evaluaciones económicas, cinco de ellas con un horizonte de largo plazo y dos con un horizonte de corto plazo. Los biomarcadores evaluados fueron PHI, EPI, SelectMDx y 4Kscore. Una de las evaluaciones económica fue realizada para España (financiada por la industria) y consistió en un análisis coste-utilidad que comparaba SelectMDx antes de biopsia con biopsia para todos los sujetos desde la perspectiva del sistema sanitario. En general todos los estudios son de calidad metodológica media y concluyen que los biomarcadores son coste-efectivos e incluso dominantes, esto es, más efectivos y menos costosos que la estrategia habitual (biopsia).

Los resultados del caso base del modelo desarrollado para este informe, para el corto plazo y desde la perspectiva del SNS, sitúan en 1.112,77 € y 0,87 AVAC la alternativa que incluye el biomarcador, concretamente el SelectMDx, y en 862,20 € y 0,84 AVAC la estrategia habitual. Estos valores dan lugar a una RCEI de 6.640,21 €/AVAC, que se encuentra muy por debajo del umbral de coste-efectividad recomendado en nuestro país (20.000 – 25.000 €/AVAC). Además, este análisis permite

concluir que la alternativa del biomarcador genera una reducción en el número de biopsias realizadas, con una media de 414 biopsias evitadas por 1.000 pacientes. Para el largo plazo, el biomarcador se convierte en una tecnología dominante frente a la estrategia habitual. El análisis de sensibilidad probabilístico refuerza estos resultados tanto en el corto como en el largo plazo. Al analizar la curva de aceptabilidad de la intervención a evaluar, se observa que, para una disponibilidad a pagar de 25.000 €/AVAC, el biomarcador sería coste-efectivo con una probabilidad del 81% desde la perspectiva del SNS. Respecto a la perspectiva social, el biomarcador es coste-efectivo para ambos horizontes temporales.

Las estimaciones obtenidas en el análisis de impacto presupuestario muestran que la incorporación de los biomarcadores en la detección precoz del CaPcs en el SNS supondría un aumento anual de, aproximadamente, 15 millones de euros, para una población de 60.000 hombres y un precio unitario del biomarcador de 375 €. Si el precio disminuyera hasta los 100 €, se produciría un ahorro de más de 1 millón de euros, con el mismo tamaño poblacional, y de más de 2 millones en el caso de una población de 100.000 hombres.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Para la evaluación de estos aspectos se consideraron 20 artículos. Ninguno de ellos aborda aspectos ambientales relativos a la tecnología. Para el resto de aspectos, los hallazgos encontrados se pudieron agrupar en los siguientes temas: 1) desafíos éticos de los biomarcadores moleculares, 2) comunicación con los pacientes y herramientas de ayuda a la toma de decisiones, 3) sobrediagnóstico, falsos negativos y nuevos problemas derivados de los biomarcadores, 4) problemas para la implementación clínica de los biomarcadores moleculares.

Conclusiones

A partir de la RS sobre efectividad y coste-efectividad, la evaluación económica y el análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales, relacionados con los pacientes y ambientales, realizados para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones sobre la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs:

- La mejor evidencia disponible para la efectividad, que proviene de 65 estudios con un total de 34.287 pacientes incluidos que evalúan la

exactitud diagnóstica de un amplio número de diferentes test, permite establecer las siguientes conclusiones:

Progensis® PCA3

- Con un punto de corte de 15, la sensibilidad del test se encuentra entre 93%-99% y la especificidad se sitúa en 37%.
- Con un punto de corte de 20, la sensibilidad del test se encuentra entre 89%-99% y la especificidad se sitúa en 51%.
- Con un punto de corte de 35, la sensibilidad del test se encuentra entre 62%-71% y la especificidad entre 59%-66%.

SelectMDx

- La sensibilidad y especificidad del test para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs se encuentran entre 54,5%-100% y 35,3%-78,6%, respectivamente (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).

Mi-Prostate Score

- La evidencia disponible sobre Mi-Prostate Score es escasa (1 estudio). Con un punto de corte inferior o igual a 10, Mi-Prostate Score muestra una sensibilidad entre 96,6%-97,4% y una especificidad entre 28,6%-34,6%. Cuando el punto de corte superó 10, la sensibilidad oscila entre 95,5%-96,7%, mientras que la especificidad se mantiene entre 29%-33,3%.

PHI

- Con un punto de corte entre 15 y 20, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 99% y la especificidad 14%.
- Con un punto de corte entre 20 y 25, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 96% y la especificidad 24% (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).
- Con un punto de corte entre 25 y 30, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 95% y la especificidad 33%.
- Con un punto de corte entre 30 y 35, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 87% y la especificidad 49%.
- Con un punto de corte entre 35 y 40, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 79% y la especificidad 56%.
- Con un punto de corte de 55, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 42% y la especificidad 87%.
- La sensibilidad y especificidad de la densidad de PHI para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs se

encuentran entre 71,6%-97,9% y 29,1%-66,5%, respectivamente. Para la identificación de pacientes con CaPcs definido como una puntuación Gleason ≥ 7 , el rango para la sensibilidad es 90%-97% y la especificidad se sitúa entre 32%-39%.

4Kscore® Test

- Según la limitada evidencia disponible sobre 4Kscore® Test (1 estudio), la sensibilidad y la especificidad varía entre 90,1%-95,5% y 32,1%-53,5%, respectivamente.

Stockholm3 test

- No se identifican datos relacionados con la sensibilidad y la especificidad del Stockholm3 test. El AUC del Stockholm3 test varía de 0,77 a 0,86.

Proclarix®

- De acuerdo a la escasa evidencia disponible sobre Proclarix® (1 estudio), la sensibilidad y la especificidad del test son 91% y 22%, respectivamente.

Otros test

- La evidencia disponible sobre Proclarix®, TMPRSS2:ERG y ExoDx Prostate IntelliScore es aun muy escasa.

Análisis de subgrupos

- El análisis de subgrupos por origen étnico permite establecer que:

Con un punto de corte entre 15 y 20, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es ligeramente superior en pacientes de origen asiático (100%) que en aquellos pacientes de origen europeo (98%).

Con un punto de corte entre 20 y 25, tanto la sensibilidad como la especificidad es superior en pacientes de origen asiático (S= 99%; E= 30%) que en aquellos pacientes de origen europeo (S= 95%; E= 21%).

Con un punto de corte entre 25 y 30, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es superior en pacientes de origen asiático (S= 98%) que en aquellos pacientes de origen afroamericano (S= 94%) y europeo (S= 93%). La especificidad del PHI es superior en pacientes de origen asiático (E= 41%), seguidos por aquellos pacientes de origen europeo (E= 30%) y afroamericano (E= 15%).

Con un punto de corte entre 30 y 35, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es superior en pacientes de origen asiático (S=

91%) y afroamericano (S= 91%) que en pacientes de origen europeo (S= 85%). La especificidad es superior en pacientes de origen asiático (E= 58%) seguidos por pacientes de origen europeo (E= 49%) y afroamericano (E= 26%).

Con un punto de corte entre 35 y 40, no se observan diferencias entre los pacientes de origen asiático y europeo.

- No se identificaron estudios que cumplieran los criterios de selección preestablecidos sobre los test en sangre NADiA ProVue y Prostate Core Mitomic Test, ni sobre los test basados en orina Post-DRE Urine Test y ProstarixTM.
- Los estudios de coste-efectividad publicados concluyen que los biomarcadores, SelectMDx principalmente, son coste-efectivos en sus respectivos países en la mayoría de las circunstancias. Una evaluación económica del biomarcador SelectMDx antes de biopsia realizada en España y financiada por la industria concluye que es una estrategia dominante, es decir, más efectiva y menos costosa, en comparación con biopsia para todos los sujetos.
- La evaluación económica independiente realizada para este informe concluye que la estrategia de detección del CaP que incluye realizar la prueba de biomarcador antes de la biopsia prostática, y realizar biopsia solo cuando el biomarcador indica probabilidad de cáncer clínicamente significativo, puede ser una estrategia coste-efectiva, dependiendo de su coste por determinación y de su sensibilidad/especificidad (o punto de corte elegido para la interpretación de resultados). Los análisis realizados indican que el biomarcador SelectMDx es coste-efectivo desde la perspectiva del SNS y desde la perspectiva social para un coste por determinación de 375 € (coste facilitado por la empresa). Para los otros biomarcadores solo se han podido realizar estimaciones tentativas ante la falta de información sobre sus costes unitarios en nuestro país.
- La adopción de la estrategia consistente en realizar la prueba de biomarcador antes de biopsia en el conjunto del SNS supondría un impacto presupuestario neto que puede ser positivo o negativo (ahorro) en función del coste unitario por determinación. Para una población de 60.000 hombres y un precio unitario del biomarcador de 375 € el impacto neto sería de aproximadamente 15 millones de euros. Para un coste por determinación de 100 € el ahorro podría ser de entre 1 y 2 millones.

- Es necesario llevar a cabo estudios sobre la comprensión de los biomarcadores por parte de los pacientes, sus expectativas, actitudes y valores, así como sus preocupaciones, para ayudar en la atención futura del paciente y la formulación de políticas.
- La comunicación con los pacientes es muy importante y exige una proximidad en la relación médico/a-paciente. La decisión de ofrecer exámenes de detección del CaPcs debe ser individualizada y se debe apoyar en fuentes de información de solvencia contrastada.
- En cuanto a la equidad, los hombres de edad avanzada no deben ser excluidos automáticamente del estudio con biomarcadores moleculares para CaP simplemente por su edad.
- Un factor favorecedor de la implementación de los biomarcadores en la práctica clínica puede ser la insatisfacción de los/as profesionales con el uso de PSA, por lo que una mejor prueba de diagnóstico con pautas claras es un poderoso incentivo para el cambio.

Recomendaciones

Debido a la incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad en el momento de la elaboración de este informe, con la evidencia disponible sobre coste-efectividad y la consideración de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, no es posible hacer una recomendación a favor de la inclusión en la cartera de servicios comunes del SNS del test en orina SelectMDx para la identificación del CaPcs con el objetivo de orientar la toma de decisión sobre la realización de una primera biopsia de próstata. Únicamente se debe considerar su uso en el contexto estricto de investigación (Recomendación: CONDICIONAL).

Debido a la incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad en el momento de la elaboración de este informe, con la evidencia disponible sobre coste-efectividad y la consideración de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, no es posible hacer una recomendación a favor de la inclusión en la cartera de servicios comunes del SNS del test en sangre PHI para la identificación del CaPcs con el objetivo de orientar la toma de decisión sobre la realización de una primera biopsia de próstata. Únicamente se debe considerar su uso en el contexto estricto de investigación (Recomendación: CONDICIONAL).

La escasa evidencia disponible no permite emitir recomendaciones sobre los test en orina ProgenSA® PCA3, Mi-Prostate Score, TMPRSS2:ERG y ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay y los test en sangre 4Kscore® test, Stockholm3 test y Proclarix® test.

Título Marcadores moleculares para la detección de cáncer de próstata significativo.

Key words: Cáncer de próstata; biomarcador molecular; test de orina; test de sangre; pronóstico; revisión sistemática

Study registration: PROSPERO CRD42021240638

Executive Summary

Introduction

It is estimated that approximately 1.1 million cases of prostate cancer are diagnosed in the world every year, making it the second most common type of cancer in men. The behavior of PCa is variable according to its aggressiveness, but, in general, it is a slow-onset cancer and may not affect the life expectancy of the individual despite not being diagnosed or treated. The vast majority of cases are diagnosed in the localized phase and less than 10% of PCa begin in the metastatic phase. In this context, the stratification of patients by risk groups is a crucial aspect for decision-making. In order to identify patients at risk of suffering from clinically significant prostate cancer (csPCa), avoid unnecessary biopsies, as well as the overdiagnosis and overtreatment associated with them, a variety of molecular biomarker detection tests have been developed and commercialized.

Objective

The main objective of this Health Technology Assessment report is to evaluate the effectiveness, cost-effectiveness and ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental aspects of the incorporation of diagnostic tests, based on biomarkers in samples of blood or urine in the identification of patients with a higher risk of suffering PCa, making it possible to reduce unnecessary procedures (overdiagnosis and overtreatment).

Methodology

Effectiveness

A systematic review (SR) of the literature published up to March 2021 was carried out in the following databases: Medline and EMBASE. A comprehensive search strategy was applied that included controlled vocabulary and free text terms. The search was completed with the manual examination of the bibliographic list of the included articles. Original studies published in English or Spanish were selected that evaluated the effectiveness of diagnostic tests based on biomarkers in blood or urine samples for the identification of patients with a higher risk of suffering PCa. Randomized clinical trials (RCTs) were selected. Failing

that, it was proposed to consider cohort and case-control studies that performed an evaluation of the diagnostic validity of the markers in men with suspected PCa and clinical factors that suggested a higher risk of PCa.

The outcome measures considered were: sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the ROC curve (AUC).

The risk of bias of the included observational studies was assessed according to the QUADAS-2 scale.

Quantitative synthesis of the results was performed by meta-analysis using the statistical program STATA in its version 14.

The evaluation of the quality of the evidence and the grading of the strength of the recommendations was carried out following the methodology of the international working group Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Cost-effectiveness

An SR of cost-effectiveness studies was conducted from the search described above. Selection criteria included economic evaluations developed in parallel with primary studies and economic models. Outcome measures could be quality-adjusted life years (QALYs) or any of the other measures selected in the effectiveness review. The selection, critical reading, and data extraction was performed by economists. The methodological quality was assessed with the Critical Reading Cards of OSTEBA. A narrative synthesis of the results was carried out.

A de novo economic evaluation was developed for Spain in which the performance of a biomarker test, before biopsy, was compared with only biopsy, with the aim of detecting PCa in suspected men in Spain. In the strategy to be evaluated, only men with a positive biomarker or higher than the cut-off point would undergo the biopsy. A decision tree was designed to model the short term (one year), and a Markov model, with annual cycles, for the long term (the entire life of the patient), in which both the perspective of the National Health System (NHS), including direct health costs, such as social, also adding productivity losses. Both perspectives were presented separately. Health outcomes were measured in terms of years of life gained (YLG) and QALY and, additionally, in the short term, avoided biopsies. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is also estimated. The costs were expressed in 2021 euros. A deterministic sensitivity analysis and a probabilistic sensitivity analysis were carried out to quantify the uncertainty surrounding the decision to be made.

As a complementary measure, a budget impact analysis was carried out to estimate the cost for the NHS of incorporating biomarker tests, before biopsy, in the population susceptible to receiving this technology. This analysis was carried out for a time horizon of one year. Similarly, several scenarios were evaluated, drawn from different unit costs of the biomarker and population sizes, through a sensitivity analysis on the budgetary impact.

Ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental aspects

The scope of the evaluation of these aspects was based on the same population, intervention and comparison described above for the evaluation of the effectiveness and cost effectiveness. The electronic databases MEDLINE, EMBASE and WOS were systematically searched for articles (search date: March 2021). A narrative synthesis of the results was performed, taking into account criteria of relevance and coherence of the results.

Results

Effectiveness and safety

No RCTs were found that could be finally included according to the pre-established selection criteria. Therefore, diagnostic performance studies with an observational design were considered. Sixty-five studies were included with a total of 34,287 participants, conducted in Germany, Austria, China, Korea, the United States, Spain, France, the Netherlands, Ireland, Italy, Japan, Lithuania, Norway, the United Kingdom, Russia, Singapore, and Taiwan. Seven of the studies were conducted in multiple countries simultaneously. The overall quality of the evidence was considered very low.

The sample size of the studies ranged from 50 to 1,544 participants. The mean age of the men included in the studies was around 64.45 years (SD: ± 2.19).

The diagnostic tests analyzed in the selected studies were as follows: PHI (37 studies), PHI density (5 studies), ProgenSA® PCA3 (12 studies), SelectMDx (5 studies), MyProstateScore (5 studies), 4Kscore® test (4 studies), TMPRSS2: ERG (2 studies), Stockholm3 (2 studies), ExoDx Prostate IntelliScore (1 study) and ProclariX® test (1 study). All studies included biopsy as a comparator.

None of the studies considered evaluated the incorporation of the NADia ProVue and Prostate Core Mitomic Test blood tests, as well as the Post-DRE Urine Test and Prostarix™ urine-based tests.

With respect to the urine tests, ProgenSA® PCA3, for the cut-off point of 15, yielded a sensitivity that was found between 93% and 99% and a specificity of 37%. The cut-off point of 20 showed a sensitivity of between 89% and 99% and a specificity of 51%. Finally, at the cut-off point of 35, the sensitivity ranged between 62% and 71%, while the specificity increased to 59-66%.

In the case of the SelectMDx test, an average sensitivity and specificity of 84% (95% confidence interval (CI): 71% to 92%; $I^2 = 79.7\%$; $k = 5$; $n = 1,957$) and 49% (95% CI: 26% to 72%; $I^2 = 93.9\%$; $k = 5$; $n = 1,957$) were obtained, respectively.

Regarding the MyProstateScore, this test showed a sensitivity of between 96.6% and 97.4% and a specificity of between 28.6% and 34.6%.

No data related to the sensitivity and specificity of TMPRSS2: ERG (area under the curve, AUC: 0.64-0.75) were identified.

Regarding the blood tests, for PHI, with a cut-off point between 15 and 20, the average sensitivity and specificity were 99% (95% CI: 97% to 100%; $I^2 = 76.26\%$; $k = 4$; $n = 2,994$) and 14% (95% CI: 9% to 19%; $I^2 = 87.03\%$; $k = 4$; $n = 2,994$), respectively. When the cut-off point was raised to the 20-25 range, an average sensitivity and specificity of 96% was obtained (95% CI: 94% to 98%; $I^2 = 73.26\%$; $k = 7$; $n = 6,698$) and 24% (95% CI: 18% to 30%; $I^2 = 95.57\%$; $k = 7$; $n = 6,698$), respectively. With a cut-off point of 25-30, the PHI showed a sensitivity for detecting the risk of suffering PCa of 95% (95% CI: 89% to 98%; $I^2 = 85.72\%$; $k = 10$; $n = 6,321$) and a specificity of 33% (95% CI: 23% to 45%; $I^2 = 98.27\%$; $k = 10$; $n = 6,321$). For the cut-off point between 30 and 35, the average sensitivity and specificity were 87% (95% CI: 81% to 91%; $I^2 = 88.94\%$; $k = 10$; $n = 5,964$) and 49% (95% CI: 41% to 58%; $I^2 = 95.53\%$; $k = 10$; $n = 5,964$), respectively. For the cut-off point between 35 and 40, the average sensitivity and specificity were 79% (95% CI: 66% to 88%; $I^2 = 83.13\%$; $k = 5$; $n = 1,164$) and 56% (95% CI: 48% to 64%; $I^2 = 81.78\%$; $k = 5$; $n = 1,164$). Finally, with a cut-off point of 55, the sensitivity was 42% (95% CI: 32% to 53%; $I^2 = 73.61\%$; $k = 3$; $n = 2,028$), while the specificity was 87% (95% CI: 72% to 95%; $I^2 = 98.28\%$; $k = 3$; $n = 2,028$).

PHI shows a higher sensitivity and specificity in patients of Asian origin than in those patients of European origin for the 15-20 ranges ($S = 100\%$; 95% CI: 99% to 100%; $E = 13\%$; 95% CI: 4% to 22% vs. $S = 98\%$; 95% CI: 96% to 100%; $E = 13\%$; 95% CI: 8% to 19%) and 20-25 ($S = 99\%$; 95% CI: 97% to 100%; $E = 30\%$; 95% CI: 20% to 39% vs. $S = 95\%$; 95% CI: 93% to 97%; $E = 21\%$; 95% CI: 16% to 26%). The sensitivity in the 30-35 ranges was higher in patients of Asian origin ($S = 91\%$; 95% CI:

84% to 97%) and African American origin (S = 91%; 95% CI: 78% to 100%) than in those patients of European origin (S = 85%; 95% CI: 79% to 91%), and the specificity was higher in patients of Asian origin (E = 58%; 95% CI: 46% to 70%) followed by those patients of European origin (E = 49%; 95% CI: 41% to 57%) and patients of African American origin (E = 26%; 95% CI: 11% to 41%). In the 35-40 range, no differences were observed between patients of Asian origin and those of European origin.

No subgroup analysis could be performed by type of PCa risk definition.

In relation to the 4Kscore® test and, assuming a risk of suffering csPCa equal to or greater than 7.5%, the sensitivity was 95.5% and the specificity was 32.1%; whereas when a risk of 12% was assumed, the sensitivity decreased to 90.1% and the specificity increased to 53.5%.

Studies identified on the Stockholm3 test do not report sensitivity and specificity data for the Stockholm3 test. The AUC ranged from 0.77 to 0.86.

Proclarix® had a sensitivity and specificity of 91% and 22%, respectively.

Cost-effectiveness

Seven economic evaluations were included in the SR, five of them with a long-term horizon and two with a short-term horizon. The biomarkers evaluated were PHI, EPI, SelectMDx and 4Kscore. One of the economic evaluations was carried out for Spain (financed by the industry) and consisted of a cost-utility analysis that compared SelectMDx before biopsy with biopsy for all subjects from the perspective of the health system. In general, all the studies are of medium methodological quality and conclude that biomarkers are cost-effective and even dominant, that is, more effective and less expensive than the usual strategy (biopsy).

The results of the base case of the model developed for this report, for the short term and from the perspective of the SNS, place the alternative that includes the biomarker, specifically the SelectMDx, at €1,112.77 and 0.87 QALY, and at €862.20 and 0.84 QALY for the usual strategy. These values give rise to an ICER of €6,640.21 /QALY, which is well below the cost-effectiveness threshold recommended in Spain (€20,000 - €25,000 / QALY). Furthermore, this analysis allows us to conclude that the biomarker alternative generates a reduction in the number of performed biopsies, with an average of 414 avoided biopsies per 1,000 patients. For the long term, the biomarker becomes a dominant technology compared to the usual strategy. Probabilistic sensitivity analysis reinforces these results in both the short and long term. When analyzing the acceptability curve of the intervention to be evaluated, it is

observed that, based on an availability to pay of €25,000/QALY, the biomarker would be cost-effective with a probability of 81% from the perspective of the NHS. Regarding the social perspective, the biomarker is cost-effective for both time horizons, presenting a lower ICER in the long term.

The estimates obtained in the budget impact analysis show that the incorporation of biomarkers in the early detection of PCa in the NHS would mean an annual increase of approximately 15 million euros, for a population of 60,000 men and a unit price of the biomarker of €375. If the price fell to €100, there would be a saving of more than 1 million euros, with the same population size, and more than 2 million in the case of a population of 100,000 men.

Ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental aspects

Twenty articles were considered for the evaluation of these aspects. None of them address environmental aspects related to technology. For the rest of the aspects, the findings could be grouped into the following topics: 1) ethical challenges of molecular biomarkers, 2) communication with patients and tools to aid decision-making, 3) overdiagnosis, false negatives and new problems derived from biomarkers, 4) problems for the clinical implementation of molecular biomarkers.

Conclusions

Based on the SR on effectiveness and cost-effectiveness, the economic evaluation and the analysis of the ethical, legal, organizational, social, patient-related and environmental aspects, carried out for this ETS report, the following conclusions can be established on the incorporation of diagnostic tests based on biomarkers in blood or urine samples for the identification of patients with a higher risk of suffering csPCa:

- The following conclusions can be drawn from the best available evidence for effectiveness, which comes from 65 studies with a total of 34,287 included patients that evaluate the diagnostic accuracy of a large number of different tests:

Progenisa® PCA3

- With a cut-off point of 15, the sensitivity of the test is between 93% -99% and the specificity is 37%.
- With a cut-off point of 20, the sensitivity of the test is between 89% -99% and the specificity is 51%.

- With a cut-off point of 35, the sensitivity of the test is between 62% -71% and the specificity is between 59% -66%.

SelectMDx

- The sensitivity and specificity of the test for the identification of patients with a higher risk of suffering PCa are between 54.5% - 100% and 35.3% -78.6%, respectively (quality of evidence: very low ⊕⊖⊖⊖).

MyProstateScore

- The available evidence on the MyProstateScore is scarce (1 study). With a cut-off point of less than or equal to 10, the MyProstateScore shows a sensitivity of between 96.6% -97.4% and a specificity of between 28.6% -34.6%. When the cut-off point exceeds 10, the sensitivity ranges from 95.5% -96.7%, while the specificity remains between 29% -33.3%.

PHI

- With a cut-off point between 15 and 20, the sensitivity of the PHI diagnostic test is 99% and the specificity 14%.
- With a cut-off point between 20 and 25, the sensitivity of the PHI diagnostic test is 96% and the specificity 24% (quality of evidence: low ⊕⊕⊖⊖).
- With a cut-off point between 25 and 30, the sensitivity of the PHI diagnostic test is 95% and the specificity 33%.
- With a cut-off point between 30 and 35, the sensitivity of the PHI diagnostic test is 87% and the specificity 49%.
- With a cut-off point between 35 and 40, the sensitivity of the PHI diagnostic test is 79% and the specificity 56%.
- With a cut-off point of 55, the sensitivity of the PHI diagnostic test is 42% and the specificity 87%.
- The sensitivity and specificity of the PHI density for the identification of patients with a higher risk of suffering PCa are between 71.6%- 97.9% and 29.1% -66.5%, respectively. For the identification of patients with PCa defined as a Gleason score ≥ 7 , the range for sensitivity is 90% -97% and specificity is between 32% -39%.

4Kscore® Test

- According to the limited evidence available on the 4Kscore® Test (1 study), the sensitivity and specificity of it varies between 90.1% -95.5% and 32.1% -53.5%, respectively. Stockholm3 test

Stockholm3 test

– No data related to the sensitivity and specificity of the Stockholm3 test were identified. The AUC of the Stockholm3 test ranges from 0.77 to 0.86.

Proclarix®

– According to the limited evidence available on Proclarix® (1 study), the sensitivity and specificity of the test is 91% and 22%, respectively.

Other tests

– The available evidence on Proclarix®, TMPRSS2: ERG and ExoDx Prostate IntelliScore is still very scarce.

Subgroup analysis

– The analysis of subgroups by ethnic origin can be used to establish that:

With a cut-off point between 15 and 20, the sensitivity of the PHI diagnostic test is slightly higher in patients of Asian origin (100%) than in those patients of European origin (98%).

With a cut-off point between 20 and 25, both the sensitivity and the specificity are higher in patients of Asian origin (sensitivity=99%; specificity=30%) than in those patients of European origin (sensitivity=95%; specificity=21%).

With a cut-off point between 25 and 30, the sensitivity of the PHI diagnostic test is higher in patients of Asian origin (sensitivity=98%) than in those patients of African-American origin (sensitivity=94%) and European (sensitivity=93%). The specificity of PHI is higher in patients of Asian origin (specificity=41%), followed by those patients of European origin (specificity=30%) and African-American (specificity=15%).

With a cut-off point between 30 and 35, the sensitivity of the PHI diagnostic test is higher in patients of Asian origin (sensitivity=91%) and African-American (sensitivity=91%) than in patients of European origin (sensitivity=85%). Specificity is higher in patients of Asian origin (specificity=58%) followed by patients of European origin (specificity=49%) and African-American (specificity=26%).

With a cut-off point between 35 and 40, no differences were observed between patients of Asian and European origin.

- No studies were identified that met the pre-established selection criteria on the NADia ProVue and Prostate Core Mitomic Test blood

tests, or on the Post-DRE Urine Test and ProstarixTM urine-based tests.

- Published cost-effectiveness studies conclude that biomarkers are cost-effective in their respective countries in most circumstances. An economic evaluation of the SelectMDx biomarker before biopsy performed in Spain and funded by the industry concludes that it is a dominant strategy, that is, more effective and less expensive, compared to biopsy for all subjects.
- The independent economic evaluation carried out for this report concludes that the strategy that includes performing the biomarker test before the prostate biopsy, and performing a biopsy only when the test indicates a probability of clinically significant cancer, can be a cost-effective strategy depending on its cost per determination and its sensitivity/specificity (or cut-off point chosen for the interpretation of results). The analyzes carried out indicate that the SelectMDx biomarker is cost-effective from the NHS perspective and from the social perspective for a cost per determination of €375 (cost provided by the company). For the other biomarkers, only tentative estimates have been made due to the lack of information on their unit costs in Spain.
- The adoption of the strategy consisting of performing the biomarker test before biopsy in the entire NHS would imply a net budgetary impact that can be positive or negative (savings) depending on the unit cost per determination. For a population of 60,000 men and a unit price of the biomarker of €375, the budget impact analysis would mean an annual increase of approximately 15 million euros. If the price fell to €100, there would be a saving between 1 and 2 million euros.
- Studies are needed on patients' understanding of biomarkers, their expectations, attitudes, and values, as well as their concerns, to assist in future patient care and policy formulation.
- Communication with patients is of utmost importance and requires closeness in the doctor/patient relationship: the decision to offer PCa screening tests needs to be individualized and needs to be supported by sources of information with proven solvency.
- As regards fairness, older men should not be automatically excluded from molecular biomarker screening for PCa simply because of their age.

- Regarding the implementation of biomarkers in clinical practice, the main problems are related to the design and validity of the studies. A facilitating factor is the dissatisfaction of professionals with the use of PSA, so that a better diagnostic test with clear guidelines is a powerful incentive for change.

Recommendations

Due to the uncertainty associated with the estimates related to effectiveness at the time of preparing this report, with the available evidence on cost-effectiveness and the consideration of ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental-related aspects, it is not possible to make a recommendation for the implementation of the SelectMDx biomarker for the identification of patients with a higher risk of suffering csPCa to guide decision making for first prostate biopsy, except in the strict context of research (Recommendation: CONDITIONAL).

Due to the uncertainty associated with the estimates related to effectiveness at the time of preparing this report, with the available evidence on cost-effectiveness and the consideration of ethical, legal, organizational, social and patient, and environmental-related aspects, it is not possible to make a recommendation for the implementation of the PHI for the identification of patients with a higher risk of suffering csPCa to guide decision making for first prostate biopsy, except in the context of research (Recommendation: CONDITIONAL).

According to the limited available evidence, it is not possible to make a recommendation on the implementation of diagnostic tests based on biomarkers in urine samples Progensis® PCA3, Mi-Prostate Score, TMPRSS2:ERG and ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay and blood samples 4Kscore®, Stockholm3 and Proclix®.

Title: Molecular markers for the detection of clinically significant prostate cancer.

Key words: Prostate cancer; molecular biomarker; urine test; blood test; prognosis, systematic review.

Study registration: PROSPERO CRD42021240638

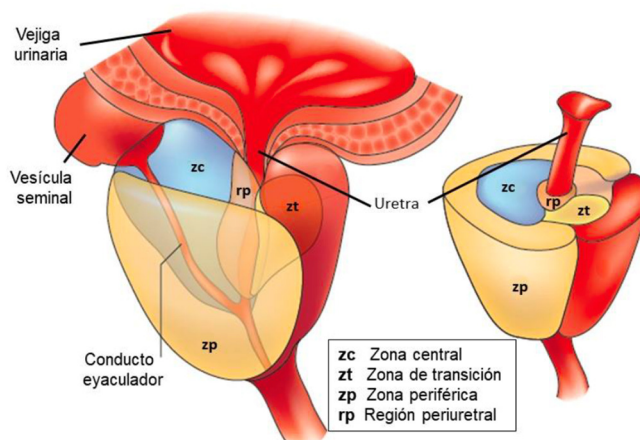
I. Introducción

I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

I.1.1. Cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es una alteración neoplásica maligna del epitelio prostático. Según la clasificación de McNeal [1], que toma la uretra como principal punto de referencia anatómico, se distinguen en este órgano: una zona periférica (ZP) que se ubica posterolateralmente, una zona central (ZC) ubicada en la base y la zona de transición (ZT), formada por dos lóbulos que se sitúan a largo de la uretra proximal. Cada una de estas zonas presenta un origen embriológico diferente, lo que le confiere características histológicas y fisiológicas propias y una susceptibilidad distinta a la hora de albergar patología [2]. Además, la próstata se encuentra envuelta por una cápsula formada por una banda fibromuscular incompleta intrínseca a la propia glándula y por la fascia periprostática [3].

Figura 1. Zonas de la próstata



Fuente: De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. *Inflammation in prostate carcinogenesis*. Nat Rev Cancer. 2007 Apr;7(4):256-69.

Aproximadamente el 75-80% de todos los casos de CaP se localizan en la ZP, que deriva embriológicamente del seno urogenital. La ZC se origina a partir del conducto de Wolff y presenta una incidencia muy baja de alteraciones neoplásicas primarias, siendo típica su afectación secundaria por tumores que se originan en otras zonas. Por último, la ZT alberga alrededor del 25% de los CaP detectados [2].

En cuanto a la clasificación anatomopatológica del CaP, los tipos histológicos de tumores epiteliales que podemos encontrar son el adenocarcinoma acinar, adenocarcinoma ductal, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso y carcinoma de células basales [4,5].

I.1.2. Cáncer de próstata clínicamente significativo

La sintomatología del CaP a menudo puede superponerse o confundirse con la ocasionada por la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Durante las primeras fases de la enfermedad, puede comportarse de forma totalmente asintomática. Cuando el tumor se encuentra más avanzado, la sintomatología obstructiva se torna más evidente y puede percibirse en algunos casos hematuria. En el caso de progresión de la enfermedad, podría observarse también edema en extremidades inferiores, algias óseas e incluso síntomas derivados de la compresión medular [6].

Generalmente, el CaP se comporta como una enfermedad de desarrollo lento con una fase preclínica prolongada y en la que muchas veces no se evidencia ninguna manifestación patológica, de hecho, muchos hombres con CaP fallecen por otras causas. Desde hace décadas existe evidencia acerca de la gran proporción de pacientes con CaP detectado como hallazgo postmortem que nunca presentaron síntomas [7].

I.1.3. Factores de riesgo del cáncer de próstata

Las circunstancias que favorecen la aparición de un CaP clínicamente evidente no se conocen con precisión, si bien es cierto que se ha descrito asociación con la edad avanzada, la etnia y con ciertos factores hereditarios. Presentar un antecedente familiar de primer grado hace que el riesgo de padecer CaP clínico se duplique y si son dos o más los familiares de primer grado afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 10 veces [8]. Factores exógenos como una dieta con mayor consumo de frutas, cereales y verduras, y un menor consumo de carne roja [9,10] y grasa de

origen animal podrían tener impacto en la reducción del riesgo de padecer un CaP sintomático [11].

I.1.4. Epidemiología del cáncer de próstata

El CaP es un problema de salud mundial. Se calcula que se diagnostican aproximadamente 1,1 millones de casos en el mundo al año, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más frecuente entre los hombres, después del cáncer de pulmón [12]. En España, teniendo en cuenta solamente a la población masculina, es, desde hace años, el primer cáncer respecto a número de casos nuevos detectados con 33.341 (143 por cada 100.000 hombres) en 2020 [13], y también la neoplasia con mayor prevalencia a los cinco años, representando un 25,8% del total según datos de 2018 [14]. La detección cada vez más temprana de los casos y el aumento en la supervivencia debido a los avances en las técnicas terapéuticas hacen que la prevalencia siga una tendencia al alza [15].

La prevalencia del CaP aumenta con cada año de edad (OR= 1,7; IC95%: 1,6-1,8) si bien, este aumento se da de forma no lineal desde el 5% en menores de 30 años (IC95%: 3-8%) al 59% en mayores de 79 años (IC 95%: 48-71%) [7]. El riesgo de padecer esta patología aumenta a partir de los 50 años en los hombres en general y de los 40 en afroamericanos o en aquellos con antecedentes familiares de CaP. La edad media de presentación del CaP es de 65 años y la mayoría de los CaP se diagnostican a partir de esa edad, siendo el grupo de 70 a 75 años el que presenta una mayor tasa de incidencia [13]. Este hecho de que el CaP se desarrolle principalmente en varones de edad avanzada junto con el paulatino envejecimiento de la población ha hecho que esta neoplasia sea un problema sanitario de primer orden.

La gran mayoría de casos de CaP se diagnostican en fase localizada, aproximadamente un 30% desarrolla una enfermedad avanzada y menos del 10% de los casos se diagnostican de inicio en fase metastásica [13].

En términos de mortalidad, el CaP constituye la quinta causa principal de muerte por cáncer [16]. Durante el año 2018 en España fallecieron 7.120 hombres por causa de un CaP (el 8,6% de todas las muertes por cáncer masculino y el 2,8 % del total de muertes entre los hombres), constituyendo la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en los varones, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal [17]. Asimismo, se estima que uno de cada 38 hombres morirá como resultado de la enfermedad [16].

I.1.5. Cribado del cáncer de próstata

Actualmente, no existen programas de cribado poblacional para el diagnóstico precoz del CaP, ya que no existe evidencia suficiente para su instauración de forma universal.

Una revisión sistemática (RS) de la Colaboración Cochrane publicada en el años 2013 concluyó que el cribado de CaP no reduce significativamente la mortalidad específica por CaP (RR= 1.00 IC95%: 0,86-1,17) [18]. En esa RS, tan solo el estudio ERSPC (siglas correspondientes a Estudio Aleatorizado Europeo de Screening del CaP en inglés), que incluyó a 162.243 varones de entre 55 y 69 años a los que siguieron durante nueve años, informó de una reducción de la tasa de fallecimientos por CaP de un 20% [19], si bien esta reducción de la mortalidad, se asocia a elevadas tasas de sobrediagnóstico y sobretratamiento [20].

Las sociedades urológicas sí recomiendan la alternativa de ofrecer una detección precoz a pacientes bien informados mediante un cribado oportunista [21].

La medición sérica del antígeno específico prostático (PSA, por sus siglas del inglés *prostate-specific antigen*) es el estándar de referencia para la detección temprana del CaP. En los hombres de 60 o más años de edad, se acepta como valor normal un nivel de PSA entre 0 y 4 ng/ml sanguíneo ya que, por encima de este valor, entre 4 y 10ng/ml, la probabilidad de presentar CaP es aproximadamente del 30%. La probabilidad de patología maligna asciende al 50% cuando se detecta un nivel de PSA por encima de 10 ng/ml.

Sin embargo, el nivel sérico de PSA no aumenta exclusivamente en la patología neoplásica sino que también puede observarse elevado en otras patologías prostáticas de carácter benigno como son la hiperplasia prostática benigna (HBP), la prostatitis, otras infecciones del aparato urinario y hasta en la retención aguda de orina [22–25].

Dada esta baja especificidad, los niveles séricos alterados este antígeno no deben valorarse de forma aislada. La sospecha del CaP debe sustentarse también en otros datos como son la edad del paciente, el volumen prostático (valorado mediante tacto rectal -DRE, del inglés *digital rectal exam*-, o mediante ecografía transrectal -ETR) y la evolución respecto a los niveles previos del antígeno [26,27].

I.1.6. Diagnóstico y clasificación del cáncer de próstata

I.1.6.1. Diagnóstico del cáncer de próstata

El diagnóstico de confirmación de CaP siempre debe ser histológico [21]. El método de elección para obtener la muestra es la biopsia guiada por ETR o ecografía transperineal con aguja de 18G y aplicando un bloqueo nervioso periprostático. Cuando el abordaje ecográfico se realiza sin imágenes previas de resonancia magnética (RM), ambas vías tienen tasas de detección comparables, aunque en algunos casos se ha observado menor tasa de infección utilizando la vía transperineal [28].

La gradación de los CaP se realiza mediante el sistema de puntuación de Gleason y mediante la aplicación de categorías pronósticas de Epstein et al. [29]. Se reconoce que las puntuaciones de Gleason contemporáneas se pueden agrupar en cinco categorías de pronóstico, grado grupos 1-5. Esta agrupación de grados también ha sido posteriormente validada por otros estudios independientes en cohortes quirúrgicas que muestran una correlación significativa con el resultado, aprobado por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP), la Sociedad de Patología Genitourinaria (GUPS, del inglés *Genitourinary Pathology Society*) y en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016. El grado grupo también se conoce como Grado ISUP o Grado OMS en otras publicaciones. El grado grupo debe informarse en paralelo con la puntuación de Gleason. En el caso de que la pieza se haya obtenido mediante prostatectomía radical, la puntuación correspondería a la suma de los dos patrones histológicos de crecimiento tumoral más frecuentes, pudiendo obtener cada uno de ellos un valor de 1 a 5, de menos a más agresivo, por lo que la escala oscila de 2 a 10 puntos. En las muestras obtenidas mediante biopsias por punción, se debe incluir el patrón más frecuente, y también el peor patrón tumoral, aunque se encuentre en una proporción inferior al 5% del material biopsiado [30].

El uso de la RM nuclear multiparamétrica (mpMRI, del inglés *multi-parametric magnetic resonance imaging*) presenta alta sensibilidad y moderada especificidad en el diagnóstico de lesiones clínicamente significativas. Sin embargo, en pacientes de muy bajo riesgo, debido a su baja especificidad, daría lugar a un aumento de falsos positivos [31]. Las directrices de la Asociación Europea de Urología (AEU) sobre CaP recomiendan el uso de mpMRI antes de realizar una biopsia de próstata en pacientes sin biopsia previa y con sospecha de CaP [32].

I.1.6.2. Clasificación del cáncer de próstata

El estadio del CaP puede determinarse mediante el sistema TNM, desarrollado por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en colaboración de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), que proporciona información sobre el tamaño y la extensión anatómica del tumor primario, la afectación ganglionar y la afectación a distancia (metástasis) [33,34] (Tabla 1).

Tabla 1. Sistema TNM para el estadiaje de neoplasias		
T - Tumor primario (basado en el tacto rectal)		
TX	Tumor primario no evaluable	
T0	No evidencia de tumor primario	
T1	T1a	Tumor diagnosticado de forma accidental en un examen histológico, y afecta ≤5 % del tejido prostático extirpado
	T1b	Tumor diagnosticado de forma accidental en un examen histológico, y afecta >5 % del tejido prostático extirpado
	T1c	Tumor no palpable diagnosticado en una biopsia con aguja fina de uno o ambos lóbulos de la próstata (p. ej. realizada por un aumento de concentraciones de PSA)
T2	Tumor palpable y limitado a la próstata	
	T2a	Tumor que compromete a no más de la mitad de un lóbulo prostático
	T2b	Tumor que compromete a más de la mitad de un lóbulo
	T2c	Tumor que se extiende a ambos lóbulos
T3	Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática	
	T3a	Extensión extracapsular (por uno o ambos lados)
	T3b	El tumor infiltra una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o infiltra las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (p. ej. el esfínter externo de la uretra, el recto, la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica)	
N - Ganglios linfáticos regionales (pélvicos)		
NX	Los ganglios linfáticos regionales no se han evaluado	
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales	
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales	
M - Metástasis a distancia		
M0	No metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	

Tabla 1. Sistema TNM para el estadiaje de neoplasias

M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Hueso
M1c	Metástasis a distancia con o sin metástasis óseas (viscerales)

La estratificación de los pacientes mediante grupos de riesgo es un aspecto crucial para la toma de decisiones. La combinación del estadio y el grado histológico utilizando la anteriormente citada puntuación de Gleason, junto con la medición de valores como el PSA o el volumen prostático permiten establecer una clasificación del riesgo clínico, aunque, hoy en día, esta predicción sigue siendo imperfecta y continúa en discusión.

Epstein definió por primera vez el concepto de CaP clínicamente no significativo basándose en hallazgos histológicos de piezas obtenidas mediante prostatectomía radical, buscando aquellos pacientes candidatos a seguir una vigilancia activa [29]. Más adelante, propuso una clasificación del riesgo avalada por la ISUP que buscó reflejar de una forma más fidedigna la agresividad tumoral y adecuarse a las recomendaciones clínicas del momento [35]. En 2018, además, estableció criterios basados en modelos de predicción para detectar el CaP clínicamente insignificante: aquel que presente un volumen tumoral de 0,5 cm³, grado de Gleason ≤ 6 y localización limitada al órgano [36].

Por otro lado, la clasificación de D'Amico establece tres grupos de pronóstico en función de los niveles séricos de PSA, la puntuación de Gleason y el estadio clínico en el momento del diagnóstico, que son los siguientes [37,38].

- Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤ 10 ng/ml.
- Riesgo intermedio: cT2b o Gleason = 7 o PSA >10 y ≤ 20 ng/ml.
- Alto riesgo: cT2c o PSA ≥ 20 ng/ml o Gleason >7 .

La Asociación Americana de Urología (AUA) y la Asociación Europea de Urología (EAU), han desarrollado su propio sistema de clasificación coincidente con el de D'Amico mientras que el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) ha añadido un cuarto grupo de riesgo muy bajo en su clasificación, agrupando a los pacientes cT1, PSA <10 ng/ml, Gleason ≤ 6 , <3 cilindros de biopsia positivos, cada cilindro con $<50\%$ de afectación, y densidad del PSA $<0,15$ ng/ml/g [39,40].

Tabla 2. Grupos de riesgo de la EAU para la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado

Muy bajo riesgo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
PSA <10 ng/ml Densidad del PSA <0,15 ng/ml/g	PSA <10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA >20 ng/ml	Cualquier PSA
+ Gleason ≤6	+ GS <7 (ISUP grade 1)	/ GS 7 (ISUP grado 2/3)	/ GS >7 (ISUP grado 4/5)	+ GS (cualquier grado ISUP)
+ cT1	+ cT1-2a	/ cT2b	/ cT2c	+ cT3-4 o cN+
Localizado				Localmente avanzado
Nota: EAU: Asociación Europea de Urología; GS: Puntuación de Gleason; ISUP: Asociación Internacional de Patología Urológica; PSA: antígeno prostático específico				

La biopsia tiene probabilidad de encontrar CaP que nunca hubiera originado una enfermedad clínica, causando sobrediagnóstico y, debido a que muchos pacientes son tratados, también sobretratamiento. Debe tenerse en cuenta que el arsenal terapéutico disponible para esta enfermedad no es inocuo pues presenta altas tasas de efectos adversos, con repercusión en la calidad de vida del paciente como pueden ser la incontinencia urinaria y la impotencia. Por lo que, idealmente, los métodos de detección deberían centrarse únicamente en los cánceres que progresarán, no en los que serán inofensivos [7].

El objetivo de numerosas investigaciones ha sido poder ofrecer una actitud expectante mediante vigilancia activa de una forma segura, sin asumir el riesgo de tratar insuficientemente a los pacientes.

1.1.7. Uso actual de la tecnología

Con el objetivo de personalizar aún más la estratificación del riesgo de padecer un CaPcs, evitar biopsias innecesarias, así como el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociado a éstas, o predecir el pronóstico de los pacientes ya diagnosticados, se han desarrollado, evaluado y comercializado una variedad de pruebas de detección de biomarcadores moleculares.

Los biomarcadores deben evaluarse mediante técnicas objetivas, cuantitativas y mecanismo-específicas y, además, en la medida de lo posible, ser obtenidos a partir de muestras accesibles mediante métodos no invasivos.

Aquellos casos de CaP más difíciles de estratificar, como son los de nuevo diagnóstico localizado, de riesgo bajo e intermedio con una puntuación de Gleason de 6 o de 7, en los que la decisión entre adoptar

una vigilancia activa o aplicar un tratamiento con intención curativa no está del todo clara, podrían ser el grupo en el que aplicar esta tecnología tome especial relevancia.

En la actualidad, existen varios test basados en la detección de biomarcadores existentes en sangre y en orina disponibles en el mercado para el manejo del CaP en distintas situaciones, como son Prostate Health Index -PHI (Beckman Coulter, Inc.), 4Kscore® (OPKO Health, Inc.), SelectMDx y Prostarix (Metabolon, Inc.), para evitar biopsias innecesarias a pacientes con CaP indolente tras detectar un PSA elevado; Mi-Prostate Score (MLabs) o Proclarix® test, para distinguir cánceres significativos (que requieren tratamiento) de los no significativos (que podrían vigilarse con seguridad) una vez ya se ha diagnosticado el cáncer; y, por último, ProgenSA® PCA3 (Gen-Probe Incorporated), 4Kscore® y PHI, para ayudar a descartar falsos-positivos o errores en biopsia en etapas anteriores, lo que permitiría identificar candidatos para una nueva biopsia.

En 2020, la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO), la EAU y la AUA han incluido cinco test en una recomendación conjunta para el CaP localizado (Oncotype Dx, Prolaris, Decipher, Decipher PORTOS y ProMark).

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

I.2.1. Biomarcadores moleculares

La OMS define biomarcador como cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda medirse en el cuerpo o en sus productos e influir o predecir la incidencia de resultado o enfermedad [41]. Durante las últimas décadas, la gran cantidad de datos moleculares y el progreso de la farmacogenómica han demostrado que puede ser de gran utilidad [42] caracterizar el perfil molecular de los tumores para poder adaptar las opciones de tratamiento, supervisar las respuestas terapéuticas y detectar la aparición de resistencias a las terapias.

La identificación de biomarcadores del CaP que se pueden medir de forma no invasiva, por ejemplo, en una muestra de sangre u orina, es de particular importancia, ya que, a diferencia de las muestras tisulares, es más sencillo obtenerlas durante el curso de la enfermedad, evitando, además, las complicaciones propias de la biopsia. Estos biomarcadores, a menudo denominados biomarcadores circulantes o biopsias líquidas,

podrían llegar a reflejar mejor la heterogeneidad del tumor que las biopsias individuales [43].

1.2.2. Test de detección de biomarcadores en el cáncer de próstata en tejido prostático

Los test basados en la detección de biomarcadores existentes en el mercado pueden aplicarse en diferentes fases del proceso diagnóstico. Tal y como señalan Olleik et al., existen test diseñados con el objetivo de reducir el número de biopsias innecesarias en pacientes con niveles séricos de PSA de 2 a 10 ng/ml, con DRE sospechoso o en hombres mayores de 45 o 50 años con antecedentes familiares de CaP [44].

ConfirmeMDx, Progensa® PCA3, 4Kscore® y PHI están diseñados para aplicarse en pacientes con sospecha de CaP, pero con resultados negativos o indeterminados en la biopsia y su finalidad es identificar a aquellos pacientes en los que sí sea necesario repetir la obtención de tejido prostático.

Para pacientes con resultados positivos previos en las biopsias, en los que es necesario distinguir formas agresivas que requieren tratamiento de las clínicamente insignificantes, existen pruebas comercializadas como son OncotypeDX, Decipher, Prolaris, ProstaVysion, ProMark y Mi-Prostate Score.

Los pacientes con CaP T3, con niveles crecientes de PSA, con márgenes quirúrgicos positivos o con patología postquirúrgica adversa, en los que es necesario evaluar la posibilidad de ofrecer tratamiento adicional, podrían beneficiarse de las siguientes pruebas: Decipher, ProMark, Prolaris y NADiA ProsVue.

Por lo tanto, algunos de los test disponibles en el mercado podrían tener varias indicaciones según la fase en la que se encuentre el proceso diagnóstico del paciente.

1.2.2.1. Test de detección de biomarcadores para la identificación del cáncer de próstata clínicamente significativo.

Entre las pruebas disponibles concretamente para la detección del CaPcs, algunas de ellas se basan en la detección de marcadores localizados en el propio tejido prostático.

Decipher

Desarrollado por GenomeDx Biosciences, evalúa 22 biomarcadores genómicos de ARN codificante y no codificante para mejorar la predicción de recidiva bioquímica tras una prostatectomía radical, pero también puede identificar a pacientes con CaP de alto riesgo que precisarán radioterapia o privación androgénica.

OncotypeDx

Desarrollado por Genomic Health, ofrece una puntuación genómica de la próstata (GPS) que toma valores desde 0 (bajo) hasta 100 (alto) referidos a la agresividad de la enfermedad. Consta de un panel genómico de 727 genes más ocho genes adicionales predictores de recurrencia [45].

Promark

Desarrollado por Metamark, detecta ocho proteínas y usando análisis de inmunofluorescencia revela su expresión en la muestra biopsiada. Mediante una puntuación que toma un rango entre 0 y 1, ofrece un riesgo favorable si $\leq 0,33$ o desfavorable si $\geq 0,80$.

Prostavysion (Bostwick Laboratories)

Detecta mediante tinción inmunohistoquímica tres biomarcadores (HOXD, ERG y PTEN): si el resultado es un triple positivo indica mal pronóstico y un triple negativo indica un pronóstico favorable.

Prolaris (Myriad Genetics)

Se basa en la expresión del ARNm en el tejido prostático determinando una combinación de 31 genes que participan en la progresión del ciclo celular y de 15 genes de mantenimiento. Ofrece una puntuación que mide la agresividad del CaP.

En la Tabla 3 se detallan los test de detección de biomarcadores en tejido prostático, sus objetivos y las biomoléculas implicadas.

Tabla 3. Test de detección de biomarcadores de cáncer de próstata en tejido prostático

Nombre del test	Biomolécula	Objetivo
Decipher	ARNm	Recidiva bioquímica Riesgo de CaPcs
OncotypeDx	ARNm (727 + 8 genes)	Recurrencia
Promark	CUL2, DERL1, FUS, HSPA9, PDSS2, pS6, SMAD4, YBX1	Riesgo
Prostavysion	HOXD, ERG, PTEN	Pronóstico
Prolaris	ARNm (46 genes)	Agresividad
Nota: ARNm: ácido ribonucleico mensajero; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; CUL2: del inglés <i>Cullin 2 gene</i>; DERL1: del inglés <i>Derlin 1 gene</i>; ERG: del inglés <i>ETS Transcription Factor ERG</i>; PTEN: del inglés <i>Phosphatase And Tensin Homolog</i>; FUS: del inglés <i>FUS RNA binding protein</i>; HOXD: del inglés <i>homeobox D</i>; HSPA9: del inglés <i>Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 9</i>; PDSS2: del inglés <i>Decaprenyl Diphosphate Synthase Subunit 2</i>; pS6: del inglés <i>Taste 2 Receptor Member 63 Pseudogene</i>; SMAD4: del inglés <i>SMAD Family Member 4</i>; YBX1: del inglés <i>Y-Box Binding Protein 1</i>		

I.2.2.2. Test de detección de biomarcadores circulantes en muestras de orina y sangre

Existen en el mercado otros test de detección de biomarcadores practicables en muestras de orina y de sangre. La utilidad de cada uno de los test se detalla a continuación.

I.2.2.2.1. Test diagnósticos aplicables en muestras de orina

ProgenSA® PCA3

El test ProgenSA® fue desarrollado por Gen-Probe y obtuvo la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2012 para su uso en pacientes con sospecha de CaP y que presentan uno o más resultados de biopsia negativos. Se fundamenta en la expresión que el gen PCA3 hace de forma característica en el CaP. Consiste en detectar en muestra de orina tras masaje prostático, tanto la concentración del propio PCA3 como de moléculas de ARN de PSA y calcula la relación entre estas, proporcionando una puntuación. Un valor de PCA3 menor de 25 se asocia con una menor probabilidad de CaP [46,47].

Mi-Prostate Score

MLabs hace una combinación de la detección en muestras de orina de PCA3 de ProgenSA®, T2: ERG unido a los niveles séricos de PSA para así

reflejar una evaluación del riesgo de CaPcs (puntuación de Gleason >7) en la biopsia.

SelectMDx

Esta prueba se basa en la detección de dos biomarcadores (HOXC6 y DLX1) en muestras de orina obtenidas tras masaje prostático en aquellos pacientes con niveles de PSA entre 4-10 ng/ml. Proporciona una puntuación del riesgo de presentar un CaP de alto grado por lo que podría utilizarse en la toma de decisiones clínicas.

ExoDx Prostate IntelliScore (EPI test)

Desde 2019, este test está incluido en la guía de práctica clínica sobre pautas de detección temprana de cáncer de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [48]. Utiliza un algoritmo independiente de las características clínicas para proporcionar una puntuación referida al riesgo, que permite distinguir entre la patología prostática benigna y la patología maligna de bajo grado en hombres a partir de 50 años con niveles de PSA entre 2-10 ng/ml [49,50].

Se basa en la detección de exosomas que contienen ARNm de PCA3, ERG, SPDEF en muestras de orina sin necesidad de masaje prostático. Utiliza como punto de corte el valor 15,6, siendo los valores superiores, de mayor riesgo y los valores <15,6, de menor riesgo. Puede contribuir a reducir el número de biopsias innecesarias.

TMPRSS2: ERG

El gen TMPRSS2 está situado en el locus 21q22.3 y codifica para un receptor transmembrana de la familia STP (serín proteasa transmembrana de tipo II) con estructura multimérica. La expresión de este gen se encuentra regulada por andrógenos y, al activarse, el dominio serín-proteasa se libera de la superficie celular al espacio extracelular y activa a PAR-2 (receptor activado proteasa), que tiene un papel importante en la metástasis del CaP [51].

El gen ERG codifica para una proteína nuclear que consta de 363 residuos y que se une al ADN actuando como factor de transcripción [52]. Se cree que su expresión puede responder a señales mitogénicas y de estrés actuando sobre genes diana causantes de tumorigénesis y, además, es el gen más comúnmente expresado en el CaP [53].

La fusión de estos dos genes es un reordenamiento que se observa de forma común en los casos de CaP. Tiene una sensibilidad del 37%, una especificidad del 93% y un VPP del 94%, tras un masaje prostático para la detección de CaP. Algunos autores proponen su uso combinado con otros biomarcadores para aumentar la especificidad [54].

Prostarix

Desarrollado por el laboratorio CLIA en Metabolon, Inc. y ofrecido a través de Bostwick Laboratories, se aplica en orina que debe ser obtenida inmediatamente después de un masaje prostático y, posteriormente, ser sometida a centrifugación. En el sedimento obtenido, el test busca detectar cuatro metabolitos patológicos mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas [55].

Su utilidad está orientada para servir de ayuda a la decisión de realizar biopsia en hombres con PSA moderadamente alto y con DRE no patológico. Se ha demostrado la existencia de perfiles de metabolitos significativamente distintos entre los tejidos sanos y los tejidos con CaP, mejorando la predicción de los tumores localizados (área bajo la curva, AUC: 0,53-0,62) y la recurrencia del CaP a los 5 años (AUC: 0,53-0,64) [55].

En la Tabla 4 se recogen los test de detección de biomarcadores en muestras de orina más conocidos, sus objetivos y las biomoléculas implicadas.

Tabla 4. Test de detección de biomarcadores de cáncer de próstata en muestras de orina		
Nombre del test	Biomolécula	Objetivo
Mi-Prostate Score	PCA3 de Progensa, T2:ERG y nivel sérico de PSA	Riesgo de CaPcs
SelectMDx	HOXC6 y DLX1	Riesgo de CaP de alto grado
ExoDx Prostate IntelliScore	ARNm de PCA3, ERG, SPDEF	Distinción entre la patología prostática benigna y patología maligna de bajo grado
Progensa® PCA3	ARN de PCA3 y de PSA	Probabilidad de CaP
TMPRSS2: ERG	TMPRSS2 y ERG	Probabilidad de CaP
Prostarix	Sarcosina, alanina, glicina y glutamato	Probabilidad de CaP localizado y recidivas
ARNm: ácido ribonucleico mensajero; CaP: cáncer de próstata; CaP: cáncer de próstata clínicamente significativo; DLX1: del inglés <i>distal-less homeobox 1</i> ; HOXC6: del inglés <i>homeobox C6</i> ; PCA3: antígeno cáncer próstata 3, del inglés <i>Prostate Cancer Antigen 3</i> ; PSA: antígeno prostático específico, del inglés <i>prostate-specific antigen</i> ; SPDEF: del inglés <i>SAM pointed domain containing ETS transcription factor</i> ; T2:ERG: fusión génica entre la proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2) y el factor de transcripción ERG		

De los test anteriores tienen marcado CE: Mi-Prostate Score, SelectMDx, ExoDx Prostate IntelliScore y Progensa® PCA3.

1.2.2.2.2. Test diagnósticos aplicables en muestras de sangre

PHI

El PHI fue desarrollado por Beckman Coulter, Inc. en asociación con la Red de Investigación de Detección Temprana del *National Cancer Institute* (NCI) y aprobado por la FDA en 2012 [56]. Se trata de una fórmula matemática en la que se incluyen tres biomarcadores presentes en suero sanguíneo: $-(p2PSA / fPSA) \times PSA^{1/2}$. El proPSA, péptido formado por 7 aminoácidos, es una forma molecular del PSA libre (fPSA). Existen otros tipos de proPSA, con cinco, cuatro o dos aminoácidos más que el PSA, pero la forma p2PSA que se encuentra incluida en el cálculo es la que ha sido identificada como la más prevalente en extractos tumorales [57].

El uso previsto de PHI es tanto distinguir las patologías prostáticas benignas de las malignas, como la identificación de CaP agresivo. Las investigaciones de Lazzeri et al. demostraron que el uso del p2PSA y del PHI mejoraron la precisión para el diagnóstico de CaP en pacientes con niveles de PSA entre 2 y 10 ng/ml y con puntuación de Gleason ≥ 7 , en comparación con el fPSA y PSA [58]. Asimismo, en 2013, se demostró que el PHI superó significativamente al PSA total y al fPSA en la detección de CaP agresivo en pacientes con antecedentes familiares de CaP, así como que el p2PSA, el %psPSA y el PHI están directamente correlacionados con la clasificación histológica de Gleason ($\rho = 0,247$, $P = 0,038$; $\rho = 0,366$, $P = 0,002$; $\rho = 0,464$, $P < 0,001$, respectivamente) [59].

4Kscore®

Se trata de un panel de marcadores de la calicreína: PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreína humana 2. Existe evidencia sobre la utilidad de esta prueba en la detección de pacientes sometidos a cirugías innecesarias, por lo que podría evitar el sobretratamiento [60]. Otros estudios también han demostrado la capacidad del test para detectar el CaP clínicamente no significativo y también la predicción de enfermedad metastásica [61]. Asimismo, se ha evaluado su utilidad para reducir el número de biopsias innecesarias [62].

CellSearch® Circulation Tumor Cells

Esta prueba se basa en la detección de células tumorales circulantes que se desprenden de la masa tumoral y que viajan por el torrente sanguíneo. Se ha demostrado que estas células no solo tienen interés en el cáncer avanzado, sino que también pueden detectarse durante los primeros estadios de la enfermedad, por lo que podrían resultar útiles para seguir la respuesta al tratamiento y para predecir recurrencias [63].

Consta de un reactivo de ferrofluido y reactivos inmunofluorescentes que se dirigen al antígeno EpCAM para fijarse a las células tumorales circulantes. La detección en sangre de estas células predice un peor pronóstico. En pacientes que han recibido quimioterapia citotóxica, que presentan metástasis óseas y aquellos con supervivencia global más corta, se ha detectado en sangre más de 5 células/7,5ml [64].

NADia ProsVue

Consiste en una prueba de sangre que determina la tasa de cambio total de PSA a lo largo del tiempo midiendo concentraciones extremadamente bajas de PSA de tres muestras de sangre tomadas después de una prostatectomía radical, ayudando así a identificar a los pacientes con bajo riesgo de recurrencia [44].

Proclarix® test

Esta prueba basada en sangre se ha desarrollado para detectar el CaPcs puntuación de Gleason >7) y mejorar el algoritmo de decisión de la biopsia. Combina trombospondina-1, cathepsina D, PSA total, fPSA y la edad del paciente para calcular una puntuación de riesgo [65].

En la Tabla 5 se recogen algunos de los test de detección de biomarcadores en muestras de sangre, sus objetivos y las biomoléculas implicadas.

Tabla 5. Test de detección de biomarcadores de cáncer de próstata en muestras de sangre		
Nombre del test	Biomolécula	Objetivo
PHI	PSA, p2PSA y fPSA	Distinción entre la patología prostática benigna y patología maligna de bajo grado Riesgo de CaP agresivo
4Kscore®	PSA, fPSA, iPSA y calicreína humana 2	Detección de CaP clínicamente no significativo Predicción de enfermedad metastásica. Reducción del número de biopsias innecesarias
CellSearch® Circulation Tumor Cells	Células tumorales circulantes	Probabilidad de CaP de peor pronóstico: no respuesta a tratamiento, recidivas
NADia ProsVue	PSA	Riesgo de recidiva
Proclarix® test	Trombospondina-1, cathepsina D, PSA total, fPSA	Detección de CaP clínicamente significativo

CaP: cáncer de próstata; iPSA: antígeno prostático específico intacto, del inglés *intact prostate-specific antigen*; PHI: índice de salud prostático, del inglés *prostate health index*; PSA: antígeno prostático específico, del inglés *prostate-specific antigen*; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés *free prostate-specific antigen*; p2PSA: (-2) proantígeno prostático específico, del inglés *(-2)pro prostate-specific antigen*

De los test previos tienen marcado CE los siguientes: 4Kscore®, PHI y NADiA ProsVue.

1.2.3. Marco regulatorio de la tecnología en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización no detalla específicamente, como ocurre con otras técnicas o procedimientos, cada una de las pruebas diagnósticas de laboratorio que se financian y, por lo tanto, no recoge explícitamente los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina ayudan a la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs. De manera genérica, en los anexos II y III de dicho decreto se encuentran incluidas las pruebas de laboratorio dentro de los procedimientos diagnósticos con acceso desde atención primaria y especializada.

Posteriormente, la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, desarrolla la cartera común de servicios en el área de genética señalando una serie de criterios para el acceso a dicha cartera. Dicha norma recoge los tipos de análisis genéticos o moleculares entre los que se encuentran aquellos dirigidos a la detección de enfermedades en fase presintomática, siempre que estén respaldados por la evidencia científica en cuanto a su validez analítica y utilidad clínica, es decir, constituir un elemento esencial para el diagnóstico, pronóstico, selección y seguimiento de tratamientos, si bien no detalla cada una de las pruebas que incluye.

Por último, las Comunidades Autónomas, la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), el Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS), la Mutualidad General Judicial (MUGEJU) y el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) son las responsables de facilitar el contenido de la cartera común en su ámbito de gestión, siempre que se cumplan los criterios establecidos y exista una indicación clínica respaldada por el especialista correspondiente. Por tanto, las Comunidades Autónomas pueden facilitar aquellas pruebas que consideren más adecuados en el marco de lo establecido en el citado Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre y siempre y cuando estas

cumplan además los requisitos específicos y autorizaciones que se exige para su comercialización en España a este tipo de pruebas.

En la actualidad, desde el nuestro conocimiento, los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina ayudan a la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP comercializados en España son: PHI, 4Kscore®, Progensis® PCA3 y SelectMDx.

I.3. Justificación de la evaluación

En este momento son varias las pruebas en orina y sangre basadas en biomarcadores disponibles en el mercado que podrían ser útiles para distinguir cánceres significativos (que requieren tratamiento) de los no significativos (que podrían observarse con seguridad).

Este proceso de aproximación a un diagnóstico cada vez más certero, proporciona al paciente la posibilidad de tomar una decisión informada compartida con su médico. Sin embargo, es importante valorar la relación riesgo/beneficio de cada prueba, dado que las consecuencias de los mismos pueden comprometer la calidad de vida del paciente a corto, medio y largo plazo.

Este informe surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación dependiente del Consejo Interterritorial del SNS, en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS.

II. Objetivos

El objetivo del presente informe de ETS es conocer si la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina ayudan a la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs, posibilitando reducir procedimientos innecesarios (sobrediagnóstico y sobretratamiento).

Los objetivos específicos son:

- Evaluar la efectividad del uso de los biomarcadores de pronóstico identificados en sangre u orina en pacientes con sospecha de CaP para reducir el sobrediagnóstico y sobretratamiento.
- Revisar el coste-efectividad de los biomarcadores de pronóstico identificados en sangre u orina a partir de la bibliografía y evaluar el coste-efectividad de estas pruebas frente a la práctica clínica habitual en España desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).
- Describir los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales relacionados con el uso de los biomarcadores identificados en sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs, así como, explorar la experiencia, valores y preferencias que tienen pacientes y profesionales en cuanto al uso de esta tecnología.
- Describir las necesidades de investigación desde la perspectiva de los pacientes, cuidadores, profesionales sanitarios e investigadores sobre el uso de los biomarcadores, tanto en sangre como en orina, como parte de la estrategia diagnóstica del CaP.

Alcance

La población diana son los pacientes con sospecha de CaP que presentan factores clínicos que sugieren un mayor riesgo de CaPcs.

Se contemplarán los aspectos relacionados con la efectividad y el coste-efectividad, los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, así como las necesidades de investigación sobre la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs.

El nivel asistencial de uso potencial de la tecnología es el ámbito de la atención especializada.

No se abordará el uso de test diagnósticos basados en biomarcadores en tejido prostático ni el uso de test en muestras de sangre u orina para otro fin que no sea la identificación de pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP significativo.

El presente informe está dirigido a los profesionales sanitarios que tienen contacto directo o toman decisiones en el cuidado de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP, así como a gestores sanitarios

II.1. Preguntas de investigación

Efectividad clínica

- ¿Cuál es el efecto esperado de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina en la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs?

Coste-efectividad

- ¿Cuál es el coste-efectividad de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs?

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

- ¿La introducción de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs daría lugar a nuevos problemas éticos, legales, sociales y de pacientes, y ambientales?

III. Metodología

La realización del presente informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico HTA Core Model ® (versión 3.0) de la red EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) [66] y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS [67].

Para abordar los objetivos del presente informe se realizaron dos revisiones sistemáticas (RS) de la literatura disponible sobre la efectividad y el coste-efectividad de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP. Además, se desarrolló un modelo económico para evaluar el coste-efectividad de los mejores biomarcadores frente a la estrategia habitual desde la perspectiva del SNS y desde la perspectiva social. Finalmente, se realizó otra RS de la literatura disponible sobre los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales relacionados con los test diagnósticos. Por tanto, se identificaron las necesidades de investigación en esta temática resultado de las RS de la literatura realizadas, incluyendo la perspectiva de profesionales, investigadores y pacientes.

III.1. Efectividad

Se realizó una RS de la literatura, de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane [68] y presentada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA [69].

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles RS previas u otros informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema, que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión, se realizó una búsqueda preliminar en las siguientes bases de datos y páginas web:

- Trip Database.
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).
- Planned and Ongoing Projects (POP) database de EUnetHTA.

Posteriormente, se realizó una identificación, evaluación y síntesis de estudios primarios relevantes publicados sobre los efectos de la

incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP.

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Diseño de estudio

A priori se consideró incluir:

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Se excluyeron, por tanto, los siguientes tipos de publicaciones:

- Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA).
- Revisiones sistemáticas.
- Estudios observacionales longitudinales.
- Series de casos y casos aislados.
- Estudios transversales.
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor y opiniones.
- Estudios en animales.
- Estudios in vitro.

En caso de que, para la evaluación de la efectividad, no se encontraran ECA disponibles, se considerarían los ECnA y los estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control. En caso de ausencia adicional de esta evidencia, se planteó realizar una evaluación únicamente de la validez diagnóstica de los marcadores para lo cual se considerarían los estudios de rendimiento diagnóstico.

Tipo de participantes

Hombres con sospecha de CaP que presentan factores clínicos que sugieren un mayor riesgo de CaPcs.

Los estudios que informaron resultados de una población mixta de la que un subgrupo cumplía nuestros criterios de inclusión se incluyeron si los resultados para este subgrupo se informaban de forma separada o si estos representaban más del 80% de la población objetivo.

Intervención

Pruebas en sangre o en orina basadas en la determinación de biomarcadores, utilizadas con el objetivo de ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs que puedan condicionar su supervivencia.

Se consideraron al menos las siguientes pruebas:

Orina: SelectMDx, ProgenSA® PCA3, ProstarixTM, ExoDxTM Prostate IntelliScore, TMPRSS2:ERG, Mi-Prostate Score, Post-DRE Urine Test.

Sangre: 4Kscore® test, CellSearch® Circulation Tumor Cells, PHI, NADiA ProsVue, Prostate Core Mitomic Test.

Comparación

Test alternativo, biopsia tisular o biopsia prostática, resonancia magnética, práctica habitual.

Resultados

Se consideraron los siguientes tipos de resultado:

- Mortalidad por CaP.
- Metástasis.
- Biopsias prostáticas.
- Resonancias magnéticas prostáticas.
- Cambios en la decisión de tratamiento, la estratificación del paciente o la disminución del tratamiento intervencionista.
- Comorbilidad.
- Efectos adversos de las pruebas.
- Resultados informados por el paciente (PROMs, del inglés patient reported outcomes measures) y experiencias informadas por el paciente (PREMs, del inglés patient reported experience measures).

En caso de tener que recurrir a los estudios de rendimiento diagnóstico, se consideraron los siguientes tipos de resultados:

- Rendimiento diagnóstico: tasa de identificación de cáncer clínicamente significativo.
- Exactitud o precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, falsos negativos (FN), falsos positivos (FP), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN).

Tipo de publicación

Únicamente se incluyeron los estudios originales publicados completos. Por lo tanto, los resúmenes de congresos fueron excluidos.

Idioma de la publicación

Se incluyeron únicamente los estudios publicados en inglés y español.

Fecha de publicación

Dado que la tecnología que se evalúa ha surgido en los últimos años, se consideraron únicamente los estudios publicados a partir de 2010 hasta la actualidad.

III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Con la finalidad de identificar aquellos estudios que cumplieran los criterios de selección preestablecidos, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas que se recogen en la siguiente Tabla:

Tabla 6. Bases de datos bibliográficas consultadas. Efectividad		
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
MEDLINE	Ovid	26/02/2021
EMBASE	Elsevier	01/03/2021

La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente para MEDLINE, combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre, en torno a los siguientes términos: “*prostate cancer*”, “*prostatic neoplasms*” y “*molecular biomarker*”. La búsqueda se restringió a los estudios publicados de enero de 2010 en adelante. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a EMBASE. En el Anexo 1 del presente informe se muestra la estrategia de búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa Reference Manager Edition Versión 10© (Thomson Scientific, EE.UU.) para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

Con el objetivo de localizar posibles ECA en fase de ejecución sobre la efectividad y el coste-efectividad de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs, se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS (fecha búsqueda: 29/05/2021).

III.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores/as de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios serían finalmente incluidos en la presente RS. Cuando hubo duda o desacuerdo entre ambos/as revisores/as, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un/a tercer revisor/a. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.4. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Dos revisores/as, de forma independiente y por duplicado, realizaron la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Cuando hubo desacuerdo entre ambos/as se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un/a tercer revisor/a. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA se consideró utilizar la herramienta RoB-2 desarrollada por la Colaboración Cochrane [70], que incluye los criterios clásicos para evaluar la calidad metodológica de este tipo de diseño.

Para los estudios de rendimiento diagnóstico, se utilizó la escala QUADAS-2 [71] (el instrumento completo se muestra en el Anexo 2). En esta escala se consideran cuatro áreas fundamentales de evaluación: 1) La selección de los pacientes; 2) El test o prueba en estudio; 3) Los estándares de referencia; y 4) El flujo de los pacientes y el cronograma del estudio; que se aplica en las siguientes fases: 1) Resumen de la pregunta de investigación (pacientes, prueba diagnóstica, prueba de referencia, enfermedad o condición de salud que se estudia); 2) Adaptación de la escala al estudio en concreto que se analiza; 3) Diagrama de flujo de cada estudio, que permitirá evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio e identificar el método de inclusión de los participantes; 4) Evaluación del riesgo de sesgo y aplicabilidad (¿qué

información se proporciona para evaluar el riesgo de sesgo?, preguntas orientativas, valoración del riesgo de sesgo y aplicabilidad). Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los estudios se clasificaron globalmente como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo.

III.1.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por dos revisores/as utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada.

Inicialmente, se realizó una prueba piloto de extracción de dos de los estudios en paralelo y de forma independiente por parte de los revisores/as para unificar criterios de extracción. A partir de ahí, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por dos revisores/as y comprobada por un/a tercero revisor/a. Cuando hubo duda o desacuerdo entre ambos/as revisores/as, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con el/la tercer/a revisor/a. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente: identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), diseño y metodología (objetivo y duración del estudio, características de los pacientes, tamaño de muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados clínicos y económicos evaluadas, tipo de análisis, perspectiva y fuentes de información utilizadas), resultados del estudio y conclusiones.

Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara para evitar la posible duplicación de resultados.

III.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

Cuando los estudios fueron suficientemente homogéneos en términos de participantes, intervenciones y medidas de resultado, se ha realizado una síntesis cuantitativa o meta-análisis de los resultados. En caso contrario, la información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con ayuda de tablas. Se informa por separado de los hallazgos para los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina.

Tras comprobar la homogeneidad metodológica en los estudios incluidos y con el fin de realizar los meta-análisis del rendimiento de los test para la detección del riesgo de sufrir CaPcs, se extrajeron los valores de sensibilidad y especificidad informados en cada estudio o se estimaron a partir de los datos a los que se tuvo acceso en cada caso. Se escogieron los valores de sensibilidad y especificidad para realizar el meta-análisis y no los valores predictivos, dado que estos últimos dependen de la prevalencia de la condición que se esté estudiando y podría existir demasiada variabilidad entre estudios. Se especificaron a priori las siguientes variables confusoras para un potencial análisis de subgrupos: tipo de test diagnóstico, punto de corte del test diagnóstico, definición de riesgo de CaPcs y origen étnico.

Se incluyeron todos los datos de la tabla 2 x 2 de todos los test para la detección del riesgo de sufrir CaPcs en los artículos incluidos en el programa estadístico Review Manager (RevMan) (versión 5.4.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2020), que calcula la sensibilidad y la especificidad con intervalos de confianza (IC) del 95%. Cuando se dispuso de datos suficientes, se realizaron meta-análisis para estimar y comparar el rendimiento de las pruebas. Se exportaron los datos de RevMan 5 a STATA en su versión 14 para realizar los meta-análisis sobre el rendimiento de los test diagnósticos para la detección del riesgo de sufrir CaPcs en estudio siguiendo un modelo de efectos aleatorios bivalente, tal y como recomienda *The Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group* [72], que parte de la asunción de que los *logit* de sensibilidad y especificidad siguen una distribución normal bivalente. En los casos en los que alguno de los estudios incluidos no presentó ningún caso verdadero positivo o ningún falso negativo se aplicó la corrección por continuidad.

La heterogeneidad estadística en los resultados del meta-análisis fue evaluada gráficamente presentando la sensibilidad y especificidad de cada estudio en un *forest plot*, así como mediante el test estadístico de heterogeneidad de la I^2 de Higgins et al. [73], para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar.

El sesgo de publicación fue evaluado mediante el gráfico de asimetría de Deeks [74] y se consideró un nivel de significación del 0,05 a partir del cual sospechamos de la existencia de sesgo de publicación.

El meta-análisis se realizó con ayuda del comando *midas* [75] del programa estadístico Stata en la versión 14.

III.2. Coste-efectividad

Se realizó una revisión del coste-efectividad de los biomarcadores para la detección del CaPcs siguiendo la metodología empleada para la RS de la efectividad. También se informa de acuerdo a las directrices de la declaración PRISMA [69].

III.2.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Diseño de estudio:

Se incluyeron evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos. El tipo de análisis podía ser análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad y minimización de costes. Aunque se consideró la posibilidad de incluir análisis coste-consecuencia y evaluaciones económicas parciales realizadas en España, esto finalmente no fue necesario ni posible.

Tipo de participantes:

Hombres con sospecha de CaP que presentan factores clínicos que sugieren un mayor riesgo de CaPcs.

Intervención:

Pruebas en sangre o en orina basadas en la determinación de biomarcadores, utilizadas con el objetivo de ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs que puedan condicionar su supervivencia.

Se consideraron al menos los siguientes:

Orina: SelectMDx, Progenisa® PCA3, ProstarixTM, ExoDxTM Prostate IntelliScore, TMPRSS2-ERG, Mi-Prostate Score, Post-DRE Urine Test.

Sangre: 4Kscore® test, CellSearch® Circulation Tumor Cells, PHI, NADiA ProsVue, Prostate Core Mitomic Test.

Comparación:

Test alternativo, biopsia tisular o biopsia prostática, resonancia magnética, práctica habitual.

Resultados:

Se incluyeron aquellos estudios en los que se informó sobre costes expresados en unidades monetarias y efectos respecto al programa en comparación, sean estos expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), efectos en unidades monetarias o cualquiera de las medidas de resultado seleccionadas para la RS de la efectividad.

Tipo de publicación:

Artículos originales completos.

Idioma de la publicación:

Se incluyeron los estudios publicados en inglés y español.

Fecha de publicación:

A partir de 2010.

III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

No se hizo una búsqueda independiente de estudios de coste-efectividad de la búsqueda general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consúltase el apartado III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.

III.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección se describe en el apartado III.1.3. Proceso de selección de estudios. De forma complementaria a lo descrito allí, dos revisores/as economistas revisaron una muestra de conveniencia de los resultados de la búsqueda para asegurar que ningún estudio económico relevante fuera omitido de la selección.

III.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica

Dos revisores/as (economistas), de forma independiente y por duplicado, realizaron la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Cuando hubo desacuerdo entre ambos/as se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un/a tercer/a revisor/a. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Para la valoración crítica de las evaluaciones económicas incluidas se utilizó las Fichas de Lectura Crítica para este tipo de estudios de OSTEBA [76] Este instrumento permite clasificar la calidad de los estudios en baja, media y alta. Las evaluaciones económicas realizadas para España fueron además evaluadas mediante el instrumento de Philips et al. [77] para modelos y la lista de López Bastida et al. [78] para la comprobación de requisitos de evaluaciones económicas en España.

III.2.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por dos revisores/as utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada.

Inicialmente, se realizó una prueba piloto de extracción independiente de los/las revisores/as en dos de los estudios para unificar criterios de extracción. A partir de ahí, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por dos revisores y comprobada por un/a tercer/a revisor/a. Cuando hubo duda o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con el tercer revisor/a. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología (objetivo, diseño y duración del estudio, características de los pacientes, descripción de las intervenciones, medidas de resultado, tipo de análisis, perspectiva, etc.) y con los resultados del estudio (resultados de efectividad, costes, RCEI, etc.) con especial atención a las fuentes de información clínicas empleadas para el desarrollo de la evaluación económica y el coste del biomarcador.

III.2.6. Síntesis de los datos

Se realizó una síntesis narrativa con tabulación de resultados. Se presentan resultados separadamente de los resultados de los análisis coste-utilidad, es decir, aquellos estudios donde la principal medida de resultado son los AVAC, de los otros estudios con medidas de resultados clínicas. Se presentan las ratios en unidades monetarias originales, así como la conversión a euros de España de 2021 mediante el CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter [79].

III.3. Análisis económico

III.3.1. Análisis de coste-efectividad

La evaluación económica respeta las recomendaciones de la guía para la realización de evaluaciones económicas en España de López-Bastida et al. [78]. Se construyó un modelo matemático siguiendo métodos y técnicas descritas en la bibliografía y aceptadas internacionalmente [80,81]. Se presentan métodos y resultados siguiendo los estándares de CHEERS [82].

Un modelo es una representación simplificada de la realidad. En evaluación económica de tecnologías sanitarias se utilizan modelos matemáticos cuyos inputs provienen de distintas fuentes, incluidos estudios clínicos. En el caso que nos ocupa las fuentes están limitadas por la escasez de estudios relacionados directamente con los biomarcadores, más allá de los estudios de pruebas diagnósticas identificados en la revisión sistemática.

III.3.1.1. Alternativas en comparación

La Guía de Práctica Clínica (GPC) europea [83] para el CaP publicada en el año 2021 incluye una recomendación débil del uso de biomarcadores en hombres sin síntomas con PSA 2–10 ng/mL y DRE normal. Sin embargo, incluye una recomendación fuerte a favor del uso de pruebas de imagen y calculadora de riesgo. A pesar de esto, se diseñó un modelo en el que se evaluó el coste-efectividad de los biomarcadores con las pruebas científicas disponibles hasta ahora.

Se realizó una evaluación económica completa en la que se compararon costes y efectos de dos estrategias diagnósticas del CaPcs. Atendiendo a las categorizaciones comúnmente utilizadas, se definió CaPcs como aquel que se clasifica como ISUP grade ≥ 2 ($GS \geq 7$; $GG \geq 2$).

La estrategia habitual consiste en realizar biopsia prostática (prueba invasiva) a todos los sujetos con sospecha de cáncer de próstata. Por lo tanto, esta estrategia no incluye el uso del biomarcador.

La estrategia evaluada consiste en realizar una prueba con biomarcador antes de realizar la biopsia, de modo que solo se realiza la biopsia a aquellos sujetos que presenten un resultado positivo o con un valor superior al punto de corte establecido en la prueba con biomarcador. A pesar de que en la RS de este informe se ha identificado un número importante de biomarcadores, PHI, 4KScore, ProgenSA®

PCA3 y SelectMDx son las cuatro pruebas mencionadas en la GPC europea. Además, los datos disponibles solo permiten evaluar el coste-efectividad de SelectMDx para España, por lo que el caso base se realiza para este biomarcador.

Por tanto, en este modelo no se evalúa el coste-efectividad de los biomarcadores como prueba de cribado ni como prueba para determinar una segunda biopsia ante biopsia negativa. Además, dado que existe escasa evidencia que compare los distintos biomarcadores entre sí [83], dicha comparación tampoco se llevó a cabo en este informe.

III.3.1.2. Población

Se define como ‘pacientes con sospecha de CaP’ a los hombres con PSA elevado (i.e. PSA al menos superior a 2 ng/mL e inferior a 10 ng/mL) o DRE anormal que, de acuerdo con la práctica clínica habitual, se realizarían una biopsia para el diagnóstico de CaP localizado. No se tuvieron en cuenta en el modelo aquellos sujetos cuyo nivel de sospecha es tal que la biopsia es, por protocolo, la primera opción diagnóstica (i.e. PSA > 10 ng/mL), debido a que la probabilidad de sufrir cáncer de próstata, en estos casos, es superior al 50% [84].

III.3.1.3. Horizonte temporal

Se realizaron los análisis para dos horizontes temporales. En el corto plazo el horizonte temporal fue de 1 año, mientras que en el largo plazo fue toda la vida del paciente. En este último caso, se descontaron costes y efectos futuros a una tasa de descuento del 3% en el caso base y del 0% y 5% en el análisis de sensibilidad, tal y como se recomienda en España [78].

III.3.1.4. Medidas de resultado

La principal medida de resultado son los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Esta medida de resultado es muy habitual en la evaluación de tecnologías sanitarias ya que permite aunar en una sola medida la supervivencia y la calidad de vida. La calidad de vida se aproxima mediante el concepto de utilidad. Las utilidades se refieren a preferencias individuales por determinados estados de salud y varían entre 0 (muerte) y 1 (salud perfecta), aunque en algunos casos se han observado estados de salud con valores negativos, es decir, considerados peores que estar muertos.

También se tuvieron en cuenta otros desenlaces de interés como las biopsias innecesarias evitadas y cánceres clínicamente significativos diagnosticados / no detectados en el corto plazo, así como los AVG en el largo plazo.

III.3.1.5. Perspectiva

En el caso base la perspectiva del análisis fue la del SNS, por lo que solo se incluyeron costes directos sanitarios (potencialmente) cubiertos por el SNS en España: aquellos relacionados con el corto plazo (coste de pruebas invasivas y no invasivas, coste de visitas a especialistas, coste de complicaciones serias) y con el largo plazo (seguimiento del cáncer, tratamiento, pruebas, visitas). Los costes se expresaron en euros de 2021.

La perspectiva social, es decir, aquella que considera los costes soportados por toda la sociedad, incluyó, además de los costes directos sanitarios, el coste por pérdidas de productividad debido a morbilidad o mortalidad prematura (antes de la edad de jubilación). Estos costes fueron incluidos en aquellos escenarios donde los pacientes tienen una edad inferior a 65 años en el momento del diagnóstico, y por tanto todavía están en edad de trabajar (en España la edad efectiva de jubilación es de media 65 años). La aproximación a su coste se basó en el enfoque del capital humano [80].

III.3.1.6. Medida de síntesis

Se combinaron los resultados estimados de costes y efectividad de las alternativas estudiadas mediante la ratio coste-efectividad incremental (RCEI). De forma genérica se representa de la siguiente manera:

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Esta ratio indica el coste por AVAC, donde C representa el coste, E la efectividad (AVAC), y A y B las dos estrategias en comparación.

Se presentan resultados de costes, efectividad y coste-efectividad para el corto y para el largo plazo por separado, para cada una de las perspectivas.

Como extensión del caso base se presentan una serie de escenarios donde se combinan distintas posibilidades de costes y especificidades y sensibilidades de los biomarcadores más relevantes. Cuando fue

necesario se estimó el coste unitario para el que cada biomarcador sería coste-efectivo.

La RCEI se interpreta teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad más recientemente estimado para España, 25.000 €/AVAC [85].

El modelo y los análisis se implementaron con el programa informático Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation) y el lenguaje de programación Visual Basic.

III.3.1.7. Descripción del modelo

Para el diseño del modelo y con el fin de representar la práctica clínica habitual se siguió la mencionada GPC europea de 2021 para el CaP [83] (dado que la nacional está desactualizada) y otros estudios realizados en España, y se consultó con los expertos clínicos del equipo elaborador de este informe y otros asesores, con el fin de que dieran validez al modelo y su representación simplificada de la realidad (validación de apariencia del modelo).

Se construyó un modelo matemático híbrido formado por:

- a) Un árbol de decisión que representa el corto plazo, desde la constatación de la sospecha hasta el diagnóstico e incluyendo las potenciales consecuencias del proceso diagnóstico, en particular la posible aparición de complicaciones tras la biopsia prostática (figura 2). Suponemos que el proceso diagnóstico dura 3 meses dado que el periodo medio desde la primera consulta hasta el diagnóstico es de 89 días (IQR=123,5) en el estudio EMPARO-CU [86] y que las complicaciones, de aparecer, aparecen de forma inmediata tras la biopsia prostática. Por simplificación del problema, el periodo de corto plazo se extiende durante un año (al igual que los ciclos del largo plazo, véase siguiente punto) y se presupone que los pacientes reciben tratamiento tras el término de este año. Dada la naturaleza del problema, que incluye toma de decisiones sobre pruebas y decisiones posteriores en un periodo de tiempo de corto plazo, se optó por un árbol de decisión para su representación y resolución.
- b) Un modelo de Markov que representa el curso de la enfermedad en el largo plazo y con ciclos anuales (figura 3). El modelo de Markov es uno de los más adecuados para representar enfermedades crónicas o de larga duración donde el paciente atraviesa distintos estados de salud. Los ciclos son anuales dado que el CaP no progresa rápidamente por lo que progresiones anuales parecen razonables y así se hace en la mayoría de los modelos de CaP identificados (en esta y otras

revisiones). Este modelo cubre toda la vida del paciente (hasta los 100 años de edad).

La GPC europea recomienda comenzar a hacer pruebas PSA a partir de los 50 años, siempre que no existan antecedentes familiares de CaP o ascendencia africana, en cuyo caso el punto de corte pasa a ser 45 años. En nuestro modelo, el análisis se realizó para una cohorte hipotética de hombres de 50 años de edad al inicio. Esto, junto con los otros parámetros del modelo hace que la edad media en el momento diagnóstico del conjunto de la cohorte coincida aproximadamente con el valor estimado en el estudio EMPARO-CU, 67,8 años (DE=7,6) [86]. Otras edades de inicio fueron probadas en el análisis de sensibilidad.

Figura 2. Árbol de decisión (corto plazo)

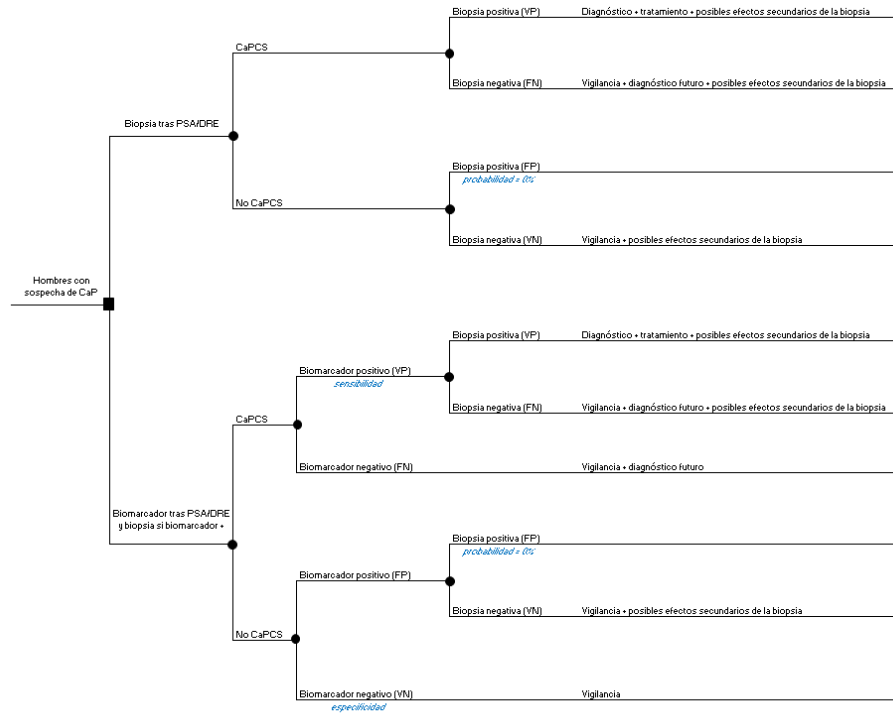
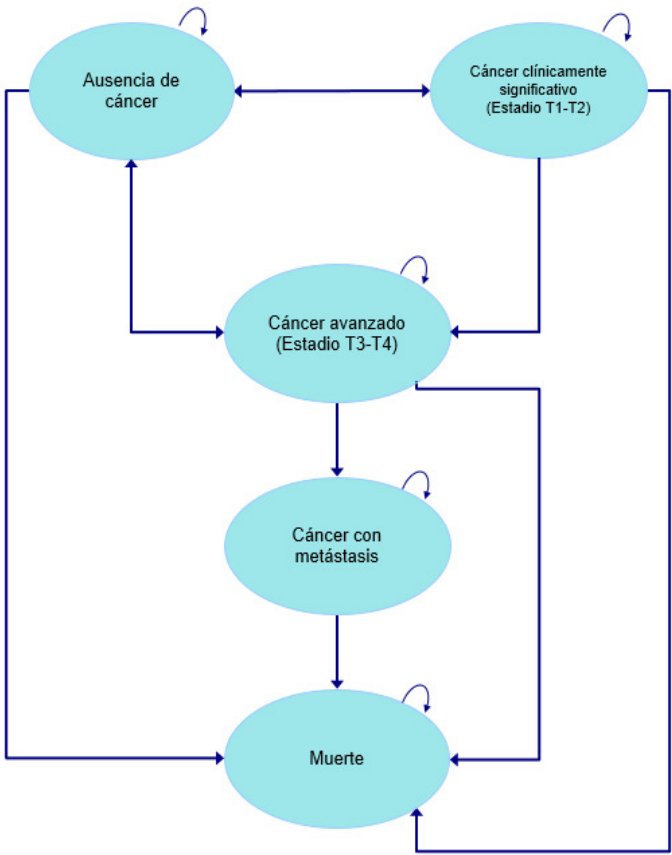


Figura 3. Modelo de Markov (largo plazo)



Descripción del árbol de decisión

El árbol de decisión no se estructura siguiendo el orden del proceso (primero pruebas y después diagnóstico como resultado de las pruebas) sino de acuerdo con el estado de salud, cáncer y ausencia de cáncer. Esto permite incluir directamente en el modelo los valores de sensibilidad y especificidad del biomarcador obtenidos del meta-análisis.

Del primer y principal nodo de decisión parten 2 ramas, una por cada estrategia diagnóstica:

En la primera estrategia se realiza una biopsia prostática a todos los pacientes con sospecha de cáncer, práctica habitual en España. De la biopsia se obtiene un resultado positivo o negativo en CaPcs. En el árbol de decisión, un nodo final con resultado negativo significa que el paciente puede haber recibido un diagnóstico negativo de CaP o un diagnóstico de CaP clínicamente no significativo.

La segunda estrategia consiste en hacer al paciente una prueba de biomarcador antes de realizar la biopsia prostática. Esta es la alternativa a evaluar, donde los individuos se realizan una prueba de detección, aplicando uno de los test propuestos, y únicamente pasan por biopsia aquellos pacientes con resultado positivo o que hayan superado el punto de corte establecido para los tests. Tras la biopsia, los pacientes reciben un diagnóstico positivo o negativo, al igual que en la estrategia anterior.

Descripción del modelo de Markov

Una vez terminado el proceso diagnóstico los pacientes, independientemente de la estrategia diagnóstica seguida, entran en dos posibles estados: ausencia de cáncer y cáncer clínicamente significativo. La distribución inicial de los pacientes entre los distintos estados se basa en los resultados del modelo en el corto plazo, los cuales son distintos dependiendo de la estrategia diagnóstica seguida. Suponemos además que, dado el riesgo de partida ($PSA < 10$ ng/mL), de ser diagnosticado el sujeto lo es con estadios iniciales T1 o T2. Este es el estadio que hemos denominado ‘cáncer clínicamente significativo’.

En el estado ‘ausencia de cáncer’ se incluyen personas sin cáncer en ese momento y aquellas que podrían tener un cáncer sin implicaciones clínicas o no clínicamente significativo. Ambos podrían desarrollar cáncer clínicamente significativo en etapas posteriores.

Una persona puede progresar en su enfermedad a lo largo del tiempo, siendo los ciclos de un año, es decir, los cambios entre estados se producen tras estar al menos un año en el estado de partida. Suponemos que únicamente los pacientes en estadios T1 a T4 pueden recibir tratamiento curativo y regresar al estado ‘ausencia de cáncer’.

Suponemos que no se dan recidivas. Tanto del estadio T1 o T2 como desde el estado 'ausencia de cáncer' se puede progresar al estado 'cáncer avanzado' donde los pacientes tienen CaP en estadios T3 o T4. Únicamente desde este estado se puede avanzar al estado 'cáncer con metástasis'. También suponemos que únicamente se puede fallecer debido al CaP estando en el estado 'cáncer con metástasis'.

En el modelo existe un estado absorbente, la muerte, el cual implica que una vez se entra en él ya no se puede salir. Se puede alcanzar este estado desde cualquier otro.

III.3.1.8. Parámetros y fuentes de información

Para la identificación de los valores de los parámetros del modelo se acudió a los resultados del meta-análisis desarrollado en este informe y se realizaron revisiones cuasi-sistemáticas de la bibliografía, además de consultar fuentes estadísticas y realizar consultas con expertos.

Habida cuenta de la incertidumbre debida a la falta de información en la literatura científica, el modelo también viene determinado por una serie de supuestos discutidos y aprobados por los autores del informe, y validados por el panel de expertos/revisores externos.

Probabilidades y uso de recursos en el corto plazo

En el corto plazo, para el que se modeliza el árbol de decisión con un horizonte temporal de 1 año, se estableció el supuesto de que ningún sujeto fallece, ni como resultado del proceso diagnóstico, ni debido a CaP o cualquier otro motivo. Por lo tanto, en ambas alternativas, por definición, el número de AVG es 1 y por tanto no se consideran los AVG como medida de resultado en el corto plazo.

Los parámetros principales del modelo, sensibilidad y especificidad de los biomarcadores, así como la probabilidad de que un paciente sea diagnosticado de CaPcs, se obtuvieron del meta-análisis realizado en este informe. La evidencia científica ha permitido realizar diversos análisis teniendo en cuenta los distintos valores de efectividad de los cuatro biomarcadores nombrados anteriormente. No es posible realizar análisis para distintos niveles de riesgo.

Se asumió una visita con el urólogo para aquellos pacientes que directamente se realizan la biopsia y una visita más para aquellos que previamente, además, se realizan la prueba con el biomarcador. En ambos casos se trataría de visitas para la interpretación del resultado de la prueba y la decisión sobre el curso a seguir en función de este. No obstante, con el fin de obtener el coste total del proceso diagnóstico completo, para su uso en el largo plazo, se ha incluido una visita adicional

en ambas estrategias que correspondería con la primera visita en la que se detecta un PSA elevado o DRE anormal.

La biopsia tiene una especificidad de 100% (IC 95%: 0,91-1,00) en la detección de cáncer clínicamente significativo (ISUP $\geq$ 2), pero no es 100% sensible [31]. Por tanto, suponemos en el modelo que puede darse retraso diagnóstico debido a un falso negativo en la biopsia pero que no habrá sobretratamiento porque no hay falsos positivos tras biopsia. Este último supuesto es coherente con la medida de resultado evaluada que es cáncer clínicamente significativo. Los cánceres clínicamente no significativos serían identificados como tales y no serían tratados, solo monitorizados.

Suponemos también que el rendimiento diagnóstico es similar entre los distintos tipos de biopsias (transrectal, transperineal, etc.) [87], ya que no es objeto de este modelo evaluar esta tecnología, solo tener en cuenta que no es infalible aunque sea la prueba de referencia actual. No obstante, la sensibilidad de la biopsia para detectar el cáncer se varía en el análisis de sensibilidad determinístico.

La biopsia, al tratarse de un procedimiento invasivo, puede acarrear una serie de complicaciones en el periodo posterior a su realización. Por ello, se tuvieron en consideración en el modelo aquellas complicaciones que pueden tener mayores consecuencias en términos de salud y costes. Estas serían las complicaciones que requieren hospitalizaciones, como la sepsis, y la retención urinaria, cuyos porcentajes de pacientes afectados se han extraído de la GPC europea [83]. La duración de la hospitalización por sepsis y de la retención urinaria, tomando como referencia, para esta última, el momento de la retirada del catéter uretral, se basó en los datos expuestos por Pinkhasov et al. (2012) [88]. El periodo de baja laboral debido a sepsis utilizado en el modelo para el cálculo de la pérdida de productividad fue el recogido en el manual publicado por el Ministerio de Empleo y Seguridad Social [89]. No se consideran las complicaciones de hemorragia (hematuria, hematospermia) y la disfunción eréctil [90], al ser mayoritariamente transitorias.

La mayor probabilidad de infección con biopsia transrectal (en comparación con la transperineal) [87,91], y el hecho de que las infecciones aumentan con la edad [92], se tuvo en cuenta en el análisis de sensibilidad al variarse estos parámetros suponiendo valores mínimos y máximos identificados en estudios publicados. Otros análisis de sensibilidad se aplican a otros parámetros clave del modelo en el corto plazo.

Suponemos que ningún paciente rechaza la realización del procedimiento para la biopsia prostática.

No se ha tenido en cuenta en el análisis el uso de la mpMRI. La GPC europea más reciente recomienda realizar una mpMRI antes de realizar la biopsia prostática (*Strength rating: Strong*). Sin embargo, en los estudios incluidos en la RS en este informe muy pocos estudios usan la mpMRI como parte del proceso diagnóstico antes de la biopsia. Además, según una encuesta realizada entre oncólogos radioterápicos en España, la mpMRI en hombres que no habían pasado antes por biopsia era una de las indicaciones menos frecuentes (16%) [93]. Por tanto, no se considera parte de la práctica clínica habitual en la actualidad y no se tiene en cuenta.

Probabilidades y uso de recursos en el largo plazo

Entre aquellos pacientes con biomarcador negativo y con cáncer clínicamente significativo (que hubiera sido detectado si se hubiera realizado la biopsia), habrá retraso diagnóstico. Entre aquellos pacientes sin cáncer clínicamente significativo según la biopsia, una parte dejará de recibir tratamiento al haber fallado en el diagnóstico la biopsia. El retraso diagnóstico en pacientes con cáncer no será superior a 2 años [94], ya que las pruebas de PSA/DRE se repiten cada 2 años en el caso de riesgo alto (y cada 8 años en los demás casos) [83]. La proporción de casos con riesgo alto o bajo provienen de la literatura. Suponemos que durante estos 2 años los costes y la calidad de vida serán similares a la de aquellos pacientes sin cáncer clínicamente significativo.

Solo en el caso de aquellos pacientes con retraso diagnóstico, suponemos que el PSA seguirá dando resultados positivos y crecientes y, por tanto, solo en estos casos se repetirá el proceso diagnóstico evaluado, sea una nueva biopsia o biomarcador + biopsia. Esto es un supuesto fuerte dado que hombres con falsa sospecha en un determinado momento podrían desarrollar cáncer posteriormente.

La vigilancia activa y la recomendación de detección precoz se limitó a menores de 75 años puesto que la GPC europea recomienda parar el diagnóstico temprano en función de la esperanza de vida (y el estado de la persona), dado que los hombres con menos de 15 años de esperanza de vida tienen poca probabilidad de beneficiarse del diagnóstico temprano [83] y dado que la esperanza de vida en hombres en 2020 en España es de 79,6 años (www.ine.es). Esto no es óbice para que aquellos pacientes diagnosticados anteriormente sigan siendo tratados con posterioridad a esta edad. Los pacientes diagnosticados una vez cumplidos los 75 años escapan al objetivo de nuestro modelo y no fueron modelizados, por tanto.

Tras los sucesivos procesos diagnósticos (en pacientes con sospecha de cáncer) suponemos que se diagnosticará un número de

casos proporcional a la incidencia anual de CaP (tasa estandarizada por edad: 103,04 por 100.000, según estimaciones de Galcerán et al. [95]) y que la incidencia será 100% en estadios T1 a T4. La distribución de casos entre estadios T1-T2 y T3-T4 se basó en las proporciones del estudio de Bonfill et al. [95].

Las mayoría de las probabilidades de transición entre estados del modelo de Markov, incluyendo la probabilidad de muerte por cáncer de próstata, se tomaron del ensayo ProtecT [96]. El ensayo clínico aleatorizado ProtecT comparó tres brazos de tratamiento (monitorización activa, cirugía, radioterapia) en pacientes con CaP localizado en estadios T1 y T2 (N>1500). Fue realizado en Reino Unido entre 1999 y 2008, y cuenta con diversos estudios publicados incluyendo el seguimiento a 10 años [96–100].

Suponemos que la probabilidad de curación tras recibir tratamiento para el cáncer es de un 90% al cabo de 10 años en pacientes en estadios T1 o T2. Suponemos que la probabilidad de curación en pacientes en estadio T3 o T4 es 50%, supuesto basado en los resultados de supervivencia libre de recaída química para las 3 alternativas más comunes de tratamiento del CaP del alto riesgo del ensayo clínico de Ciezki et al. [101,102]. Estos supuestos fueron validados por los expertos clínicos que colaboraron en el informe.

Sobre todos los estados de salud se aplicaron las tasas de mortalidad de la población masculina por edad según las estadísticas oficiales del Instituto Nacional de Estadística (INE) para 2019 (www.ine.es). En el estado ‘cáncer con metástasis’ se aplicó la mayor tasa de mortalidad para cada edad.

El uso de recursos de tratamiento y seguimiento del cáncer se presupone implícito en el coste atribuido a cada uno de los estados de salud definidos para representar el cáncer y estimados anteriormente por otros autores (véase siguiente sección).

Costes

Para identificar los costes necesarios para documentar el modelo, se consultaron en 2021 la base de datos eSalud (Oblikue Consulting SL), la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), tarifas públicas publicadas en boletines oficiales regionales, costes publicados en estudios científicos y provenientes de estadísticas, así como la propia industria. Las fuentes de costes y los costes finalmente utilizados en el modelo son nacionales. Ante la ausencia de costes nacionales, alternativamente se utilizaron costes hipotéticos en función de los costes observados en la literatura internacional. Cuando fue necesario se ajustó

por el índice de precios al consumo (IPC) mediante la herramienta de conversión de rentas del INE (<http://www.ine.es/calcula/>).

Costes unitarios en el corto plazo

Únicamente ha sido posible obtener el coste unitario por determinación de uno de los biomarcadores (SelectMDx), el cual ha sido facilitado por la industria fabricante. En consecuencia, para las tres pruebas restantes se probaron varios costes unitarios hipotéticos (50 a 500 €). Cuando es relevante se informa el coste unitario que hace que la estrategia evaluada (no) sea coste-efectiva.

Aunque no es necesario contabilizar aquellos costes comunes entre alternativas, ya que no afectarán al coste incremental ni, por tanto, al resultado del análisis, en este caso, debido a que, como se ha comentado previamente, se necesitaba el coste total del diagnóstico para su uso en el largo plazo, se incluyó el coste de las pruebas que determinan la sospecha de cáncer al inicio del proceso (DRE, PSA) y su correspondiente visita al urólogo.

Por último, el coste por pérdida de productividad anual se ha aproximado por el coste medio salarial en España [103], tal y como se desprende de las recomendaciones del proyecto europeo PECUNIA (<https://www.pecunia-project.eu>). Este coste solo se aplica a los pacientes que requieren hospitalización por causa de sepsis. El número de días de baja laboral se tomó de los tiempos óptimos de incapacidad temporal publicados por el Instituto Nacional de la Seguridad Social (2017) [89].

Costes en el largo plazo

Los costes directos sanitarios en el largo plazo incluyeron costes de diagnóstico, seguimiento, tratamiento y costes paliativos.

Aquellos pacientes en el estado ‘ausencia de cáncer’ incurren en costes relacionados con el proceso diagnóstico descrito en el modelo de corto plazo con distintas periodicidades dependiendo del riesgo inicial.

Los costes anuales para los estados con CaP se tomaron de la literatura. Se han identificado estudios previos realizados en España que fueron utilizados en el caso base y en el análisis de sensibilidad [104,105]. Ibarrondo et al. estimaron el coste del cáncer diferenciando por estadios TNM I a IV a partir de una cohorte de pacientes en el País Vasco [104]. Estos valores son utilizados en el caso base. En el análisis de sensibilidad se tienen en cuenta los costes recogidos en el informe de la AECC, que incluye, además del seguimiento y tratamiento del cáncer, la estimación del coste del CaP con metástasis y el coste de los cuidados paliativos [105] (se trata de costes estimados en un grupo hospitalario privado). En

el análisis de sensibilidad, cuando se utilizan estos costes, el coste del tratamiento de cáncer con metástasis solo se aplicó durante el primer año en ese estado; durante el resto del tiempo se aplicó el coste de cuidados paliativos.

El coste por pérdida de productividad en el largo plazo se ha aproximado por el coste medio salarial en España, al igual que se describió en el corto plazo, y solo se aplicó a menores de 65 años. Para la determinación del tiempo de incapacidad temporal anual se partió de diversas fuentes nacionales y foráneas [89,106–108]. Se asumió que en el estado ‘cáncer con metástasis’ todos los sujetos menores de 65 años tienen la categoría de incapacidad permanente por lo que todo su tiempo (potencialmente laborable) computa como pérdida de productividad laboral.

Utilidades

Se ejecutó una estrategia de búsqueda en julio de 2021 en la base de datos MEDLINE y MEDLINE in Process (PubMed), con el objetivo de localizar utilidades obtenidas de población española. Se seleccionaron estudios en los que se informaba de utilidades obtenidas de población española con CaP mediante instrumentos validados, como el EQ-5D, y asociadas a estados de salud o complicaciones relacionadas con el CaP y sus tratamientos y pruebas relacionadas, como es la biopsia prostática. Tras el análisis de los estudios inicialmente seleccionados, finalmente se concluyó que no es posible utilizar ninguno de los datos identificados por diversas razones, siendo la principal el hecho de que ninguno ofrece todas o al menos la mayoría de las utilidades necesarias para el modelo. Body et al., utilizando el cuestionario EQ-5D-3L en pacientes de Italia y España, estimaron una utilidad de 0,65 en pacientes con metástasis en los huesos y 0,81 en pacientes sin metástasis [109]. Ávila et al. utilizaron los métodos de *time-trade-off* y *standard gamble* en hombres con cáncer localizado (T1 y T2) obteniendo utilidades entre 0,95 y 0,99 asociadas a determinados tratamiento [110], pero no proporcionan valores para el proceso diagnóstico y por estados de salud. Finalmente, se identifica el estudio de Escobar et al. [111], el cual administró el cuestionario EQ-5D-5L a una muestra de supervivientes de cáncer aunque los resultados no han sido publicados. Al tener acceso a la base de datos de este proyecto, ha sido posible estimar y utilizar en el modelo algunas utilidades para algunos de los estados de salud. Para otros estados de salud o complicaciones ha sido preciso recurrir a supuestos y referencias internacionales tal y como hacen la mayoría de los modelos analizados durante la realización de este informe.

Utilidades en el corto plazo

Las utilidades se obtuvieron restando los valores de desutilidad asociadas a complicaciones, al proceso diagnóstico y al propio diagnóstico, a la utilidad media de hombres españoles supervivientes de cáncer de próstata, estimada con los datos del estudio REDISSEC en pacientes superviviente de cáncer [111]. Las desutilidades han sido calculadas a partir de supuestos y valores propuestos en estudios previos [112,113], identificados en la revisión de la literatura descrita anteriormente. Heijnsdijk et al. [113] es el estudio que han usado las evaluaciones económicas incluidas en la RS, razón por la que, unida a la escasez de datos al respecto para la población española, se ha decidido usar dicho artículo como fuente de información en este estudio.

En la modelización para el corto plazo realizada en este informe se han utilizado las desutilidades relacionadas con pasar por el proceso diagnóstico, la realización de una biopsia y la confirmación diagnóstica del cáncer de próstata. Tomando como referencia los valores de Heijnsdijk et al. [113], se asumió que estos procedimientos conllevan una reducción en la utilidad media de la población diana del 1%, 10% y 20%, respectivamente. Además, en el modelo se han incluido dos posibles complicaciones de la biopsia (retención urinaria y sepsis), que son aquellas que podrían tener un mayor perjuicio sobre el estado de salud de los pacientes y, por tanto, un efecto reductor más importante sobre las utilidades individuales. En el caso de la retención urinaria, se asumió que esta tendría una reducción del 15% en la utilidad inicial. Por su parte, respecto a la sepsis, se ha considerado válido y se ha asumido el supuesto establecido en Hummel y Chilcott [112], el cual asocia una utilidad de 0 al estado de salud sepsis grave durante el tiempo de hospitalización. Para el cálculo de los AVAC, la utilidad de cada evento se multiplicó por la duración de cada uno de ellos. Posteriormente, a la utilidad media de la población se le restaron las utilidades de los eventos incluidos en cada rama del árbol de decisión dando como resultado el número de AVAC relativo al estado de salud final de cada rama, que puede ser diagnóstico de 'CaPcs' o 'ausencia de cáncer'. Finalmente, los AVAC de cada rama se ponderaron por la probabilidad de su respectiva rama.

Utilidades en el largo plazo

Para los estados de salud en el largo plazo (T1-T2, T3-T4 y metástasis) se utilizaron valores propios estimados para estos subgrupos de población a partir de la base de datos del estudio REDISSEC en pacientes superviviente de cáncer [111]. Para el estado de salud 'ausencia de

cáncer' tras recibir tratamiento curativo se asumió el mismo valor medio de utilidad de toda la población superviviente de cáncer del mismo estudio.

III.3.1.9. Análisis de sensibilidad

En primer lugar, se presentan una serie de escenarios donde se combinan distintas posibilidades de costes y especificidades y sensibilidades de los otros biomarcadores distintos de SelectMDx más relevantes. Cuando fue necesario se estimó el coste unitario umbral para el que cada biomarcador sería coste-efectivo.

En segundo lugar, se realizaron varios análisis de sensibilidad sobre el caso base con el objeto de conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre de los parámetros.

De forma determinística se variaron aquellos parámetros incluidos en el modelo que mayor incertidumbre generaban a priori, tomando valores mínimos o máximos basados en datos publicados, a partir de la consulta con expertos, o bien variando en $\pm$ la desviación estándar o $\pm 20\%$ de la media. Para los pares sensibilidad / especificidad se realizó un análisis determinístico bivariado.

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico donde se evaluaron los resultados del modelo y su incertidumbre cuando todos los parámetros eran variados al mismo tiempo. Se especificaron distintas distribuciones de probabilidad según el tipo de parámetro (Tabla 7). El análisis probabilístico se realizó únicamente para la perspectiva del SNS. Se presentan intervalos de confianza basados en los percentiles 25 y 75, planos coste-efectividad y curva de aceptabilidad.

Tabla 7. Distribuciones de probabilidad empleadas en el análisis de sensibilidad probabilístico	
Parámetro	Distribución
Probabilidades y proporciones	BETA
Uso de recursos	UNIFORME
Costes	GAMMA
Utilidades	BETA

III.3.1.10. Validación del modelo

Se realizaron tres tipos de validación: validez de apariencia, validez interna, y validez cruzada [114]. No se realizaron validación externa ni validación predictiva debido a la falta de datos. A continuación, se dan más detalles sobre la validación:

- Validez de apariencia: Inicialmente, antes de obtener resultados, se realizó una consulta por escrito con 4 expertos clínicos en los que se presentaba un primer borrador de la metodología del modelo, la estructura del modelo, los inputs y los supuestos asumidos en el modelo. Los expertos tuvieron la oportunidad de responder por escrito con sus aportaciones o solicitud de aclaraciones. La verosimilitud de los resultados fue valorada posteriormente, una vez se tuvo una primera versión de este informe.
- Validez interna: Durante la implementación del modelo se aplicaron modos de identificación de errores. Una vez se tuvo una primera versión funcional del modelo, se aplicó, parcialmente, la lista de comprobación TECH-VER para la verificación y reducción de errores en modelos [115]. El análisis quedó documentado en el propio modelo. Los errores identificados fueron corregidos.
- Validez cruzada: Se realizó una comparación de los resultados del modelo con los obtenidos por los modelos identificados en la revisión sistemática que además realizaban análisis coste-utilidad, y se analizaron las posibles causas para las diferencias entre modelos. Se excluyeron por tanto aquellos estudios que solo incluían resultados clínicos y aquellas evaluaciones económicas realizadas en paralelo a estudios primarios.

III.3.2. Análisis de impacto presupuestario

De forma complementaria a la evaluación económica se realiza un análisis de impacto presupuestario cuyo objetivo es estimar el coste que supondría para el SNS el uso generalizado de los biomarcadores de pronóstico identificados en sangre u orina como parte de la estrategia diagnóstica del CaPcs, esto es, tras un PSA elevado o un DRE anormal y antes de la biopsia prostática.

La perspectiva del análisis es la del SNS y el horizonte temporal fue de un año, por lo que solo se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios relacionados con el proceso diagnóstico: coste de biomarcadores, coste de biopsia, visitas relacionadas con el proceso

diagnóstico, y tratamiento de complicaciones derivadas de la biopsia prostática.

Se presentan las estimaciones del impacto presupuestario bruto del escenario actual en España, es decir, donde todos los hombres con sospecha reciben la biopsia prostática, y un escenario hipotético en el que los hombres con sospecha reciben biomarcador de sangre u orina y solo biopsia cuando el resultado del biomarcador es positivo. A partir de estas dos estimaciones se calculó la diferencia o impacto presupuestario neto anual.

Se estima en primer lugar la población susceptible de recibir la nueva tecnología como la suma de aquellos que se realizan la prueba y obtienen un resultado positivo y aquellos que obtienen un resultado negativo, que el 40% de los casos diagnosticados tienen PSA<10 ng/ml [86], y que en España se diagnostican cada año unos 35.000 casos de CaP [116], se estimó en 60.000 sujetos el número de hombres con sospecha de CaP y PSA<10 ng/ml y, por tanto, susceptibles de recibir la nueva tecnología en España en un año.

Se asumió que el 100% de los sujetos reciben las estrategias descritas en el escenario actual y en el escenario hipotético.

El análisis se implementó en el mismo modelo matemático donde se modelizó la evaluación económica en el corto plazo, utilizando los valores empleados en el caso base, incluyendo sensibilidad y especificidad del SelectMDx. En el análisis de impacto presupuestario no se aplican tasas de descuento (o se aplica una tasa de descuento del 0%) tal y como recomiendan las guías metodológicas [117].

Se presentan los resultados estimando el impacto presupuestario neto para distintos costes unitarios de la prueba con biomarcador [100 €, 375 € (precio del SelectMDx), 500 €] y para distintos tamaños de la población (60.000 y 100.000 hombres con sospecha de CaP). También se presenta el impacto neto por comunidades autónomas atendiendo a la proporción de varones para el grupo de edad de 50 a 65 años de cada región sobre el total nacional.

Los costes se expresan en euros de 2021.

III.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales relativos a la tecnología se ha adaptado el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA [66], así como los criterios establecidos por la RedETS [118]. Se ha realizado una RS de la literatura científica existente. Para la evaluación de los aspectos ambientales relacionados con la tecnología evaluada, dominio no incluido en el mencionado marco, se amplió el alcance de la revisión para identificar y evaluar los artículos que pudieran contener información relevante sobre estos aspectos [119]. Asimismo, se contactó con la industria relacionada con la tecnología para solicitar datos relativos a su impacto ambiental.

III.4.1. Alcance de la revisión

El alcance de la revisión partió de la misma población, intervención y comparación consideradas en la evaluación de la efectividad y coste-efectividad. Los aspectos éticos recogen los relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar. Los aspectos organizacionales analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario. Los aspectos sociales y relacionados con los pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes y cuidadores, las experiencias de la enfermedad/condición y del uso de la tecnología, las preferencias y medidas de resultado importantes para los pacientes, el auto-manejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los pacientes y la aceptabilidad de la tecnología. Los aspectos ambientales incluyen el análisis de las huellas de carbono, hídrica y ecológica originadas por la tecnología durante su ciclo de vida completo (obtención de materias primas, fabricación, transporte, conservación, uso y gestión de los residuos).

III.4.2. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios cualitativos, estudios experimentales y cuasiexperimentales, estudios observacionales, RS y revisiones narrativas que cubriesen aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, opiniones, editoriales, cartas al director referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas.

III.4.3. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección de estudios

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE y WOS (Tabla 8). Se realizó una búsqueda única conjunta con el apartado de efectividad en MEDLINE y EMBASE. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en WOS para tratar de recuperar más referencias potencialmente relevantes. En el Anexo 3 se muestra la estrategia de búsqueda. La búsqueda se restringió a los estudios publicados a partir de 2010. No se aplicaron restricciones por idioma.

Dos revisoras seleccionaron, de forma paralela e independiente, los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo por los dos revisoras de forma independiente, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Las revisoras contrastaron sus opiniones y, cuando hubo dudas o discrepancias, éstas fueron resueltas tras discusión.

Tabla 8. Bases de datos bibliográficas consultadas. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales		
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
MEDLINE	Ovid	26/02/2021
EMBASE	Elsevier	01/03/2021
WOS	Clarivate Analytics	12/06/2021

III.4.4. Proceso de extracción de datos, análisis y síntesis de los hallazgos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por una revisora. Los datos extraídos fueron los relativos a la identificación del artículo (autores, fecha de publicación y país donde se realizó el estudio), metodología (diseño) y resultados del estudio sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales relevantes para este informe. Estos datos fueron recogidos en una hoja electrónica en formato Excel diseñada *ad hoc*. Se evaluaron las limitaciones metodológicas de los estudios con escalas específicas para cada tipo de estudio: las revisiones narrativas se evaluaron con la escala SANRA [120] y los estudios cuantitativos con la escala *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT) [121]. No se valoraron los informes o los documentos basados en opinión de expertos/as.

Se realizó una síntesis narrativa teniendo en cuenta criterios de relevancia y coherencia de los resultados. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analizó la medida en la que los hallazgos estaban basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos [122].

III.5. Necesidades de investigación futura

Con el objetivo de definir las necesidades de investigación futuras relacionadas con los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs, se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) Análisis de las necesidades de investigación identificadas a partir de las RS sobre efectividad y coste-efectividad, además de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales realizadas para el presente informe; 2) Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación.

III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de la efectividad, coste-efectividad y de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre relacionadas con las intervenciones que requieren más investigación.

III.5.2. Revisión de estudios específicos sobre necesidades de investigación

Con el objetivo de complementar las necesidades identificadas en la fase anterior, se realizó una consulta en las siguientes fuentes de información: a) estudios desarrollados por la *James Lind Alliance*, b) base de datos COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials); c) base de datos ICHOM Standard Sets.

La búsqueda de estudios publicados en las bases de datos se complementó con búsquedas manuales en Google Scholar.

III.5.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación futura desde el punto de vista de los agentes implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios, investigadores y gestores sanitarios) sobre el uso de las intervenciones a evaluar, en este caso sobre los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación del CaPcs.

III.5.2.2. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios, tanto primarios como secundarios, que cubriesen específicamente aspectos relacionados con las necesidades de investigación futura referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios *in vitro*. Se incluyeron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas.

III.5.2.3. Fuentes de información y búsqueda bibliográfica

La consulta a las siguientes fuentes de información se realizó utilizando los términos de búsqueda prostate cancer, prostatic neoplasms, liquid biopsy, SelectMDx, Progenssa® PCA3, ProstarixTM, ExoDxTM Prostate IntelliScore, TMPRSS2-ERG, Mi-Prostate Score, Post-DRE Urine Test; 4Kscore® test, CellSearch® Circulation Tumor Cells, PHI, NADiA ProsVue y Prostate Core Mitomic Test (Tabla 9).

Tabla 9. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación		
Base de datos	Plataforma de acceso	Período de búsqueda
COMET	http://www.comet-initiative.org/	27/05/2021
James Lind Alliance	http://www.jla.nihr.ac.uk/	27/05/2021
ICHOM Standard Sets	https://www.ichom.org/	27/05/2021
Nota: COMET: Core Outcome Measures in Effectiveness Trials; ICHOM: del inglés International Consortium for Health Outcomes Measurement		

III.5.2.4. Proceso de selección de estudios y extracción de datos

La selección de estudios y extracción de datos se realizó por un revisor a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con otro/a revisor/a. Los datos extraídos fueron relativos únicamente a la identificación de necesidades de investigación.

III.5.2.5. Síntesis de los hallazgos

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados.

III.6. Evaluación de la calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad clínica se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (ver Anexo 4) [123].

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a cómo de relevantes son estos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes, pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión. Si bien, si no existen estudios que midan el impacto de la prueba diagnóstica en los resultados importantes para la toma de decisiones clínicas y para el paciente o la población, como es el presente caso, los autores únicamente pueden centrarse en los estudios de precisión diagnóstica y hacer inferencias sobre el posible impacto en los resultados importantes para el paciente [124]. En esta última situación, la precisión diagnóstica se puede considerar un resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para el paciente [125] y las recomendaciones sobre el uso de la prueba requieren inferencias acerca de las consecuencias de identificar falsamente pacientes como que tiene o no tiene la enfermedad.

Para la determinación de la calidad de la evidencia relativa a cada variable de resultado, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, la metodología GRADE propone la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. En la Tabla 10 se muestran los factores que son necesarios considerar a la hora de calificar la evidencia.

Tabla 10. Determinantes de la calidad de la evidencia		
Factores	Descripción	Valoración
Factores que pueden bajar la calidad	Riesgo de sesgo de los estudios	Serio: -1 Muy serio: -2
	Inconsistencia de los resultados	Serio: -1 Muy serio: -2
	Carácter indirecto de la evidencia	Serio: -1 Muy serio: -2
	Imprecisión de la estimación	Serio: -1 Muy serio: -2
	Sesgo de publicación	Probable: -1 Muy probable: -2
Factores que pueden incrementar la calidad	Tamaño del efecto observado	Grande Muy grande
	Gradiente dosis/respuesta	Presente: +1
	Factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto demostrado, o incrementado un efecto no observado	Presente: +1

Se recomienda la consideración de los factores que pueden aumentar el nivel de evidencia solo cuando no existen limitaciones metodológicas importantes en los estudios analizados.

Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada variable crítica se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja (ver Tabla 11).

Tabla 11. Niveles de calidad de la evidencia		
Nivel	Descripción	Representación gráfica
Alta	Mucha confianza en que el verdadero efecto está cerca de la estimación del efecto. Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Confianza moderada en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que esté cerca del efecto estimado, pero hay posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	⊕⊕⊕⊖
Baja	Confianza limitada en el efecto. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.	⊕⊕⊖⊖
Muy Baja	Muy poca confianza en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Cualquier resultado estimado es muy incierto.	⊕⊖⊖⊖

Se elaboró una tabla de perfil de evidencia mediante el programa GRADEpro con las medidas de resultado consideradas críticas.

La formulación y graduación de la fuerza de las recomendaciones emitidas se realizó también de acuerdo a la metodología desarrollada por el grupo GRADE (ver Anexo 4) [123]. Para establecer la fuerza de las recomendaciones con esta metodología no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos y se consideran otros factores como los valores y preferencias de los pacientes, sus costes, su aplicabilidad en la población a tratar y su aceptabilidad por parte de las partes interesadas. Las recomendaciones emitidas se clasifican en dos grados: fuerte (a favor o en contra de la intervención) o débil/condicional (a favor o en contra de la intervención).

El grupo de trabajo acordó los juicios de los mencionados factores, utilizando para ello el marco de la evidencia a la decisión (EtD) para las

recomendaciones desarrollado por GRADE (disponible en: <https://gradepro.org/>).

III.7. Participación de grupos de interés

III.7.1. Participación de los pacientes

La implicación de las personas afectadas por la tecnología evaluada y su comparador se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos. Se hizo una llamada a la participación a la AECC y a la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP). La AAECR respondió a nuestra solicitud y designó a un representante que fue incluido como experto colaborador en el equipo de trabajo.

III.7.2. Participación de los profesionales sanitarios/as

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con el problema de salud. Los/las responsables de la elaboración de este informe invitaron a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Asociación Española de Urología (AEU) y Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}). Se recibieron respuestas favorables por parte de todas ellas.

Adicionalmente, mediante una revisión informal de publicaciones científicas indexadas y GPC relacionadas con el tema, se buscó a expertos en la tecnología a evaluar o el problema de salud a evaluar en nuestro país, para invitarles a participar en la elaboración del informe.

Tanto los/las profesionales propuestos por las distintas sociedades científicas como los/las localizados/as con trayectoria científica en el área fueron invitados a revisar el protocolo, aportar información adicional, clasificar la importancia de las medidas de resultado, participar en el procedimiento de identificación de necesidades de investigación y, finalmente, revisar el borrador completo del presente informe una vez revisado por sus autores/as.

III.7.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió hacia la industria a través de las asociaciones empresariales que integran a las empresas de tecnologías sanitarias (FENIN). En los estadios iniciales del proceso evaluativo, las empresas pudieron realizar una comprobación de datos del protocolo y aportar información adicional de interés. Posteriormente, pudieron realizar la revisión del informe final antes de su publicación y efectuar alegaciones al mismo.

III.8. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, también se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos/as expertos/as en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los/las revisores/as se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por el equipo autor del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los/as revisores/as con las debidas justificaciones.

IV. Resultados

IV.1. Efectividad

IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

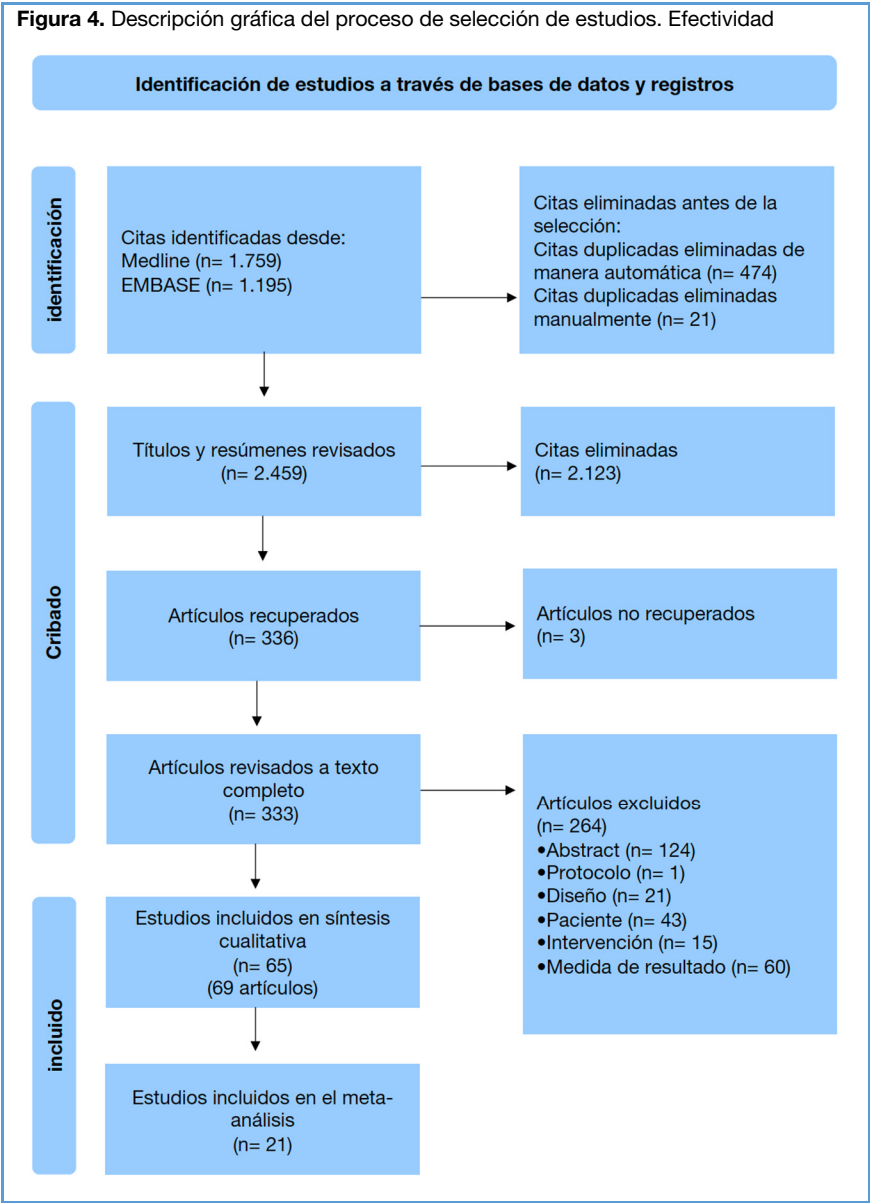
La búsqueda inicial en todas las bases de datos electrónicas produjo un total de 2.954 referencias (ver Figura 4). Después de eliminar los duplicados se obtuvieron 2.459 referencias. Tras el análisis de los títulos y los resúmenes, se seleccionaron 336 artículos potencialmente relevantes que fueron solicitados para un examen detallado. En el análisis a texto completo 264 fueron excluidos al aplicar los criterios de selección preestablecidos. Si bien muchos de estos artículos fueron excluidos por más de un motivo, en el Anexo 5 donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión. Tres estudios no pudieron ser evaluados de forma detallada (no recuperados) [126–128].

La selección final para la evaluación del efecto esperado de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina en la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs consiste en 65 estudios [65,129,138–147,130,148–157,131,158–167,132,168–177,133,178–187,134,188–192,135–137] informados en 69 artículos [65,129,138–147,130,148–157,131,158–167,132,168–177,133,178–187,134,188–196,135–137], 21 de los cuales pudieron ser incluidos en el meta-análisis [133,140,170,173,174,177,179,184,185,188,189,197,141,198,145,146,151,157,161,163,166].

Dos estudios fueron realizados en Alemania [65,129], uno en Austria [130], siete en China [131–137], 21 en EE. UU. [138,139,148–157,140,158,141–147], cuatro en España [159–162], cuatro en Francia [163–166], dos en Países Bajos [167,168], uno en Irlanda [169], tres en Italia [170–172], uno en Japón [173], dos en Corea del Sur [174,175], uno en Lituania [176], uno en Reino Unido [177], uno en Rusia [178], uno en Singapur [179], cuatro en Noruega [180–183], dos en Taiwán [184,185] y los siete estudios restantes se llevaron a cabo en múltiples países de manera simultánea [186–192].

Cuatro de los estudios fueron informados en más de un artículo: Mortezaei et al., 2020 [182,193], Lazzeri et al., 2016 [191,194], Foley et al., 2016 [169,195] y Na et al., 2017 [133,196]. En estos casos, se escogió como publicación principal aquella con la muestra más amplia o que

respondiera a las variables de resultado consideradas, mientras que el resto de publicaciones se consideraron secundarias o vinculadas.



Se encontraron seis estudios en la ICTRP de la OMS en fase de ejecución sobre la efectividad y el coste-efectividad de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs. Sus principales datos pueden consultarse en el Anexo 6.

IV.1.2. Características de los estudios

A continuación, se describen las características más relevantes de los estudios seleccionados. Estas se muestran resumidas en la Tabla 12. Para más información de los estudios individuales véase las tablas de evidencia recogidas en el Anexo 7.

IV.1.2.1. Diseño de los estudios

No se localizaron ECA, ECnA ni estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control, por lo que los estudios incluidos se restringen a estudios de rendimiento diagnóstico. Sesenta de los estudios incluidos tienen un diseño observacional de cohortes, 43 de estos con un reclutamiento prospectivo, 13 con un reclutamiento retrospectivo, dos ambispectivo y dos con un análisis retrospectivo de una cohorte reclutada de manera prospectiva para otro fin. Los cinco estudios restantes son estudios de casos y controles, dos de ellos de tipo poblacional. Todos compararon el rendimiento de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs frente a la biopsia de próstata (Tabla 12).

Tabla 12. Principales características de los estudios incluidos. Efectividad

Estudio	País	Financiación industria	Diseño	Biomarcador	Test	Biopsia	Medida de resultado		
							S/E	VPP VPN	AUC
Abrate, 2015 [186]	Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido	Sí	EO casos y controles poblacional	PHI	Beckman Coulter	TRUS ≥ 12 cilindros	No	No	Sí
Babajide, 2021 [138]	EE. UU.	No	EO caso-control	PHI	Beckman Coulter	NI	Sí	Sí	Sí
Barisiene, 2020 [176]	Lituania	Sí	EO prospectivo	PHI PHID	Beckman Coulter	NI	Sí	Sí	Sí
Bertok, 2020 [130]	Austria	No	EO retrospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS o sistemática	No	No	Sí
Boegemann, 2016 [187]	Alemania y Francia	No	EO ambispectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 8 cilindros	No	No	Sí
Busetto, 2020 [170]	Italia	No	EO prospectivo	HOXC6 y DLX1	SelectMDx	TRUS de 10 a 12 cilindros	Sí	Sí	Sí
Cao, 2018 [139]	EE. UU.	No	EO retrospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	12 cilindros	Sí	No	Sí
Catalona, 2011 [140]	EE. UU.	Sí	E caso-control	PHI	Beckman Coulter	≥ 12 cilindros	Sí	Sí	Sí
Chiu, 2016 [131]	China	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS ≥ 10 cilindros	No	Sí	No
Chiu, 2016 [132]	China	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS ≥ 10 cilindros	No	Sí	Sí
Chiu, 2019 [188]	Francia, Alemania, Singapur, China y Taiwán	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS	Sí	Sí	No
Choi, 2020 [174]	Korea	NI	EO retrospectivo	PHI	Beckman Coulter	Biopsias transrectales o transperineales	Sí	Sí	No

de la Calle, 2015 [141]	EE. UU.	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS	Sí	Sí	Sí
Druskin, 2018 [142]	EE. UU.	No	EO retrospectivo	PHID	Beckman Coulter	TRUS	Sí	Sí	Sí
Falagario, 2021 [143]	EE. UU.	NI	EO retrospectivo	PSA total, PSA libre, PSA intacto y la caliceína humana 2	4Kscore® test	Fusión mpMRI y sistemática de 12 cilindros	No	No	Sí
Fan, 2019 [185]	Taiwán	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 12 cilindros bilaterales	Sí	Sí	No
Filella, 2014 [199]	España	No	EO ambispectivo	PHI	Beckman Coulter	NI	No	No	Sí
Foj, 2020 [160]	España	No	EO retrospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 10 cilindros bilaterales	No	No	Sí
Foley, 2016 [195]	Irlanda	No	EO retrospectivo (análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva)	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 12 cilindros	No	No	Sí
Furuya, 2017 [173]	Japón	NI	EO retrospectivo	PHI + MRI	Beckman Coulter	Guiada por ecografía transperineal de ≥16 cilindros	Sí	Sí	Sí
Guazzoni, 2011 [171]	Italia	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 12 a 22 cilindros	No	No	Sí
Haese, 2019 [189]	Países Bajos, Francia y Alemania	No	EO retrospectivo	HOXC6 y DLX1+ mpMRI	SelectMDx	TRUS de 10 a 12 cilindros	Sí	Sí	Sí
Hansen, 2013 [144]	EE. UU.	Sí	EO retrospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	TRUS ≥10 cilindros	No	Sí	Sí
Hsieh, 2020 [184]	Taiwan	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 12 cilindros	Sí	Sí	Sí
Kim, 2020 [177]	Reino Unido	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	Biopsias transrectales y/o transperineales	Sí	Sí	No
Kotova, 2020 [178]	Rusia	No	EO prospectivo	PCA3	NI	NI	Sí	Sí	Sí

Lazzeri, 2013 [200]	Italia, Alemania, Francia, España y Reino Unido	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS ≥ 12 cilindros	No	No	Sí
Lazzeri, 2016 [191]	Italia, Francia, España, Alemania, Reino Unido	Sí	EO casos y controles poblacional	PHI	Beckman Coulter	TRUS ≥ 12 cilindros	No	No	Sí
Leyten, 2015 [167]	Países Bajos	Sí	EO retrospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	TRUS ≥ 10 cilindros	No	No	Sí
Loeb, 2015 [145]	EE. UU.	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	≥ 10 cilindros	Sí	Sí	No
Loeb, 2017 [146]	EE. UU.	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	≥ 6 cilindros	Sí	Sí	Só
McKiernan, 2016 [147]	EE. UU.	Sí	EO prospectivo	ERG y PCA3	ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay	NI	Sí	Sí	Sí
Mearini, 2014 [172]	Italia	NI	EO prospectivo	PHI PHID	Beckman Coulter	TRUS	No	No	Sí
Morote, 2016 [161]	España	NI	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS ≥ 12 cilindros	Sí	Sí	Sí
Mortezavi, 2020 [182]	Suecia	No	EO prospectivo	Variables clínicas, PSA total, PSA libre, calicreína humana 2, MSMB y HOXB13	Stockholm3 test	TRUS y fusión mpMRI y/o sistemática de 12 cilindros	No	No	Sí
Na, 2014 [134]	China	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 10 cilindros	No	No	Sí
Na, 2017 [133]	China	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 10 a 14 cilindros	Sí	Sí	No
Nordström, 2015 [201]	Suecia	No	EO caso-control	PHI PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreína humana 2	Beckman Coulter 4Kscore® test	TRUS de 10 a 12 cilindros	No	No	Sí
Nordström, 2021 [181]	Suecia	No	EO retrospectivo (análisis	Variables clínicas, PSA total, PSA	Stockholm3 test	10 a 12 cilindros	No	No	Sí

			retrospectivo de una cohorte prospectiva)	libre, calicreína humana 2, MSMB y HOXB13 y PHID					
Nygard, 2016 [202]	Noruega	No	EO prospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	Extendida de 10 cilindros	Sí	Sí	Sí
O'Malley, 2017 [148]	EE. UU.	No	EO prospectivo	PCA3 TMPRSS2 y ERG	ProgenSA® PCA3 TMPRSS2:ERG	TRUS	No	No	Sí
Park, 2018 [175]	Corea del Sur	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS	No	No	Sí
Punnen, 2018 [149]	EE.UU.	Sí	EO prospectivo	PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreína humana 2	4Kscore® test	TRUS ≥10 cilindros	No	No	Sí
Roumigué, 2020 [163]	Francia	No	EO retrospectivo	HOXC6 y DLX1	SelectMDx	TRUS y fusión mpMRI	Sí	Sí	Sí
Ruffion, 2013 [164]	Francia	NI	EO prospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	TRUS	No	No	Sí
Ruffion, 2014 [165]	Francia	NI	EO prospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	TRUS	Sí	Sí	No
Sanchis-Bonet, 2018 [162]	España	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	NI	No	No	Sí
Sanda, 2017 [150]	EE. UU.	Sí	EO retrospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	TRUS de 12 cilindros	Sí	Sí	No
Schulze, 2020 [129]	Alemania	No	EO prospectivo	PHI PHID	Beckman Coulter	10 a 14 cilindros	Sí	Sí	No
Seisen, 2015 [166]	Francia	Sí	EO prospectivo	PHI PCA3	Beckman Coulter ProgenSA® PCA3	TRUS ≥12 cilindros	Sí	Sí	Sí
Shore, 2019 [151]	EE. UU.	No	EO retrospectivo	HOXC6 y DLX1	SelectMDx	TRUS de 10 a 12 cilindros o fusión mpMRI	Sí	No	No
Steuber, 2021 [65]	Alemania	Sí	EO prospectivo	Trombospondina-1, cathepsina D, PSA total, PSA libre	ProclariX® test	TRUS de 10 a 12 cilindros y fusión mpMRI	Sí	Sí	No
Tan, 2017 [179]	Singapur	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS ≥12 cilindros	Sí	Sí	Só

Tomlins, 2016 [152]	EE. UU.	Sí	EO prospectivo	PCA3, T2:ERG y nivel sérico de PSA	Mi-Prostate Score	TRUS	No	No	Sí
				TMPRSS2 y ERG	TMPRSS2:ERG				
Tosoian, 2017 [203]	EE. UU.	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	NI	No	No	Sí
Tosoian, 2017 [153]	EE. UU.	No	EO prospectivo	PHI PHID	Beckman Coulter	NI	Sí	Sí	Sí
Tosoian, 2021 [155]	EE. UU.	No	EO prospectivo	PCA3 PCA3, TMPRSS2 y y nivel sérico de PSA	My Prostate Score	TRUS	Sí	Sí	No
Van Neste, 2016 [168]	Países Bajos		EO prospectivo	PCA3	Kit prototipo	TRUS de 10 cilindros	No	No	Sí
Wang, 2017 [135]	China	No	EO prospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	TRUS de 10 a 12 cilindros	No	No	Sí
Wei, 2014 [156]	EE. UU.	Sí	EO prospectivo	PCA3	ProgenSA® PCA3	TRUS	No	No	Sí
Woo, 2020 [192]	EE. UU. y España	No	EO prospectivo	PCA3 PCA3 y T2:ERG	NI	NI	No	No	Sí
Wu, 2019 [204]	China	No	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	NI	No	No	Sí
Wysock, 2020 [157]	EE. UU.	NI	EO prospectivo	PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreína humana 2	4Kscore® test	TRUS y fusión mpMRI y/o sistemática de 12 cilindros	Sí	Sí	Sí
				HOXC6 y DLX1	SelectMDx				
Yu, 2016 [136]	China	Sí	EO prospectivo	PHI	Beckman Coulter	TRUS de 10 cilindros	No	No	Sí
Zappala, 2017 [158]	EE. UU.	NI	EO prospectivo	PSA total, PSA libre, PSA intacto y la calicreína humana 2	4Kscore® test	TRUS ≥10 cilindros	No	No	Sí

Nota: AUC: área bajo la curva ROC; DLX1: del inglés *distal-less homeobox* 1; E: especificidad; EO: estudio observacional; HOXC6: del inglés *homeobox* C6; HOXC13: del inglés *homeobox* C13; MSMB: microseminoproteína beta; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico; PSAD: densidad PSA; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; S: sensibilidad; TRUS: biopsia de próstata estándar transrectal guiada por ecografía; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

IV.1.2.2. Características de los participantes

Las características demográficas y clínicas basales de los participantes en cada estudio se muestran en la Tabla 13.

Entre los 65 estudios se reclutó un total de 34.287 pacientes. El tamaño medio de la muestra fue de 451 pacientes y varió entre 50 [157,173] y 1.544 participantes [181]. Del total de pacientes reclutados, 14.792 (43,14%) fueron diagnosticados con CaP, con una media de 200 pacientes por estudio (rango: 17-618). El 23,06% (N= 7.905) de los pacientes fueron diagnosticados con CaPcs con una media de 105 pacientes por estudio (rango: 7-488).

La edad media de los participantes se situó en 64,45 años (DE: $\pm 2,19$), con un rango entre los 25 y los 100 años. En los estudios de Kim et al., 2020 [177], Tomlins et al., 2016 [152] y Seisen et al., 2015 [166] no se informaron datos relacionados con la edad.

Todos los estudios proporcionaron al menos detalles básicos de los requisitos de reclutamiento de los participantes. Los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio se muestran en detalle en el Anexo 7.

De los 65 estudios incluidos en el análisis, 30 no incluyen niveles de PSA como criterio de selección de sus participantes [129,130,153,155–158,160,163–165,167,139,177,182,186,189,192,195,197,199,203,204,141,143,148–152], siendo así 35 los estudios que proporcionan esta información [65,131,145–147,161,162,166,168,170–172,132,173–176,178,179,181,184,185,187,133,188,191,200–202,134–136,140,142,144]. Entre los 35 estudios restantes, 24 establecieron un rango de nivel PSA para la inclusión de los pacientes en el análisis [65,131,166,171–174,176,179,185,187,188,132,191,200–202,140,144–147,161,162], proporcionando un nivel mínimo y uno máximo, mientras que 10 estudios únicamente establecen un nivel mínimo de PSA [133–136,168,170,175,178,181,184] y un estudio establece un nivel máximo de PSA ($<10,00$ ng/ml) para la inclusión de pacientes [142]. El rango de niveles mínimos de PSA para la inclusión de pacientes en el análisis presenta una marcada heterogeneidad, oscilando entre 1,50 ng/ml [140] y 10,00 ng/ml [131,133], al igual que el rango de niveles máximos, que se sitúa entre 8,00 ng/ml [187] y 25,00 ng/ml [202]. Dentro de esta heterogeneidad, sin embargo, se pueden observar algunos criterios comunes. Así, 30 de los 35 estudios que informan del establecimiento de niveles de PSA en sus criterios de inclusión, establecen niveles de PSA mínimos de entre 2,00 ng/ml y 4,00 ng/ml (ambos incluidos)

[65,131,161,162,166,168,170–173,175,176,132,178,179,181,184,185,188,191,200–202,134–136,144–147], y 16 de los 35 estudios establecen un nivel de PSA máximo de 10,00 ng/ml [65,132,174,176,179,185,191,200,142,144–146,161,171–173], en sus criterios de inclusión.

Sólo cuatro de los 65 estudios informaron el establecimiento de niveles mínimos o máximos de PSA en sus criterios de exclusión [140,164,165,197]. De estos cuatro estudios, tres establecieron criterios máximos de 10,00 ng/ml [197] o 20,00 ng/ml [164,165] y uno propone como criterio de exclusión todos los pacientes con niveles de PSA fuera de un rango determinado de 2,00 a 10,00 ng/ml [140].

En cuanto a los niveles de PSA de los pacientes reclutados, de los 65 estudios incluidos en el análisis, 11 no informan sobre los niveles de PSA de los pacientes reclutados [134,139,203,145,149,151,158,167,174,197,201]. Los 54 estudios restantes sí proporcionaron información acerca de los niveles de PSA correspondientes a los pacientes finalmente incluidos en los análisis [65,129,142–144,146–148,150,152,153,155,130,156,157,160–166,168,131,170–172,175–179,181,182,132,184–189,191,192,195,199,133,200,202,204,135,136,140,141]. El nivel de PSA de los pacientes incluidos en estos 54 estudios oscila entre un mínimo de 0,10 ng/ml [192] y un máximo de 2.006,25 ng/ml [136]. Asimismo, el rango de valores mínimos se encuentra entre 0,10 ng/ml [192] y 16,10 ng/ml [135] y el rango de valores máximos, entre 4,71 ng/ml [187] y 2.006,25 ng/ml [136].

En lo que respecta a la realización del DRE, tres estudios informaron en sus criterios de selección de su realización [149,150,158], cuatro estudios incluyeron pacientes con o sin DRE sospechoso [185–187,191], 14 estudios con DRE no sospechoso o negativo [131,132,175,176,197,203,136,140,142,145–147,163,171] y 21 estudios con DRE sospechoso o anormal o con un PSA elevado [65,129,165,166,168,170,179,182,184,192,199,200,133,203,134,135,144,148,156,160,162]. Asimismo, 23 estudios no aportaron información en sus criterios de selección sobre la realización del DRE [130,139,167,172–174,177,178,181,188,189,195,141,201,202,204,143,151,152,155,157,161,164].

Tabla 13. Criterios de selección y características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos. Efectividad

Estudio	N	N CaP	N CaP CS	Definición de CS	Edad			Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Etnia / raza / origen	PSA (ng/ml)
					Mediana / Mediana	SD / IQR	Rango				
Abrate, 2015 [186]	142	65	44	Gleason ≥ 7	65,40	7,52*	NI	1. >45 años 2. Con o sin DRE sospechoso 3. Obesos (IMC ≥ 30)	1. Prostatitis bacteriana (3 meses previos) o sometidos a cirugía endoscópica transuretral previa 2. Insuficiencia renal crónica, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas (rango normal plasmático de 6 a 8 g / 100 ml), hemofílicos o aquellos que recibieron transfusiones múltiples previamente	NI	6,80 (4,40–10,10) ^y
Babajide, 2021 [197]	293	158	52	Grado ISUP ≥ 2	NI	NI	40-79	NI	1. Antecedentes de CaP 2. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa 3. DRE sospechoso 4. PSA >10,0 ng/ml 5. Biopsia de próstata previa	Afroamericanos (100%)	NI
Barišiene, 2020 [176]	210	112	40	Grado ISUP ≥ 2	63	7,09	NI	1. >50 años 2. PSA elevado (2,5-10 ng/ml) 3. DRE negativo	1. Antecedentes de CaP 2. Historia de cirugía prostática endoscópica o abierta 3. Biopsia de próstata previa (3 meses) 4. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos) 5. Prostatitis aguda o UTI	NI	4,32 $\pm$ 1,85 [†]
			81	Clasificación de Epstein							
Bertok, 2020 [130]	140	70	42	62,15	62,15	NI	NI	1. Muestras de suero archivadas de hombres que participaron en el programa de detección temprana del CaP tirolés del Departamento de Urología de la Universidad Médica de Innsbruck, Austria, entre 2013 y 2015	NI	NI	2,00–10,00 [‡]

Boegemann, 2016 [187]	769	347	111	Gleason ≥ 7	59	NI	39-65	1. PSA elevado (1,6-8 ng/ml) 2. Con o sin DRE sospechoso	1. Prostatitis aguda o crónica 2. UTI 3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (6 meses previos) 4. Antecedentes de CaP	NI	4,60 (4,40–4,71) ^y
Busetto, 2020 [170]	52	17	7	Grado ISUP ≥ 2	64	8,70	44-79	1. Programados a biopsia por PSA elevado (>3 ng/ml) o DRE sospechoso	1. Antecedentes de CaP u otra neoplasia en tratamiento activo 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA y la glándula prostática 3. Tratamiento invasivo para la HBP 4. Biopsia de próstata previa	NI	6,80 $\pm$ 3,90 (1,00–19,90) [‡]
Cao, 2018 [139]	271	77	52	Gleason ≥ 7	63	NI	59-68	NI	1. Resultados de biopsia no disponibles	Afroamericanos (14,4%)	NI
Catalona, 2011 [140]	892	430	139	Gleason ≥ 7	62,80	7,00	50-84	1. Sin antecedentes de CaP 2. DRE negativo 3. PSA elevado (1,5-11 ng/ml) 4. Biopsia de próstata de ≥ 6 cilindros dentro de los 6 meses posteriores a la extracción de sangre.	1. PSA fuera de 2-10 ng/ml 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 3. Intervenciones previas como la resección transuretral de la próstata 4. Prostatitis aguda 5. UTI 6. Extracción de sangre o biopsia en un intervalo de tiempo inapropiado 7. Terapia previa de reemplazo de andrógenos	Caucásicos (81%), afroamericanos (5%), otra raza/etnia (4%) y desconocida (10%)	5,40 $\pm$ 1,90 (2,00–10,00) [‡]
Chiu, 2016 [131]	312	53	24	Gleason ≥ 7	68,10	6,20	51–82	1. PSA elevado (10-20 ng/ml) y DRE negativo 2. Biopsia de próstata guiada por ETR y recolección prospectiva de muestras de sangre	NI	Asiáticos	13,27 $\pm$ 2,71 (9,95–20,01) [‡]
Chiu, 2016 [132]	569	62	16	Gleason ≥ 7	66	NI	61-71	1. PSA elevado (4–10 ng/ml) y DRE negativo 2. Con o sin síntomas del tracto urinario inferior 3. Antes de la biopsia de próstata	1. Antecedentes de CaP 2. Cualquier hallazgo rectal sospechoso 3. Terapia de privación o inhibidores de la 5-alfa reductasa	Asiáticos	6,73 (5,64–8,03) ^y
Chiu, 2019 [188]	503	262	115	Gleason ≥ 7	63	NI	58-68		NI	Caucásicos	2,00–10,00 [‡]

	1149	151	66	Gleason ≥ 7	65	NI	61-71	1. Biopsia de próstata guiada por ETR de 10 a 12 cilindros 2. PSA elevado (2–20 ng/ml)		Asiáticos	2,00–10,00 [‡]
Choi, 2020 [174]	114	37	28	Gleason ≥ 7	62,81*	7,87*	NI	1. Sometidos a biopsia con PSA y PHI previos 2. PSA elevado (2,5–10 ng/ml)	NI	NI	NI
de la Calle, 2015 [141]	561	233	114	Gleason ≥ 7	62,10	8,30	38-87	1. Biopsia y extracción de sangre completadas	1. Antecedentes de CaP 2. Biopsia de próstata previa positiva	Caucásicos (85,2%), afroamericanos (10,2%), hispanos (4,5%) y otra etnia/raza (2,7%)	6,50 $\pm$ 12,20 (0,30–232,80) [‡]
	395	205	122	Gleason ≥ 7	62,80	8,60	33-85			Caucásicos (87,8%), afroamericanos (8,4%), hispanos (3,8%) y otra etnia/raza (5,8%)	5,90 $\pm$ 10,90 (0,30–208,80) [‡]
Druskin, 2018 [142]	241	NI	91	Grado ISUP 1 detectado en > 2 cilindros o en > 50% de cualquier núcleo Grado ISUP ≥ 2	65	NI	59,3-70,8	1. PSA elevado (<10 ng/ml) y DRE negativo	1. DRE sospechoso	Afroamericanos (11,6%)	7,00 (4,90–10,20) [‡]
			71	Grado ISUP ≥ 2							
			38	Grado ISUP ≥ 3							
Falagario, 2021 [143]	256	153	94	Grado ISUP ≥ 2	66	NI	60-70,9	NI	NI	NI	5,90 (4,20–8,50) [‡]
Fan, 2019 [185]	307	95	52	Gleason ≥ 7	66	NI	57,67-74,33	1. Programados a biopsia por PSA 4–10 ng/ml con o sin un tacto rectal sospechoso o PSA	1. Prostatitis aguda o UTI 2. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos) 3. Biopsia de próstata previa	Asiáticos	4,00–10,00 [‡]

								<4ng/ml y un tacto rectal sospechoso	4. Resección transuretral de la próstata previa		
Filella, 2014 [199]	354	175	80	Gleason ≥7	68	NI	38-88	1. PSA elevado o DRE sospechoso	1. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 2. Prostatitis aguda o UTI 3. Tratamiento invasivo para la HBP	NI (españoles)	6,17 (1,92–36,90) ^y
Foj, 2020 [160]	276	151	80	Clasificación de D'Amico: Riesgo intermedio y alto	66,65	7,29	NI	1. Programados a biopsia por PSA elevado o DRE sospechoso	1. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 2. Insuficiencia renal crónica 3. Prostatitis aguda o UTI 4. Tratamiento invasivo para la HBP	NI (españoles)	6,14 (0,50–36,90) ^y
Foley, 2016 [195]	250	112	77	Gleason ≥7	63,87	NI	NI	1. Disponibilidad de una muestra de suero biobancado antes de la biopsia	1. <40 años 2. Antecedentes de CaP	NI	6,40 (0,50–1400,00) ^y
Furuya, 2017 [173]	50	33	21	Gleason ≥7	68,50	NI	53-82	1. PSA elevado (2-10 ng/ml) 2. RM antes de la biopsia	1. Prostatitis bacteriana (3 meses previos) 2. Cirugía endoscópica previa de próstata; 3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa, fármacos antiandrogénos o análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante.	NI	6,92±1,69 (3,74–9,96) [†]
Guazzoni, 2011 [171]	268	107	52	Gleason ≥7	63,30	8,20	NI	1. PSA elevado (2-10 ng/ml) 2. DRE negativo 3. Consentimiento informado	1. Prostatitis bacteriana aguda o crónica (3 meses previos) 2. Tratamiento invasivo para la HBP 3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA	NI	5,70 (2,00–9,90) ^y
Haese, 2019 [189]	1039	521	282	Grado ISUP ≥2	64	NI	59-69	NI	1. Antecedentes de CaP 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (6 meses previos) 3. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	NI	6,20 (4,60–9,40) ^y
	916	467	258		65	NI	60-70		6,40 (4,50–9,20) ^y		
Hansen, 2013 [144]	692	318	137	Gleason ≥7	64	NI	58-69	1. DRE sospechoso 2. Biopsia de próstata de 10 cilindros	1. UTI	NI	5,20 (4,30–7,20) ^y

								3. PSA elevado (2,5-10 ng/ml) 4. Consentimiento informado	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 3. Antecedentes de CaP 4. Tratamiento invasivo para la HBP 5. Falta de información sobre el volumen prostático		
Hsieh, 2020 [184]	102	39	24	Grupo grado ≥ 2	65,50	NI	60-70	1. >40 años 2. Programados a biopsia por sospecha de PCA debido a PSA elevado (PSA >4 ng/ml) y/o DRE sospechoso	1. Antecedentes de CaP 2. Prostatitis bacteriana (3 meses previos) 3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa 4. Incapacidad o falta de voluntad para firmar el consentimiento informado	Asiáticos	7,78 (6,12–11,80) ^y
Kim, 2020 [177]	545	349	258	Grado ISUP ≥ 2	NI	NI	NI	1. PSA elevado	1. Biopsia de próstata previa 2. Metal pélvico que interfiere con la calidad de mpMRI 3. No se realizó una biopsia después de mpMRI	NI	8,00 (6,00–13,00) ^y
			174	Grado ISUP ≥ 3							
Kotova, 2020 [178]	128	61	33	Gleason ≥ 7	66	NI	44-88	1. PSA elevado ($\geq 2,0$ ng/ml) 2. 40-90 años	1. Tratamiento previo con antiandrógenos 2. Cateterismo/cistostomía vesical	NI	8 (2,06–76,80) ^y
Lazzeri, 2013 [191]	646	264	139	Gleason ≥ 7	64,20	7,50	NI	1. >45 años 2. DRE sospechoso 3. PSA elevado (2-10 ng/ml)	1. Prostatitis bacteriana (3 meses previos) 2. Cirugía endoscópica previa; 3. Biopsia de próstata previa 4. Tratados con dutasterida o finasterida 5. Insuficiencia renal crónica, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas (rango normal plasmático de 6 a 8 g / 100 ml), hemofílicos o aquellos que recibieron transfusiones múltiples previamente	Caucásicos (96%)	5,80 (4,30–7,70) ^y
Lazzeri, 2016 [167]	262	136	106	Gleason ≥ 7	67,30	8,10	NI	1. >45 años 2. PSA 4-10 ng/ml 3. Con o sin DRE sospechoso 4. Con o sin biopsia previa negativa	1. Prostatitis bacteriana 2. Cirugía endoscópica previa de próstata 3. Tratados con dutasterida o finasterida 4. Insuficiencia renal crónica 5. Alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas (rango	NI	15,30 (11,90–22,50) ^y

									normal plasmático: 6-8 g/100 ml), hemofílicos o con múltiples transfusiones previas		
Leyten, 2015 [167]	358	157	93	Gleason ≥ 7	65	NI	44-86	NI	1. Antecedentes de CaP 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (6 meses previos) 3. Biopsias de próstata (3 mese previos) 4. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	NI	NI
Loeb, 2015 [145]	658	324	160	Clasificación de Epstein	63	NI	50-84	1. >50 años; 2. PSA 2-10 ng/ml 3. DRE negativo	NI	Caucásicos (81,2%), afroamericanos (5,3%) y otra etnia/raza (13,5%)	NI
			109	Gleason ≥ 7							
Loeb, 2017 [146]	728	334	118	Gleason ≥ 7	62,80	6,90	NI	1. PSA elevado (2-10 ng/ml) y DRE negativo 2. Biopsia de próstata con ≥ 6 cilindros <6 meses después de la extracción de sangre	1. Cirugía de próstata 2. UTI 3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (por ejemplo, inhibidores de la 5-alfa reductasa)	Caucásicos (83%), afroamericanos (5%) y otra etnia/raza (12%)	5,40 $\pm$ 1,90 (2,00–10,00) [†]
McKiernan, 2016 [147]	255	120	78	Gleason ≥ 7	62	NI	50-79	1. >50 años 2. Programados a biopsia (iniciales o repetidas) por PSA elevado (2-20 ng/ml) y/o DRE sospechoso	1. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos) 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (3-6 meses previos)	Caucásicos (70%), afroamericanos (19%), hispanos (6%), asiáticos (2%) y otra etnia/raza (2%)	4,95 (2,00–10,00) [†]
	519	250	148		63	NI	50-90		1. Antecedentes de tratamiento invasivo por enfermedad prostática benigna en los 6 meses previos 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (3-6 meses previos)	Caucásicos (74%), afroamericanos (17%), hispanos (6%), asiáticos (3%) y otra etnia/raza (1%)	5,12 (2,00–10,00) [†]
Mearini, 2014 [172]	275	86	26	Gleason ≥ 7	65,40	6,80	NI	1. PSA elevado (2–10 ng/ml)	1. Prostatitis aguda o crónica 2. Cirugía o biopsia de próstata previa	NI	4,50 (2,00–10,00) [†]

									3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA		
Morote, 2016 [161]	183	68	45	Gleason ≥ 7 Cualquier patrón Gleason 4 en la biopsia o cT3.	67	NI	48-75	1. <75 años 2. PSA elevado (3-10 ng/ml) 3. Programados a biopsia (inicial)	NI	NI (españoles)	5,10 (3,00–10,00) ^y
Mortezavi, 2020 [182]	532	291	194	Gleason ≥ 7	64	7	NI	1. 45-75 años 2. Sin diagnóstico previo de CaP 3. PSA elevado o DRE sospechoso	1. Enfermedades graves como cánceres metastásicos, enfermedad cardiovascular grave o demencia 2. Contraindicaciones para la resonancia magnética	NI	6,10 (4,10–8,80) ^y
Na, 2014 [134]	636	274	158	Gleason 4+3 y ≥ 7	68	NI	25-100	1. PSA >4,0 ng/ml 2. % de relación de fPSA <0,16 3. Densidad de PSA >0,15 4. Presencia de nódulos prostáticos detectadas por DRE o ETR	NI	Asiáticos	NI
Na, 2017 [133]	1538	618	488	Gleason ≥ 7	66,95	8,89	NI	1. PSA >10,0 ng/ml 2. PSA >4,0 ng/ después de 2-3 meses 3. %fPSA <0,16 cuando los pacientes tenían un nivel de PSA total >4,0 ng/ml 4. Lesiones sospechosas detectadas DRE o ETR con cualquier nivel de PSA	NI	Asiáticos	11,42 (7,00–24,04) ^y
Nordström, 2015 [201]	531	271	134	Gleason ≥ 7	NI	NI	NI	1. PSA elevado (3-15 ng/ml)	NI	NI	NI
Nordström, 2021 [181]	1544	509	213	Grado ISUP ≥ 2	64,20	4,80	50-69	PSA elevado (>3 ng/ml)	NI	NI	4,2 $\pm$ 2,3
Nygard, 2016 [202]	124	70	49	Riesgo intermedio y alto según la European Association of Urology (EAU)	65,10*	12,37*	NI	1. PSA elevado (3-25 ng/ml) 2. ≤ 75 años 3. Sin biopsias previas ≤ 5 años 4. Susceptibles de tratamiento radical	NI	NI	7,20 (8,30–9,90) ^y

O'Malley, 2017 [148]	718	518	194	Gleason ≥ 7	63	NI	57-68	1. PSA elevado y/o en progresión, <15% de PSA libre 2. Antecedentes familiares de CaP 3. Proliferación acinar pequeña atípica previa o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado y/o DRE sospechoso	1. Participación en un ensayo para enfermedad de la próstata 2. Biopsia de próstata (6 meses previos) y exposición previa a la prueba de PCA3	Afroamericanos (10%) y no afroamericanos (90%)	5,10 (3,80–7,00) ^y
Park, 2018 [175]	246	125	29	Gleason ≥ 7	69,60	8,70	NI	1. PSA elevado ($\geq 3,5$ ng/ml) y DRE negativo	1. Antecedentes de CaP u otros cánceres urogenitales 2. Cirugía endoscópica previa de la próstata, prostatitis aguda o crónica (3 meses previos) o UTI no tratada 3. Biopsia de próstata previa 4. Tratados con dutasterida o finasterida 5. Fallo renal crónico, hemofílicos o aquellos que recibieron transfusiones múltiples previamente	NI	7,80 (3,50–387,20) ^y
Punnen, 2018 [149]	366	215	131	Grado ISUP ≥ 2	NI	NI	NI	1. Biopsia de próstata con ≥ 10 núcleo	1. Antecedentes de CaP 2. DRE dentro de las 96 horas posteriores a la flebotomía; 3. Tratamiento invasivo de la próstata 4. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos)	Afroamericanos (56%), caucásicos (40%) y otra etnia/raza (4%)	NI
Roumiguié, 2020 [163]	117	64	24	Grado ISUP ≥ 2	65	63-67	NI	1. PSA elevado y/o DRE sospechoso	NI	NI	7,00 (6,50–8,00) ^y
Ruffion, 2013 [164]	594	276	128	Gleason ≥ 7	63	NI	58-67	1. >55 años 2. Consentimiento informado	1. PSA ≥ 20 ng/ml; 2. Biopsia de próstata previa 3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 4. Cirugía de próstata previa por HPB 5. <55 años	Franceses	5,90 (4,70–7,90) ^y
Ruffion, 2014 [165]	595	274	125	Gleason ≥ 7	63	58-67	NI	1. PSA elevado y/o DRE sospechoso o antecedentes familiares de CaP	1. PSA >20 ng/ml 2. $\geq T2b$ 3. Cirugía previa	NI	5,90 (4,70–7,90) ^y

									4. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa		
Sanchis-Bonet, 2018 [162]	197	85	44	Gleason ≥ 7	68	NI	62-71	1. PSA elevado (2-20 ng/ml) o DRE sospechoso 2. >45 años.	1. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (6 meses previos) 2. UTI o manipulación del tracto urinario (3 meses previos)	NI (españoles)	5,80 (4,40–7,80) ^y
Sanda, 2017 [150]	516	254	156	Gleason ≥ 7	62	NI	33-85	1. Programados a biopsia por primera vez 2. Consentimiento informado 3. Muestras post-uritarias después del tacto rectal (DRE) previo a la biopsia	1. Antecedentes de CaP 2. Biopsia de próstata previa 3. Prostatactomía previa 4. Otro diagnóstico de cáncer 5. Incapacidad para proporcionar una muestra de orina post-DRE	Caucásicos (81%), afroamericanos (10%), asiáticos (4%) y otra etnia/raza (5%)	4,80 (0,30–460,40) ^y
	561	264	148		62		27-86			Caucásicos (79%), afroamericanos (14%), asiáticos (2%) y otra etnia/raza (5%)	5,30 (0,20–274,90) ^y
Schulze, 2020 [129]	122	76	50	Gleason ≥ 7	65,41	NI	41-81	1. Programados a biopsia por PSA elevado y/o en progresión y/o DRE sospechoso	NI	NI	9,55 (1,91–82,90) ^y
Seisen, 2015 [166]	138	62	39	Clasificación de Epstein	NI	NI	NI	1. PSA elevado (4-20 ng/ml) y/o DRE sospechoso	1. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos) 2. Tratamiento invasivo para la HBP y prostatitis bacteriana aguda (3 meses previos) 3. Fallo renal crónico, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas, hemofílicos o aquellos que recibieron transfusiones múltiples previamente	NI	7,80 (0,70–19,80) ^y
Shore, 2019 [151]	80	27	21	Grado ISUP ≥ 2	67	62–72	NI	1. Programados a biopsia	NI	Caucásicos (90%), afroamericanos (9%), y otra etnia/raza (1%)	NI
Steuber, 2021 [65]	362	NI	103	Grado ISUP ≥ 2	64*	7,79*	NI	1. PSA elevado (2-10 ng/ml)	1. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa	NI	6,12 (4,61–7,65) ^y

								2. DRE sospechosos (≥ 35 cm3)	2. Prostatitis, cistitis u otra alteración en la próstata 3. Biopsia de próstata previa		
Tan, 2017 [179]	157	30	19	Gleason ≥ 7	65,40	6,46	NI	1. 50-75 años 2. DRE sospechoso 3. PSA elevado (4-10 ng/ml)	1. Prostatitis bacteriana 2. UTI no tratada 3. Cirugía endoscópica previa de próstata 4. Antecedentes de CaP u otros cánceres urogenitales 5. Biopsia de próstata previa 6. Tratados con dutasterida o finasterida	Asiáticos (99%) y otra etnia/raza (1%)	6,71 $\pm$ 2,69 ^r
Tomlins, 2016 [152]	711	NI	NI	Gleason ≥ 7	NI	NI	NI	1. Programados a biopsia y evaluación de orina T2:ERG y PCA3	1. Tratamiento previo para CaP 2. Tratamiento quirúrgico de la próstata dentro de los 6 meses previos a la recolección de orina	NI	NI
	1225	518	224		64	58-70		1. Programados a biopsia	3. Biopsia de próstata (6 semanas previas)	Caucásico (73%), no caucásico (27%)	4,70 (3,30–6,50) ^y
Tosoian, 2017 [203]	135	75	46	Grado ISUP ≥ 2	64,30	NI	58,9-70,1	1. PSA elevado, cinética de PSA y/o tacto rectal anormal	NI	Afroamericanos (36%)	NI
Tosoian, 2017 [153]	118	47	35	Gleason ≥ 7	64,20	NI	58,9-71,2	1. PSA elevado, cinética de PSA	1. DRE sospechoso	Afroamericanos (10,2%)	7,40 (4,90–10,50) ^y
Tosoian, 2021 [155]	548	262	146	Grado ISUP ≥ 2	62	NI	56-67	NI	NI	Afroamericanos (14%)	4,90 (3,70–6,80) ^y
	516	253	156		61		56-67			Afroamericanos (10%)	4,80 (3,60–6,30) ^y
	977	435	192		64		57-69			Afroamericanos (7,5%)	4,50 (3,10–6,00) ^y
Van Neste, 2016 [168]	386	181	90	Gleason ≥ 7	64,90	60–70	NI	1. Programados a biopsia (iniciales o repetidas) por PSA elevado PSA (3 ng/ml), DRE sospechoso o antecedentes familiares de CaP	1. Antecedentes de CaP 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 3. Biopsia de próstata (3 meses previos) 4. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	NI	7,30 (5,20–10,90) ^y
	519	212	109		64,70	60–70					7,40 (5,50–11,10) ^y
Wang, 2017 [135]	430	165	NI	Gleason ≥ 7	66,29*	6,53*	NI	1. PSA elevado (≥ 4 ng/ml) y/o DRE sospechoso	1. Otro diagnóstico de cáncer 2. Instrumentación reciente o cateterismo de la uretra 3. Tratados con finasterida o tratamiento hormonal	Asiáticos	Con biopsia positiva y PSA 4-10 ng/ml: 7,90 (6,30–9,00) ^y Con biopsia negativa y PSA 4-

											10 ng/ml: 7,12 (5,60–8,50) ^y Con biopsia positiva y PSA >10 ng/ml: 28,80 (16,10–59,60) ^y Con biopsia negativa y PSA >10 ng/ml: 13,50 (11,00–19,70) ^y
Wei, 2014 [156]	562	264	148	Gleason ≥7	62	8	NI	1. Programados a biopsia (inicial) 2. PSA elevado y/o en progresión, <15% de PSA libre 3. Antecedentes familiares de CaP 4. Proliferación acinar pequeña atípica previa o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado y/o DRE sospechoso	1. Antecedentes de CaP 2. Participación en un ensayo para enfermedad de la próstata 3. Cirugía de próstata previa 4. Biopsia de próstata previa (6 meses previos) 5. PCA3 previa	Caucásicos (79%), afroamericanos (14%), y otra etnia/raza (7%)	7,00 ± 15,00 [†]
	297	67	26		64	8		1. Programados a biopsia (repetida) 2. PSA elevado y/o en progresión, <15% de PSA libre 3. Antecedentes familiares de CaP 4. Proliferación acinar pequeña atípica previa o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado y/o DRE sospechoso.		Caucásicos (82%), afroamericanos (11%), y otra etnia/raza (7%)	10,00 ± 10,00 [†]
Woo, 2020 [192]	52	20	13	Gleason ≥7	67,80	NI	51-83	1. Programados a biopsia por PSA elevado y/o DRE sospechoso	NI	Caucásicos	8,60 (1,50–39,20) ^y
	165	107	83		66,50		47-82			Caucásicos (92,5%)	7,90 (0,10–46,80) ^y
Wu, 2019 [204]	635	272	207	Gleason ≥7	69	NI	61-76	NI	1. Falta de datos clínicos esenciales: edad, PSA, % fPSA (PSA libre dividido por PSA), p2PSA o PV.	Asiáticos	13,30 (7,60–31,50) ^y
	1045	449	347		68		62-74		NI		11,70 (7,00–25,70) ^y

Wysock, 2020 [157]	50	26	22	Grado ISUP ≥ 2	63	52-74	NI	1. PSA elevado	1. Biopsia previa	Caucásicos (74%), afroamericanos (14%), hispanos (4%) y otra etnia/raza (8%)	5,25 (3,80–8,13) [¥]
Yu, 2016 [136]	261	67	30	Gleason 4 + 3 y ≥ 8	67	NI	25-91	1. PSA elevado (>4 ng/ml) 2. % de relación de fPSA <0,16 3. PSAD >0,15 4. Presencia de nódulos prostáticos detectados por DRE o ETR	NI	NI	10,67 (0,41–2006,25) [¥]
Zappala, 2017 [158]	1012	470	231	Gleason ≥ 7	66	NI	61-72	1. Biopsia de próstata guiada por ETR de 10 cilindros	1. Antecedentes de CaP 2. DRE dentro de las 96 horas anteriores a la flebotomía 3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (6 meses previos) 4. Procedimientos urológicos invasivos que pueden afectar los niveles séricos de PSA (6 meses previos)	Caucásicos (87%), afroamericanos (8,5%), hispanos (4%) y otra etnia/raza (0,5%)	NI

Nota: *: Cálculo propio; ‡: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango

CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; CS: clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; ETR: ecografía transrectal; HBP: hiperplasia benigna de próstata; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica del inglés, *International Society of Urological Pathology*; mpMRI: imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, del inglés *multi-parametric magnetic resonance imaging*; NI: no informa; PCA3: antígeno cáncer próstata 3, del inglés *prostate cancer antigen 3*; PHI: índice de salud prostático, del inglés *prostate health index*; PSA: antígeno prostático específico, del inglés *prostate-specific antigen*; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés *free prostate-specific antigen*; p2PSA: (-2) proantígeno prostático específico, del inglés *(-2)pro prostate-specific antigen*; T2:ERG: fusión génica entre la proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2) y el factor de transcripción ERG; UTI: infección de las vías urinarias del inglés *urinary tract infection*

IV.1.2.3. Características de la intervención

Los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina evaluados en cada estudio se muestran en la Tabla 12.

Treinta y siete de los 65 estudios incluidos evaluaron el rendimiento diagnóstico del PHI [129,130,146,153,160–162,166,171–174,131,175,177,179,184–188,191,195,132,197–201,203,204,133,134,136,140,141,145], cinco de la densidad del PHI [129,142,153,172,198], doce del PCA3 (Progensis® PCA3) [135,139,192,202,144,156,164–168,178], cinco de Mi-Prostate Score [148,150,152,155,192], cinco de SelectMDx [151,157,163,170,189], cuatro de 4Kscore® test [143,149,157,158], dos estudios de Stockholm3 test [181,182], dos estudios TMPRSS2:ERG [152,155], un estudio el *ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay* [147] y un estudio el ProclariX® test [65].

IV.1.2.4. Características del comparador

Las características del comparador en cada estudio se muestran en la Tabla 12.

Tal y como se recoge en la Tabla 12, todos los estudios utilizan la biopsia como comparador. Sin embargo, 10 no aportan datos sobre el procedimiento de la misma [147,153,162,178,192,197–199,203,204]. Nueve estudios informaron tan solo del número de cilindros biopsiados [129,139,140,145,146,167,181,202]. Cuarenta estudios emplearon de manera exclusiva la biopsia guiada por ecografía transrectal [131,132,149,150,152,155,156,158,160,161,163,164,133,165,166,168,170–172,175,179,184,185,134,186–189,191,195,200–202,135,136,141,142,144,148], 26 de los cuales informó sobre el número de cilindros biopsiados [131,132,160,161,166,168,170,171,179,184–186,133,187,189,191,195,200,201,134–136,144,149,150,158]. Tres estudios realizaron biopsia de próstata guiada por ecografía de 10-12 cilindros y biopsia de fusión mpMRI [65,151,163], y tres biopsia guiada por ecografía o mpMRI y/o biopsia sistemática de 12 cilindros [143,157,182]. En un estudio se realizaron biopsia transrectal y/o transperineal [174], en otro estudios biopsia guiada por ecografía transrectal y/o biopsia de próstata transperineal [173], en un tercer estudio biopsia guiada por ecografía transperineal con un mínimo de 16 cilindros [177] y, en el último, se realizaron biopsia transrectal sistemática o guiadas por ecografía.

IV.1.2.5. Medidas de resultado

Las medidas de resultado más importantes utilizadas en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 12.

IV.1.3 Calidad metodológica de los estudios incluidos

La Tabla 14 y la Figura 5 muestran el resumen de la valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. La valoración completa se puede consultar en el Anexo 8.

El riesgo de sesgo en la selección de pacientes, primero de los dominios evaluados por la herramienta, presentó una variabilidad notable. Diecinueve estudios [65,129,171–173,175,179,185,189,200,204,131,132,136,158,165,166,168,170] fueron evaluados con un riesgo de sesgo bajo y otros 19 con un alto riesgo de sesgo

[135,138,177,178,182,184,186,187,191,201,202,139,140,146,151,152,155,156,167]. De estos últimos, en 10 estudios no se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas [146,152,155,156,177,178,182,184,187,202] y en seis el diseño de estudio fue de casos y controles [138,140,151,186,191,201]. Los 27 estudios restantes [130,133,149,150,153,157,160–164,174,134,176,181,188,192,195,199,203,141–145,147,148] no proporcionaron información suficiente para la emisión de un juicio sobre la valoración del riesgo de sesgo, especialmente, en relación a si el reclutamiento fue consecutivo o aleatorio, dato no informado en 19 de estos 27 estudios [130,141,153,160,162,163,174,176,181,188,192,195,142,199,203,143–145,147–150].

En el segundo dominio, referente a la realización e interpretación de la prueba de estudio, solo seis de los 65 estudios incluidos y la cohorte de validación de Sanda, et al. [150] presentaron un riesgo de sesgo bajo [147,157,158,163,166,184]. El riesgo de sesgo en este dominio fue alto en 47 de los 65 estudios [65,129,141,143,145,146,148,149,151,153,156,160,130,161,162,164,165,167,168,171–173,175,131,177–179,182,185–189,191,133,195,197,199–201,203,204,134–136,139,140] así como en las cohortes de formación de Sanda et al. [150], Tosioian et al. [155] y Woo, 2020 [192] debido a la ausencia, en todos ellos, de especificación previa de punto de corte. En nueve estudios [132,142,144,152,170,174,176,181,202], así como en las

cohortes de validación de Tosoian et al. [155] y de Woo et al. [192] se consideró insuficiente la información presentada en lo referente a este dominio para la emisión de un juicio sobre el riesgo de sesgo. En ocho de estos nueve estudios, así como en ambas cohortes de Woo et al. [192] y en la cohorte de validación de Tosoian et al. [155], no se informó acerca del cegamiento o independencia con respecto a los resultados de la prueba de referencia en la interpretación de la prueba de estudio.

En cuanto a la existencia de riesgo de sesgo en la realización e interpretación de la prueba de referencia, de los 65 estudios, la cohorte asiática de Chiu et al. [188] y 34 estudios presentaron un riesgo de sesgo bajo [65,130,149,156,158,162,165–168,171,172,132,173–176,179,181,182,184,186,188,140,192,200,201,203,204,141,142,145–148] y los 31 restantes [129,131,151–153,155,157,160,161,163,164,170,133,177,178,185,187–189,191,195,197,199,134,202,135,136,139,143,144,150], así como la cohorte europea de Chiu et al. [188] no aportaron información suficiente acerca de la independencia o cegamiento de los resultados de la prueba de estudio en la interpretación de la prueba de referencia, por lo que no fue posible emitir un juicio al respecto sobre la valoración del riesgo de sesgo.

En el cuarto dominio analizado, el flujo de seguimiento de los pacientes, el riesgo de sesgo fue bajo en 36 estudios [65,129,150,152,153,155,158,160–163,165,130,168,171–174,176,179,185,186,189,131,191,199–201,203,204,132,136,141–143,145], así como en la cohorte europea de Chiu et al. [188]. El riesgo de sesgo en este dominio se consideró alto en 22 de los estudios [135,138,156,157,164,166,175,177,178,182,184,187,139,192,202,140,144,146–149,151], a la vez que en la cohorte asiática de Chiu et al. [188]. En 17 de estos 22 estudios [135,139,166,175,177,178,184,187,202,140,144,146,148,149,156,157,164], así como en la cohorte asiática de Chiu et al. [188] no se incluyó a todos los pacientes en el análisis. Los 6 estudios restantes [133,134,167,170,181,195] no presentaron suficiente información para la emisión de un juicio sobre el riesgo de sesgo.

Por último, en referencia a la aplicabilidad, en todos los estudios incluidos en el análisis se determinó una preocupación baja sobre la adecuación de la realización e interpretación de la prueba diagnóstica a la pregunta de revisión excepto en Cao et al. [139], que no presentaba información suficiente para emitir un juicio. Asimismo, la preocupación acerca de la adecuación de la condición de estudio definida por la prueba de referencia a la pregunta de revisión se consideró baja para todos los

estudios [65,129,139–148,130,149–153,155–158,160,131,161–168,170,171,132,172–179,181,182,133,184–189,191,192,195,199,134,200–204,135,136,138]. En la selección de pacientes se encontró una mayor preocupación en cuanto a la aplicabilidad en 15 de los estudios y en la cohorte de validación de Sanda et al. [150] y la asiática de Chiu et al. [150] debido a que las muestras de pacientes provenían, total o parcialmente, de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio [131,132,173,178,184,185,188,133–136,138,147,152,157].

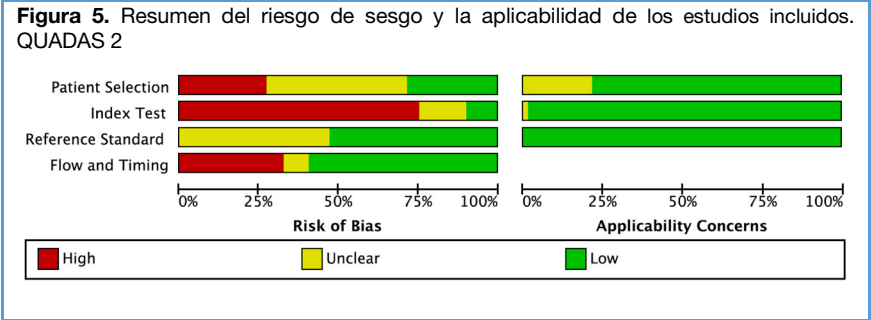


Tabla 14. Calidad metodológica de los estudios incluidos. Escala QUADAS-2

Estudio	DOMINIO 1 Selección de pacientes					DOMINIO 2 Test diagnóstico				DOMINIO 3 Test de referencia				DOMINIO 4 Flujo y cronograma				
	A-2	A-3	A-4	RS	AP	A-2	A-3	RS	AP	A-2	A-3	RS	AP	A-3	A-4	A-5	A-6	AP
Abrate, 2015 [186]	?	N	S	☹	☺	?	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Babajide, 2021 [197]	?	N	S	☹	?	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	N	S	S	☹
Barisiene, 2020 [176]	?	S	S	?	☺	?	S	?	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Bertok, 2020 [130]	?	S	S	?	☺	?	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Boegemann, 2016 [187]	?	S	N	☹	☺	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	S	S	N	☹
Busetto, 2020 [170]	S	S	S	☺	☺	S	?	?	☺	S	?	?	☺	?	S	S	S	?
Cao, 2018 [139]	N	S	S	☹	☺	?	N	☹	?	S	?	?	☺	?	S	S	N	☹
Catalona, 2011 [140]	S	N	?	☹	☺	S	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	N	☹
Chiu, 2016 [131]	S	S	S	☺	?	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	S	S	S	☺
Chiu, 2016b [132]	S	S	S	☺	?	?	S	?	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Chiu, 2019 ¹ [188]	?	S	S	?	☺	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	S	S	S	☺
Chiu, 2019 ² [188]	?	S	S	?	?	S	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	N	☹
Choi, 2020 [174]	?	S	S	?	☺	?	S	?	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺

de la Calle, 2015 ³ [141]	?	S	S	?	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
de la Calle, 2015 ⁴ [141]	?	S	S	?	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Druskin, 2018 [142]	?	S	S	?	😊	?	S	?	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Falagario, 2021 [143]	?	S	S	?	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Fan, 2019 [185]	S	S	S	😊	?	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Filella, 2014 ⁵ [199]	?	S	S	?	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Filella, 2014 ⁶ [199]	?	S	S	?	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Filella, 2014 ⁷ [199]	?	S	S	?	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Foj, 2020 [160]	?	S	S	?	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Foley, 2016 [195]	?	S	S	?	😊	S	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	?	?
Furuya, 2017 [173]	S	S	S	😊	?	?	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Guazzoni. 2011 [171]	S	S	S	😊	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Haese, 2019 [189]	S	S	S	😊	😊	S	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Hansen, 2013 [144]	?	S	S	?	😊	?	S	?	😊	S	?	?	😊	?	S	S	N	😞
Hsieh, 2020 [184]	?	S	N	😞	?	S	S	😊	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	N	😞
Kim, 2020 [177]	S	S	N	😞	😊	?	?	😞	😊	S	?	?	😊	?	S	S	N	😞

Kotova, 2020 [178]	N	S	N	☹	?	S	N	☹	☺	S	?	?	☺	?	S	S	N	☹
Lazzeri, 2013 [200]	S	S	S	☺	☺	?	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Lazzeri, 2016 [191]	N	N	S	☹	☺	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	S	S	S	☺
Leyten, 2015 [167]	N	?	S	☹	☺	S	N	☹	☺	S	S	☺	☺	?	S	S	S	?
Loeb, 2015 [145]	?	S	S	?	☺	S	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Loeb, 2017 [146]	?	S	N	☹	☺	?	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	N	☹
McKiernan, 2016 [147]	?	S	S	?	?	S	S	☺	☺	S	S	☺	☺	?	S	S	?	☹
Mearini, 2014 [172]	S	S	S	☺	☺	?	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Morote, 2016 [161]	S	S	?	?	☺	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	S	S	S	☺
Mortezavi, 2020 [182]	?	S	N	☹	☺	S	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	?	?	S	☹
Na, 2014 [134]	S	S	?	?	☺	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	S	S	?	?
Na, 2017 [133]	S	S	?	?	?	?	N	☹	☺	S	?	?	☺	S	S	S	?	?
Nordström, 2015 [201]	N	N	S	☹	☺	S	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	S	☺
Nordström, 2021 [181]	?	S	S	?	☺	?	S	?	☺	S	S	☺	☺	?	S	S	S	?
Nygard, 2016 [202]	S	S	N	☹	☺	?	S	?	☺	S	?	?	☺	S	S	S	N	☹
O'Malley, 2017 [148]	?	S	S	?	☺	S	N	☹	☺	S	S	☺	☺	S	S	S	N	☹

Park, 2018 [175]	S	S	S	😊	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	N	😞
Punnen, 2018 [149]	?	S	S	?	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	N	😞
Roumigué, 2020 [163]	?	S	S	?	😊	S	S	😊	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Ruffion, 2013 [164]	S	S	?	?	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	N	😞
Ruffion, 2014 [165]	S	S	S	😊	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Sanchis-Bonet, 2018 [162]	?	S	S	?	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Sanda, 2017 ^a [150]	?	S	S	?	😊	S	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Sanda, 2017 ^a [150]	?	S	S	?	?	S	S	😊	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Schulze, 2020 [129]	S	S	S	😊	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Seisen, 2015 [166]	S	S	S	😊	😊	S	S	😊	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	N	😞
Shore, 2019 [151]	N	N	S	😞	😊	S	N	😞	😊	S	?	?	😊	N	N	S	S	😞
Steuber, 2021 [65]	S	S	S	😊	😊	S	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Tan, 2017 [179]	S	S	S	😊	😊	?	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Tomlins, 2016 [152]	?	S	N	😞	?	?	S	?	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Tosoian, 2017 [203]	?	S	S	?	😊	?	N	😞	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Tosoian, 2017b [153]	?	S	S	?	😊	?	N	😞	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊

Tosoian, 2021 ⁸ [155]	?	S	N	☹	😊	?	N	☹	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Tosoian, 2021 ⁴ [155]	?	S	N	☹	😊	?	S	?	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Van Neste, 2016 ⁵ [168]	S	S	S	😊	😊	S	N	☹	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Van Neste, 2016 ⁴ [168]	S	S	S	😊	😊	S	N	☹	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Wang, 2017 [135]	?	S	?	☹	?	?	N	☹	😊	S	?	?	😊	S	S	S	N	☹
Wei, 2014 [156]	S	S	N	☹	😊	S	N	☹	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	N	☹
Woo, 2020 ³ [192]	?	S	S	?	😊	?	N	☹	😊	S	S	😊	😊	?	S	S	?	☹
Woo, 2020 ⁴ [192]	?	S	S	?	😊	?	S	?	😊	S	S	😊	😊	?	S	S	?	☹
Wu, 2019 ⁵ [204]	?	S	S	😊	😊	?	N	☹	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Wu, 2019 ⁴ [204]	?	S	S	😊	😊	?	N	☹	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊
Wysock, 2020 [157]	S	S	?	?	?	S	S	😊	😊	S	?	?	😊	S	N	S	N	☹
Yu, 2016 [136]	S	S	S	😊	?	?	N	☹	😊	S	?	?	😊	S	S	S	S	😊
Zappala, 2017 [158]	S	S	S	😊	😊	S	S	😊	😊	S	S	😊	😊	S	S	S	S	😊

Nota: AP: aplicabilidad; RS: riesgo de sesgo; S: sí; N: no; ?: duda; 😊: bajo riesgo; ☹: alto riesgo; ¹: cohorte europea; ²: cohorte asiática; ³: cohorte primaria; ⁴: cohorte de validación; ⁵: cohorte retrospectiva; ⁶: cohorte prospectiva; ⁷: cohorte ambispectiva; ⁸: cohorte de formación

IV.1.4 Descripción y análisis de resultados

En las tablas de evidencia incluidas en el Anexo 7 se muestran los principales hallazgos obtenidos en los estudios incluidos. En el Anexo 9 se muestran los resultados de la estimación de la magnitud del efecto global para las medidas de resultado que pudieron ser meta-analizadas.

Del total de 65 estudios incluidos, únicamente 21 pudieron ser incluidos en los meta-análisis [133,140,170,173,174,177,179,184,185,188,189,197,141,198,145,146,151,157,161,163,166].

IV.1.4.1. Test diagnósticos aplicables en muestras de orina

IV.1.4.1.1. Progensa® PCA3

Doce estudios incluidos evaluaron la exactitud diagnóstica de PCA3 en distintos puntos de corte [135,139,192,202,144,156,164–168,178] (ver Tabla 15).

Tabla 15. Exactitud diagnóstica del Progensa® PCA3										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Cao, 2018 [139]	30	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,72
Hansen, 2013 [144]	15	137	NI	NI	1	99,3	NI	NI	99	0,73
	20	136	NI	NI	2	98,5	NI	NI	99	
	25	136	NI	NI	2	98,5	NI	NI	99	
	30	135	NI	NI	3	98	NI	NI	99	
	35	130	NI	NI	8	94	NI	NI	97	
	40	127	NI	NI	11	92	NI	NI	96	
Kotova, 2020 [178]	78,61	19	94	1	39	33	0,768	16,78	1,86	0,63
	35 ¹	14	46	61	3	82	57	23	95	0,78

Tabla 15. Exactitud diagnóstica del Progensis® PCA3

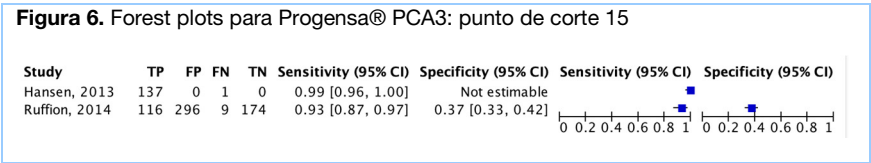
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Nygard, 2016 [202]	35 ²	35	26	50	14	71	66	58	78	0,83
O'Malley, 2017 [148]	NI ³	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,77
	NI ⁴	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,66
Ruffion, 2014 [165]	5	124	428	42	1	99	9	22,44	97	NI
	10	123	357	113	3	98	24	25,54	98	NI
	15	116	296	174	9	93	37	28,19	94	NI
	20	111	230	240	14	89	51	32,57	93	NI
Sanda, 2017 [150]	6,3 ⁵	149	NI	NI	7	95,5	NI	29,2	91,3	NI
	7 ⁶	143	NI	NI	5	96,6	NI	29,8	93,8	NI
Seisen, 2015 [166]	35	24	41	58	15	61,5	58,6	36,9	79,5	59,4
Van Neste, 2016 [168]	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,80
Wang, 2017 [135]	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,71
Wei, 2014 [156]	NI ⁵	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,78
	NI ⁶	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,79
Woo, 2020 [192]	NI ⁵	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,79
	NI ⁶	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,62

Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

¹ Riesgo alto según la *European Association of Urology*; ² Riesgo moderado y alto según la *European Association of Urology*; ³ Afroamericanos; ⁴ No afroamericanos; ⁵ Cohorte de entrenamiento; ⁶ Cohorte de validación

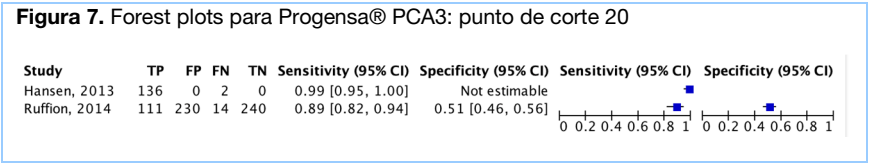
IV.1.4.1.1.1 Progensa® PCA3: punto de corte 15

Con un punto de corte de 15, la sensibilidad se encontró entre 93% y 99% y la especificidad fue 37%, respectivamente [144,165] (ver Figura 6).



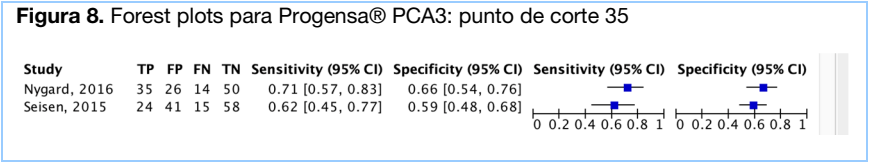
IV.1.4.1.1.2 Progensa® PCA3: punto de corte 20

Con un punto de corte de 20, Progensa® PCA3 mostró una sensibilidad entre 89% y 99% y una especificidad fue 51% [144,165] (ver Figura 7).



IV.1.4.1.1.3 Progensa® PCA3: punto de corte 35

Cuando el punto de 35, la sensibilidad osciló entre 62% y 71%, mientras que la especificidad aumentó hasta 59-66% [166,202] (Figura 8).



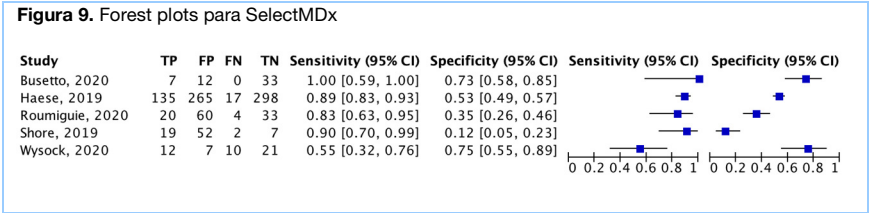
IV.1.4.1.2. SelectMDx

En relación al test diagnóstico SelectMDx los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión se pueden ver en la Tabla 16.

Tabla 16. Exactitud diagnóstica del SelectMDx										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AU C
Busetto , 2020 [170]	PSA >3 ng/ml, PSAD ≥0,15 ng/ml	7	12	33	0	100	73,3	36,8	100	NI
Haese, 2019 [189]	PSA <10 ng/ml	135	265	298	17	89	53	34	95	0,80
Roumigué, 2020 [163]	-2,8 (-4,35-4,90)	20	60	33	4	84,4	35,3	25,1 9	89,7 6	0,67
Shore, 2019 [89]	-2,8 (-4,35-4,90)					90,4 8	11,8 6	NI	NI	NI
Wysock , 2020 [157]	7,5% de la detección de csPCa	12	7	21	10	54,5	75	63,1 4	67,7 2	0,67

Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

La sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico SelectMDx variaron del 54,5% al 100% y del 11,86% al 75%, respectivamente (Figura 9).



La sensibilidad y especificidad promedio fueron 84% (intervalo de confianza (IC) 95%: 71% a 92%; I²= 79,7%; k= 5; n= 1.957) y 49% (IC95%: 26% a 72%; I²= 93,9%; k= 5; n= 1.957), respectivamente, según los cinco estudios incluidos en el análisis [151,157,163,170,189]. Sin embargo, ambos resultados muestran una heterogeneidad considerable. No hubo estudios suficientes para el análisis formal de heterogeneidad mediante el meta-análisis de subgrupos.

IV.1.4.1.3. TMPRSS2:ERG

Dos estudios informaron sobre algún dato relacionado con la exactitud diagnóstica TMPRSS2:ERG [152,155] (ver Tabla 17).

Tabla 17. Exactitud diagnóstica de TMPRSS2: ERG										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
O'Malley, 2017 [148]	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,73
	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,64
Tomlins, 2016 [152]	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,75
Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: especificidad; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; NI: no informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. ¹ Cohorte de entrenamiento; ² Cohorte de validación										

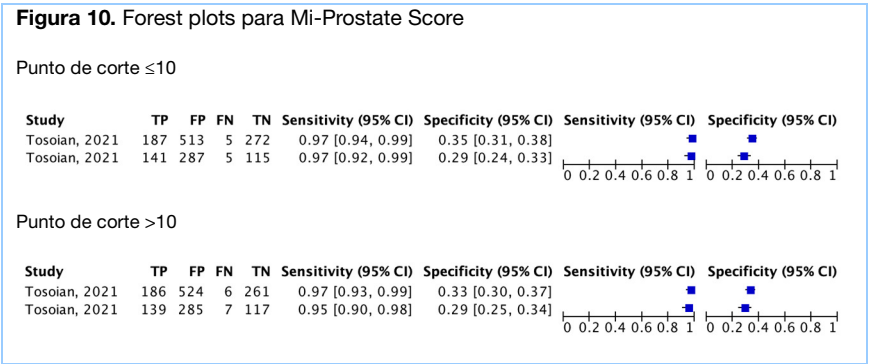
Los estudios no informaron datos relacionados con la sensibilidad y la especificidad del TMPRSS2:ERG. El área bajo la curva se aproximó a 0,64-0,75.

IV.1.4.1.4. Mi-Prostate Score

Tres estudios informaron del rendimiento de este test que incorpora varios marcadores específicos: PCA3 y T2:ERG [152,155,192] (ver Tabla 18).

Tabla 18. Exactitud diagnóstica de Mi-Prostate Score										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Tomlins, 2016 [152]	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,77
Tosoian, 2021 [155]	≤10 ¹	187	513	272	5	97,4	34,6	26,7	98,2	NI
	>10 ¹	186	524	261	6	96,7	33,3	26,1	97,7	NI
	≤10 ²	141	287	115	5	96,6	28,6	32,9	95,8	NI
	>10 ²	139	285	117	7	95,5	29	30,8	95,2	NI
Woo, 2020 [192]	NI ¹	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,80
	NI ²	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,65
Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: especificidad; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; NI: no informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo ¹ Cohorte de entrenamiento; ² Cohorte de validación										

Con un punto de corte de inferior o igual a 10, Mi-Prostate Score mostró una sensibilidad entre 96,6% y 97,4% y una especificidad entre 28,6% y 34,6% [155]. Cuando el punto de corte superó 10, la sensibilidad osciló entre 95,5% y 96,7%, mientras que la especificidad se mantuvo entre 29% y 33,3% [155] (Figura 10).



IV.1.4.1.5. ExoDx Prostate IntelliScore

Un estudio evaluó la exactitud diagnóstica del test ExoDx Prostate IntelliScore para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs sobre dos cohortes de pacientes con sospecha de CaP [147] (ver Tabla 19).

Tabla 19. Exactitud diagnóstica del ExoDx Prostate IntelliScore										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
McKiernan, 2016 [147]	15,6 ¹	76	128	49	2	97,44	27,68	37,25	96,08	0,78
	15,62	136	245	126	12	91,89	33,97	35,7	91,30	0,73
Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo										
¹ Cohorte de entrenamiento; ² Cohorte de validación										

La sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico ExoDx Prostate IntelliScore variaron del 91,89% al 97,44% y del 35,7% al 37,25%, respectivamente.

IV.1.4.1.6. Post-DRE Urine Test

Ninguno de los estudios considerados evalúa la exactitud diagnóstica de Post-DRE Urine Test.

IV.1.4.1.7. ProstarixTM

Ninguno de los estudios considerados evalúa la exactitud diagnóstica del test ProstarixTM.

IV.1.4.2. Test diagnósticos aplicables en sangre

IV.1.4.2.1. PHI

Treinta y siete estudios informaron de datos relacionados con la exactitud diagnóstica del PHI en distintos puntos de corte [129,130,146,153,160–162,166,171–174,131,175,177,179,184–188,191,195,132,197–201,203,204,133,134,136,140,141,145] (ver Tabla 20), 16 de los cuales fueron incluidos en los distintos meta-análisis [133,140,179,184,185,188,197,198,141,145,146,161,166,173,174,177].

Tabla 20. Exactitud diagnóstica de ExoDx Prostate IntelliScore										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Abrate, 2015 [186]	35,6	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,89
Babajide, 2021 [197]	27	52	218	23	0	100	9,4	19,23	100	0,63
	28	52	216	25	0	100	10,4	19,41	100	
	28,6	51	216	25	1	98,1	10,4	19,11	96,21	
	29	50	216	25	2	96,2	10,4	18,81	92,69	
	30	49	205	36	3	94,2	15,1	19,32	92,35	
	31	48	195	46	4	92,3	18,9	19,72	91,92	
	32	48	193	48	4	92,3	19,8	19,89	92,26	
	33	47	189	52	5	90,4	21,7	19,94	91,29	
	34	47	187	54	5	90,4	22,6	20,13	91,60	
	35	47	178	63	5	90,4	26,2	20,90	92,67	
Barisiene, 2020 [198]	44,71	30	47	123	10	75	72,4	39,0	92,5	0,77
	33,2	36	111	59	4	90	34,7	4,5	93,7	

Tabla 20. Exactitud diagnóstica de ExoDx Prostate IntelliScore

Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
	44,71	56	24	105	25	69,1	81,4	70	80,8	
	31,92	73	83	46	8	90	35,7	46,8	85,2	
Bertok, 2020 [130]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,57
Boegemann, 2016 [187]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,72
Catalona, 2011 [140]	21,3	132	633	120	7	95	16	17,27	94,55	0,72
Chiu, 2019 [188]	25	114	349	39	1	99	10	24,59	97,12	NI
	35	108	244	144	7	94	37	30,66	95,41	
	45	90	159	229	25	78	59	36,06	90,05	
	25	63	664	374	3	96	36	8,71	99,30	
	35	54	270	768	12	82	74	16,70	98,48	
	55	18	42	996	48	27	96	30,03	95,39	
	32	109	279	109	6	95	28	28,11	94,97	
	40	104	202	186	12	90	48	33,91	94,18	
	55	61	109	279	54	53	72	35,94	83,79	
	30	59	426	612	7	89	59	12,13	98,83	
	45	36	83	955	30	55	92	30,42	96,98	
Chiu, 2016 [131]	35	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,84
Chiu, 2016 [132]	35	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,85
Choi, 2020 [174]	PHI $\geq$ 27,0 + PSA $\geq$ 2,5	3	75	11	25	10	13	3,61	30,73	NI
	PHI $\geq$ 36,0 + PSA $\geq$ 2,5	25	61	25	3	89	29	28,98	89,01	
	PHI $\geq$ 55,0 + PSA $\geq$ 2,5	12	24	62	16	43	72	33,33	79,51	
	PHI $\geq$ 36,0 + PSA $\geq$ 4	17	43	43	11	61	50	28,43	79,75	
	PHI $\geq$ 36,0 + PSAD $\geq$ 0,18	14	21	65	14	50	76	40,42	82,36	
	PHI $\geq$ 36,0 +PSAD $\geq$ 0,18 + %free PSA $\leq$ 13	12	18	68	16	43	79	40,00	80,98	
	PHI $\geq$ 40,7 + PSAD $\geq$ 0,1 + %free PSA $\geq$ 2,87	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,68
	34,3 ¹	91	42	77	23	80	64,8	68,53	77,18	0,82

Tabla 20. Exactitud diagnóstica de ExoDx Prostate IntelliScore

Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
de la Calle, 2015 [141]	27,5 ¹	103	65	54	11	90	45,2	61,14	82,51	0,78
	24,4 ¹	108	76	43	6	95	36	58,71	88,26	
	24 ²	112	191	82	10	92	30	37,00	89,35	
Fan, 2019 [185]	36,96	47	122	133	5	90	52,1	27,70	96,23	
	27	52	216	39	0	100	15,3	19,40	100	
	36	48	139	116	4	92,3	45,5	25,67	96,66	
	55	22	19	236	30	42,3	92,5	53,49	88,72	
Filella, 2014 [199]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,87
Foj, 2020 [160]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,77
Foley, 2016 [195]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,78
Furuya, 2017 [173]	30,7	18	19	10	3	85,7	34,5	48,6	76,9	0,79
Guazzoni, 2011 [171]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,72
Hsieh, 2020 [184]	25	23	60	18	1	95,8	23,1	27,7	94,7	0,74
	30	22	44	34	2	91,7	43,6	33,3	94,4	
	35	19	38	40	5	79,2	51,3	33,3	88,9	
	40	17	34	44	7	70,8	56,4	33,3	33,3	
Kim, 2020 [177]	20	255	258	29	3	99	10	49,72	90	NI
	25	248	215	72	10	96	25	53,50	87	
	30	237	172	115	21	92	40	57,95	85	
	35	224	129	158	34	87	55	63,48	83	
	20	176	339	30	0	100	8	34,14	100	
	25	174	288	81	2	99	22	37,71	99	
	30	167	240	129	9	95	35	41,08	94	
	35	164	188	181	12	93	49	46,52	93	
Lazzeri, 2016 [191]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,84
Lazzeri, 2013 [200]	27,6	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,65
Loeb, 2017 [146]	15	118	601	9	0	99,7	1,5	16,37	98,1	
	16	117	595	15	1	99,2	2,5	16,44	96,8	
	17	116	588	22	2	98,3	3,6	16,48	95,7	
	18	115	575	35	3	97,5	5,7	16,67	95,9	

Tabla 20. Exactitud diagnóstica de ExoDx Prostate IntelliScore										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
	19	115	566	44	3	97,5	7,2	16,89	96,7	
	20	115	548	62	3	97,5	10,2	17,36	97,6	
	21	114	538	72	4	96,6	11,8	17,48	97,3	
	22	112	511	99	6	94,9	16,2	17,97	97,1	
	23	111	488	122	7	94,1	20	18,54	97,2	
	24	110	468	142	8	93,2	23,3	19,03	97,3	
	25	107	454	156	11	90,7	25,6	19,08	96,6	
	26	106	435	175	12	89,8	28,7	19,59	96,7	
	27	105	408	202	13	89	33,1	20,47	96,9	
	28	103	387	223	15	87,3	36,6	21,03	96,8	
	29	98	368	242	20	83,1	39,7	21,05	96	
	30	95	348	262	23	80,5	43	21,46	95,8	
	31	92	325	285	26	78	46,7	22,06	95,6	
	32	89	305	305	29	75,4	50	22,58	95,5	
	33	89	291	319	29	75,4	52,3	23,42	95,7	
	34	87	269	341	31	73,7	55,9	24,43	95,7	
	35	81	249	361	37	68,6	59,2	24,54	95,1	
Loeb, 2015 [145]	33,8 ³	128	271	227	32	80	45,5	32,05	87,63	0,71
	31 ³	136	313	185	24	85	37,2	30,31	88,53	
	28,6 ³	144	348	150	16	90	30,1	29,26	90,36	
	24,1 ³	152	417	81	8	95	16,3	26,72	91,03	
	34,4 ⁴	87	294	255	22	80	46,4	22,86	92,12	0,70
	31,9 ⁴	93	335	214	16	85	38,9	21,64	92,89	
	28,9 ⁴	98	386	163	11	90	29,7	20,27	93,73	
	28,1 ⁴	104	399	150	5	95	27,4	20,62	96,50	
Mearini, 2014 [172]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,6
Morote, 2016 [161]	17,83	43	104	34	2	95	24,4	29,5	94	0,79
	27,99	45	129	9	0	100	6,5	25,9	100	
Na, 2017 [133]	31	439	421	629	49	90	59,9	51,05	92,80	0,91
	18	487	909	141	1	99,8	13,43	34,89	99,31	

Tabla 20. Exactitud diagnóstica de ExoDx Prostate IntelliScore

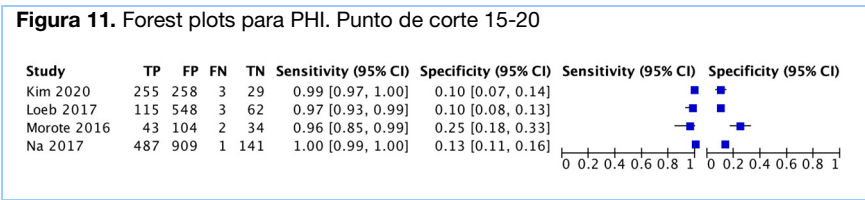
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
	24	484	749	301	4	99,18	28,67	39,25	98,69	
	28	482	648	402	6	98,77	38,29	42,66	98,53	
	32	476	547	503	12	97,54	47,9	46,53	97,67	
	35	470	469	581	18	96,31	55,33	50,05	96,99	
	18 o PSA= 10 ng/ml	487	909	141	1	99,8	13,43	34,89	99,31	
	24 o PSA= 10 ng/ml	488	818	232	0	100	22,1	37,37	100	
	28 o PSA= 10 ng/ml	488	741	309	0	100	29,43	39,71	100	
	32 o PSA=10 ng/ml	486	671	379	2	99,59	36,1	42,01	99,47	
	35 o PSA= 10 ng/ml	482	626	424	6	98,77	40,38	43,50	98,60	
Na, 2014 [134]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,85
Nordström, 2015 [201]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,71
Park, 2018 [175]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,97
Sanchis-Bonet, 2018 [162]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,66
Schulze, 2020 [129]	40	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,76
Seisen, 2015 [166]	40	26	26	73	13	66,7	73,7	50	84,9	71,7
Tan, 2017 [179]	26,75	17	274	336	2	90	55,1	5,88	99,44	NI
Tosoian, 2017 [153]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,76
Tosoian, 2017 [203]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,77
Wu, 2019 [204]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,89
	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,92
Yu, 2016 [136]	38,59	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,86

Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo
¹ Cohorte de entrenamiento; ² Cohorte de validación; ³ Riesgo evaluado con la clasificación de Epstein; ⁴ Gleason ≥7

IV.1.4.2.1.1. PHI: punto de corte 15-20

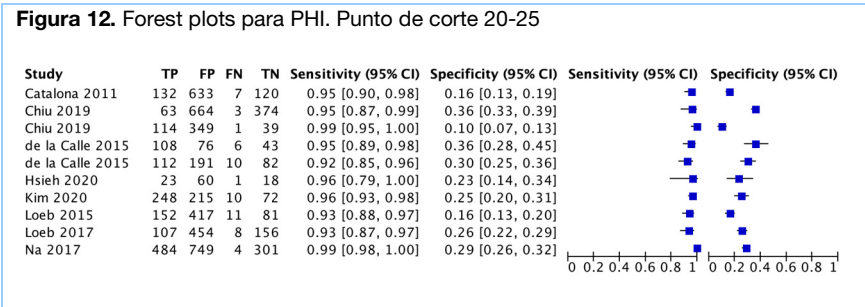
Con un punto de corte de entre 15 y 20, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 99% (IC95%: 97% a 100%; I²= 76,26%; k= 4; n= 2.994) y 14% (IC95%: 9% a 19%; I²= 87,03%; k= 4; n= 2.994), respectivamente,

según los cuatro estudios incluidos en el análisis [133,146,161,177] (ver figura 11). Ambos resultados muestran una heterogeneidad considerable. En un análisis por origen étnico, se encuentran diferencias entre los subgrupos ($P=0,05$). El PHI muestra una sensibilidad ligeramente superior en pacientes de origen asiático ($S=100\%$; $IC95\%$: 99% a 100%; $E=13\%$; $IC95\%$: 4% a 22%) que en aquellos pacientes de origen europeo ($S=98\%$; $IC95\%$: 96% a 100%; $E=13\%$; $IC95\%$: 8% a 19%).



IV.1.4.2.1.2. PHI: punto de corte 20-25

Cuando el punto de corte sube al tramo 20-25, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 96% ($IC95\%$: 94% a 98%; $I^2=73,26\%$; $k=7$; $n=6.698$) y 24% ($IC95\%$: 18% a 30%; $I^2=95,57\%$; $k=7$; $n=6.698$), respectivamente [133,140,141,145,146,184,188] (ver Figura 12). Ambos resultados muestran nuevamente una heterogeneidad considerable. En un análisis por origen étnico, se encuentran diferencias entre los subgrupos ($P=0,01$). El PHI muestra una sensibilidad y especificidad superior en pacientes de origen asiático ($S=99\%$; $IC95\%$: 97% a 100%; $E=30\%$; $IC95\%$: 20% a 39%) que en aquellos pacientes de origen europeo ($S=95\%$; $IC95\%$: 93% a 97%; $E=21\%$; $IC95\%$: 16% a 26%).

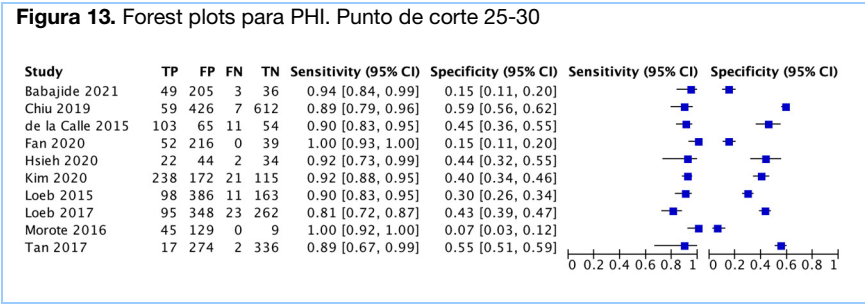


En concreto, para un punto de corte de 25, la sensibilidad promedio fue del 96% ($IC95\%$: 92% a 98%; $I^2=65,4\%$; $k=4$; $n=2.982$) y la especificidad

del 23% (IC95%: 15% a 32%; $I^2= 95,57\%$; $k= 4$; $n= 2.982$). El resto de análisis pueden consultarse en el Anexo 9.

IV.1.4.2.1.3. PHI: punto de corte 25-30

Con un punto de corte de 25-30, el PHI mostró una sensibilidad para la detección del riesgo de sufrir CaPcs del 95% (IC95%: 89% a 98%; $I^2= 85,72\%$; $k= 10$; $n= 6.321$) y una especificidad del 33% (IC95%: 23% a 45%; $I^2= 98,27\%$; $k= 10$; $n= 6.321$) [141,145,146,161,177,179,184,185,188,197] (Figura 13). En un análisis por origen étnico, se encuentran diferencias entre los subgrupos ($P< 0,01$). El PHI muestra una sensibilidad superior en pacientes de origen asiático ($S= 98\%$; IC95%: 94% a 100%) que en aquellos pacientes de origen afroamericano ($S= 94\%$; IC95%: 83% a 100%) y europeo ($S= 93\%$; IC95%: 87% a 100%). En la misma línea, la especificidad del PHI fue superior en pacientes de origen asiático ($E= 41\%$; IC95%: 25% a 58%) seguidos por aquellos pacientes de origen europeo ($E= 30\%$; IC95%: 15% a 44%) y los pacientes de origen afroamericano ($E= 15\%$; IC95%: 5% a 34%).

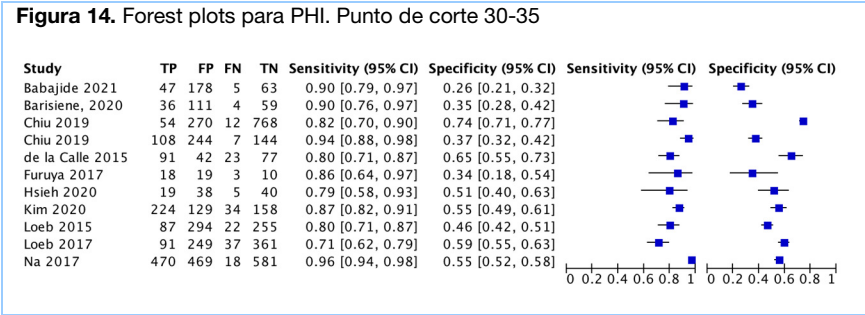


Para el punto de corte de 30, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 90% (IC95%: 84% a 94%; $I^2=69,39$; $k= 4$; $n= 2.773$) y 39% (IC95%: 26% a 54%; $I^2= 98,18$; $k= 4$; $n= 2.773$), respectivamente.

IV.1.4.2.1.4. PHI: punto de corte 30-35

Para el punto de corte entre 30 y 35, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 87% (IC95%: 81% a 91%; $I^2= 88,94\%$; $k= 10$; $n= 5.964$) y 49% (IC95%: 41% a 58%; $I^2= 95,53$; $k= 10$; $n= 5.964$), respectivamente [133,141,145,146,173,177,184,188,197,198] (ver Figura 14). Dado los altos niveles de heterogeneidad, se realizó un análisis de subgrupos por origen étnico. Se encuentran diferencias entre los subgrupos ($P< 0,01$). El

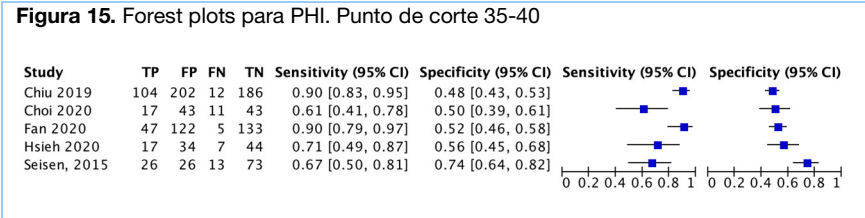
PHI muestra una sensibilidad superior en pacientes de origen asiático (S= 91%; IC95%: 84% a 97%) y afroamericano (S= 91%; IC95%: 78% a 100%) que en aquellos pacientes de origen europeo (S= 85%; IC95%: 79% a 91%). La especificidad del PHI con este punto de corte fue superior en pacientes de origen asiático (E= 58%; IC95%: 46% a 70%) seguidos por aquellos pacientes de origen europeo (E= 49%; IC95%: 41% a 57%) y los pacientes de origen afroamericano (E= 26%; IC95%: 11% a 41%).



Cuando se analizan solo los estudios con un punto de corte de 35, la sensibilidad fue del 88% (IC95%: 80% a 93%; $I^2= 88,94\%$; $k= 6$; $n= 4.813$) y la especificidad del 51% (IC95%: 40% a 63%; $I^2= 88,94\%$; $k= 6$; $n= 4.813$).

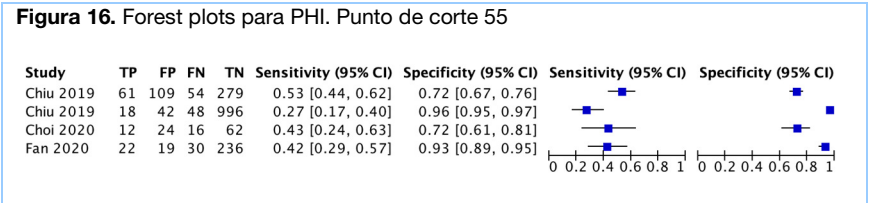
IV.1.4.2.1.5. PHI: punto de corte 35-40

Para el punto de corte entre 35 y 40, la sensibilidad y especificidad promedio fueron 79% (IC95%: 66% a 88%; $I^2= 83,13\%$; $k= 5$; $n= 1.164$) y 56% (IC95%: 48% a 64%; $I^2= 81,78$; $k= 5$; $n= 1.164$), respectivamente [166,174,184,185,188] (ver Figura 15). Dado los altos niveles de heterogeneidad, se realizó un análisis de subgrupos por origen étnico. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los pacientes de origen asiático y aquellos pacientes de origen europeo con este punto de corte.



IV.1.4.2.1.6. PHI: punto de corte 55

Por último, para el punto de corte de 55, la sensibilidad del PHI fue del 42% (IC95%: 32% a 53%; I²= 73,61%; k= 3; n= 2.028), mientras que la especificidad del 87% (IC95%: 72% a 95%; I²= 98,28%; k= 3; n= 2.028) [174,185,188] (ver Figura 16).

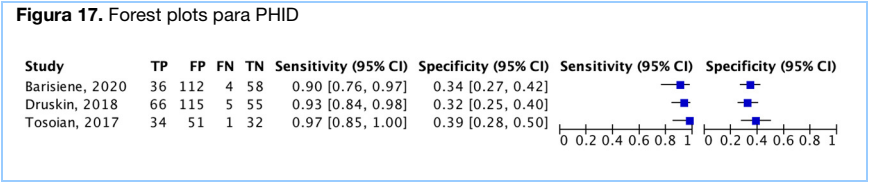


IV.1.4.2.1.7 Densidad del PHI

Seis estudios informaron de datos relacionados con la exactitud diagnóstica del la densidad del PHI (Tabla 21) [129,142,153,172,198].

Tabla 21. Exactitud diagnóstica de la densidad del PHI										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Babajide, 2021 [197]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,74
Barisiene, 2020 [198]	0,63	30	57	113	10	75	66,5	34,5	91,9	0,75
	0,63	58	28	101	23	71,6	78,3	67,4	81,5	0,75
Druskin, 2018 [142]	0,44 ³	84	97	53	7	92,3	35,3	46,4	88,3	0,78
	0,44 ¹	66	115	55	5	93	32,4	36,5	91,7	0,78
	0,44 ⁴	37	144	59	1	97,4	29,1	20,4	98,3	0,78
Mearini, 2014 [172]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,59
Schulze, 2020 [129]	≥0,9	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,764
Tosoian, 2017 [153]	0,43	34	51	32	1	97,9	38	39,97	96,4	0,84
Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo										
¹ Grupo grado ≥2; ² Clasificación de Epstein; ³ Grupo grado 1 detectado en >2 cilindros o en >50% de cualquier núcleo o Grupo grado ≥ 2 ISUP; ⁴ Grupo grado ≥3 ISUP										

La sensibilidad y la especificidad de la densidad de PHI variaron del 71,6% al 97,9% y del 29,1% al 78,3 %, respectivamente. Cuando los estudios definen como paciente con CaPcs a aquel con una puntuación Gleason ≥ 7 , el rango para la sensibilidad fue entre 90% y 97% y para la especificidad se situó entre 32% y 39% [174,185,188] (Figura 17).



IV.1.4.2.2. 4Kscore® Test

Los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad de cada uno de los estudios incluidos en la revisión en relación con el 4Kscore® test, se pueden ver en la Tabla 22.

Tabla 22. Exactitud diagnóstica de 4Kscore® Test										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Falagario, 2021 [143]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,87
Punnen, 2018 [149]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,72
Nordström, 2015 [201]	NA	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,718
Wysock, 2020 [157]	7,5	21	19	9	1	95,5	32,1	52,50	90,08	0,83
	12	20	13	15	2	90,1	53,5	60,36	87,31	0,83
Zappala, 2017 [158]	7,5	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,818
	7,5	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,821
Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo										
¹ Cohorte de entrenamiento; ² Cohorte de validación										

Asumiendo un punto de corte $\geq 7,5\%$, la sensibilidad fue de 95,5% y la especificidad del 32,1%, mientras que para el 12% la sensibilidad

disminuyó hasta el 90,1% y la especificidad aumentó hasta el 53,5% [157].

IV.1.4.2.3. Stockholm3 test

Dos estudios evaluaron la exactitud diagnóstica del Stockholm3 test [181,182] (ver Tabla 23).

Tabla 23. Exactitud diagnóstica del Stockholm3 test										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Nordström, 2021	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,77
Mortezavi, 2020	Predeterminado	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0,86
Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo										

Los estudios no informaron datos relacionados con la sensibilidad y la especificidad del test. El área bajo la curva se encontró entre 0,77-0,86.

IV.1.4.2.4. Proclarix® Test

Un estudio evaluó la exactitud diagnóstica del test Proclarix® para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs [65] (ver Tabla 24).

Tabla 24. Exactitud diagnóstica del Proclarix® Test										
Estudio	Punto de corte	VP	FP	VN	FN	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
Steuber, 2021 [65]	10	62	229	65	6	91	22	NI	NI	NI
Nota: AUC: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; NI: No informa; S: sensibilidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo										

La sensibilidad y la especificidad del test fueron del 91% y del 22%, respectivamente.

IV.1.4.2.5. CellSearch® Circulation Tumor Cells

Ninguno de los estudios considerados evalúa la exactitud diagnóstica del test CellSearch® Circulation Tumor Cells.

IV.1.4.2.6. NADiA ProsVue

Ninguno de los estudios considerados evalúa la exactitud diagnóstica del test NADiA ProsVue.

IV.1.4.2.7. Prostate Core Mitomic Test

Ninguno de los estudios considerados evalúa la exactitud diagnóstica de Prostate Core Mitomic Test.

IV.1.4.3. Sesgo de publicación

No se encontró evidencia de sesgo de publicación, excepto en las medidas de sensibilidad y especificidad del PHI en el rango de 30 a 35. Los resultados del riesgo de sesgo y el gráfico de asimetría de Deeks pueden consultarse en el Anexo 9.

IV.1.5 Evaluación de la calidad de la evidencia

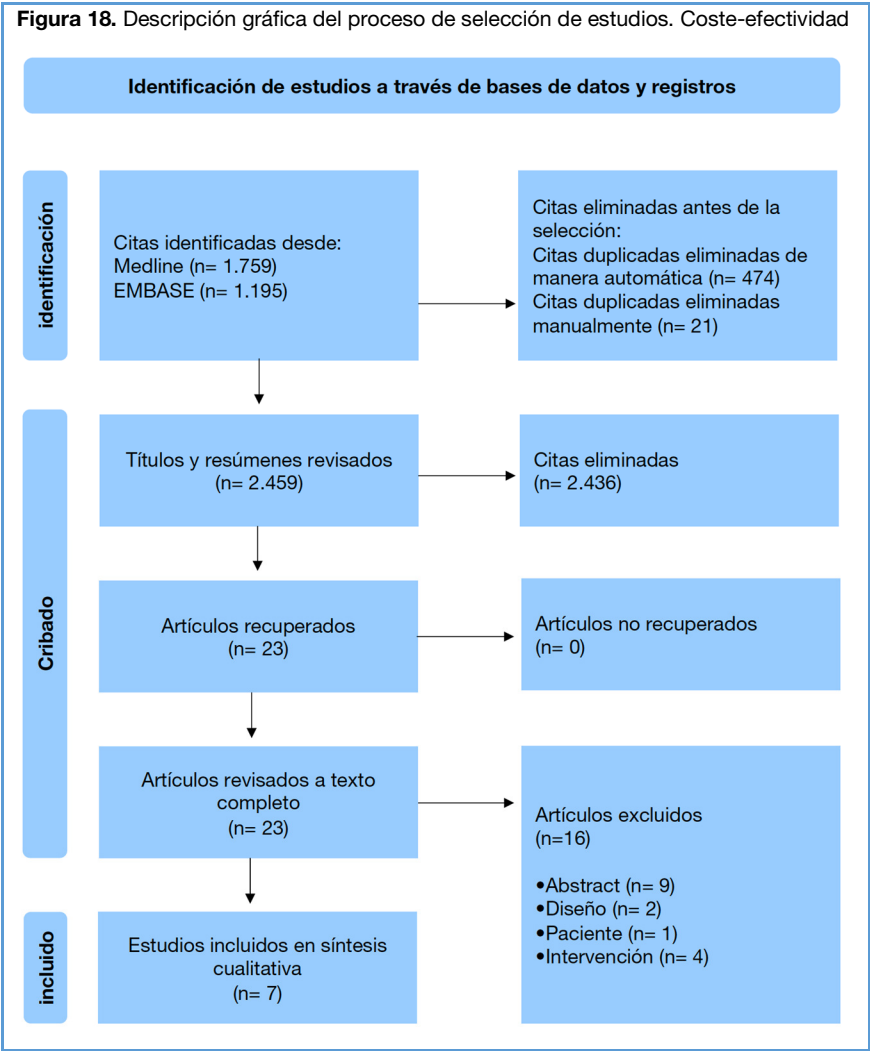
En el Anexo 10 se puede consultar la tabla de perfil de evidencia GRADE realizado para los test basados en biomarcadores SelectMDx y PHI con la valoración de la calidad de la evidencia para cada uno de estos desenlaces. Conforme a estos resultados, la calidad global de la evidencia se considera muy baja.

IV.2. Coste-efectividad

IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

De las 2.954 referencias identificadas en todas las bases de datos, se seleccionaron 23 artículos potencialmente incluibles. Tras el análisis a texto completo, se incluyeron en la RS del coste-efectividad siete estudios (ver Figura 18), uno de ellos también fue incluido en la RS de la sensibilidad y especificidad de este mismo informe [177]. Algunos de los

artículos excluidos, lo fueron por más de un motivo. En el Anexo 5, donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión.



IV.2.2. Características de los estudios incluidos

Los siete estudios incluidos fueron publicados entre 2017 y 2020 (Tabla 25) [177,196,205–209]. Tres del total fueron realizados en países europeos (Alemania, España, Francia, Italia, Países Bajos y Reino Unido), dos en EE. UU., y dos en China. Tres estudios recibieron financiación

pública [196,205,207], uno recibió fondos de la industria fabricante del biomarcador analizado [208], uno obtuvo financiación tanto pública como procedente de la industria [177] y dos no indican este apartado [206,209]. Dijkstra et al. declaran no tener conflicto de intereses [206]. El resto de estudios declararon de forma explícita la existencia de conflictos de intereses por parte de los autores.

Tres estudios fueron realizados por el mismo equipo de autores y en dos de ellos se aplica el mismo modelo matemático, Govers et al. [208] adapta para Europa el modelo diseñado en primer lugar para EE. UU. por Govers et al. [207].

Seis de los siete estudios incluyen explícitamente pacientes hombres con prueba de PSA elevada [177,196,205–207,209] y, en dos de ellos, además, con DRE normal [205] o anormal [207]. La consideración de PSA elevada se basa en el punto de corte establecido en el estudio: uno de ellos lo establece en 2 ng/ml [196], dos estudios en 3 ng/ml [206,209], un estudio entre 4-10 ng/ml [205], y dos no especifican dicho punto de corte [177,207]. Además, tres estudios definen otros subgrupos de población, como hombres con PSA entre 3-10 ng/ml [206], hombres con PSA entre 2-10 ng/ml [196] y hombres con $PSA \geq 3$ ng/ml de distintas edades (45, 50, 60 y 65 años) [209]. Por su parte, Govers et al. (2019) [208] define la población objeto de análisis como hombres que se realizarían una biopsia.

En cinco estudios se comparan solamente dos alternativas: biomarcador frente a biopsia (TRUS) [205–208] o PSA+biomarcador frente a PSA [196]. En los dos estudios restantes se incluyen más de dos alternativas. Kim et al. [177] compara distintas combinaciones de mpMRI, biopsia y el biomarcador PHI, mientras que Sathianathen et al. [209] analiza el coste-efectividad de diversos biomarcadores, la biopsia y la mpMRI. Cuatro estudios incluyen el biomarcador SelectMDx entre sus alternativas en comparación [206–209] y otros cuatro el biomarcador PHI [177,196,205,209]. Sathianathen et al. [209], además de los anteriores, también analiza los biomarcadores 4Kscore® test y EPI. Tres estudios analizan distintos puntos de corte para el biomarcador PHI [177,196,205].

Todos los estudios aplican modelos matemáticos para el desarrollo de la evaluación económica, incluidos los dos estudios primarios realizados en Reino Unido y China, respectivamente [177,196]. En uno de ellos se diseña un árbol de decisión y se realiza un análisis de costes y de curvas de decisión [177], mientras que en el otro no se especifica el tipo de modelización [196]. Respecto a los cinco restantes, cuatro aplican modelos híbridos entre árboles de decisión y modelos de Markov [206–209] y uno modeliza un árbol de decisión [205]. La perspectiva más

utilizada fue la del sistema sanitario o pagador, mientras que el horizonte temporal fue de largo plazo en cuatro estudios (18 años [206–208] o toda la vida del paciente [209]) y de corto plazo en tres estudios (hasta biopsia/diagnóstico [205] o no especificado [177,196]). En los análisis del largo plazo, tres estudios han aplicado un tipo de descuento del 3% en costes y efectos [207–209] y 1 estudio aplica un tipo del 4% en costes y del 1,5% en efectos [206]. Los AVAC son la medida de resultado principal en cinco estudios [196,206–209] y los siete incluyen CDS.

Tabla 25. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	País	Población	Diseño	Alternativas en comparación (punto de corte que lleva a biopsia)	Perspectiva del análisis según autores/as	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos	Financiación
Dijkstra, 2017 [206]	Países Bajos	Hombres, de 65 años, con PSA >3 ng/ml (subgrupo con PSA entre 3-10 ng/ml)	Modelo: Árbol y Markov	- SelectMDx - TRUS	Sistema sanitario	18 años	Costes: 4% Efectos: 1,5%	AVAC	CDS	NI
Govers, 2018 [207]	EE. UU.	Hombres con PSA elevado o DRE anormal que se someterían a biopsia	Modelo: Árbol y Markov	- SelectMDx - TRUS	Pagador (Medicare)	18 años	Costes y efectos: 3%	AVAC	CDS	American Cancer Society, American Urological Association/Urology Care Foundation †
Sathianathan, 2018 [209]	EE. UU.	Hombres con PSA ≥3 ng/ml y distintas edades (45, 50, 60, 65)	Modelo: Árbol y Markov	- PHI (>24) - 4Kscore® test (>7,5%) - SelectMDx (>2,8) - EPI (>15,6) - TRUS - mpMRI	Pagador sanitario	Toda la vida del paciente	Costes y efectos: 3%	AVAC	CDS	NI †

Tabla 25. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	País	Población	Diseño	Alternativas en comparación (punto de corte que lleva a biopsia)	Perspectiva del análisis según autores/as	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos	Financiación
Bouttell, 2019 [205]	China (Hong Kong)	Hombres con PSA entre 4-10 ng/ml y DRE normal	Modelo: Árbol de decisión	- PHI (>25, >35, >55) - TRUS	Sistema sanitario público	Corto plazo hasta biopsia/diagnóstico	NA	Proporción de cánceres no detectados: - todos - Gleason 7	CDS	Health and Medical Research Fund (Hong Kong) †
Govers, 2019 [208]	Alemania España Francia Italia	Hombres que se someterían a biopsia	Modelo: Árbol y Markov	- SelectMDx - TRUS	Sistema sanitario	18 años	Costes y efectos: 3%	AVAC	CDS	MDxHealth †
Huang, 2020 [196]	China (Shanghái)	Hombres con PSA >2 ng/ml (subgrupo con PSA entre 2-10 ng/ml) (*)	Primario (observacional prospectivo) + modelo	- PSA + PHI (>23, >27, >31, >35) - PSA	Seguro médico y paciente (**)	No especificado, corto plazo	NA	AVAC	CDS	National Natural Science Foundation of China, Shanghai Rising-Star Program, Shanghai Municipal Education Commission and Shanghai Education Development Foundation, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Municipal Human Resources and Social Security Bureau †

Tabla 25. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión sistemática

Estudio	País	Población	Diseño	Alternativas en comparación (punto de corte que lleva a biopsia)	Perspectiva del análisis según autores/as	Horizonte temporal	Descuento	Medidas de eficacia	Costes incluidos	Financiación
Kim, 2020 [177]	Reino Unido	Hombres con PSA elevado (***)	Primario + modelo: Árbol, análisis de costes y de curvas de decisión	- mpMRI + biopsia - mpMRI + biopsia (mpMRI=3-5) - mpMRI + biopsia (mpMRI =3-5 o PSAD ≥0,15) - mpMRI + biopsia (mpMRI =3-5 o PSAD ≥0,1) - PHI + mpMRI + biopsia (PHI ≥25) - PHI + mpMRI + biopsia (PHI ≥30)	NI	No especificado, corto plazo	NI	-cánceres identificados (Grado ISUP ≥2, 3) -biopsias innecesarias (Grado ISUP ≥2, 3) -número de mpMRI -biopsias realizadas	CDS	Addenbrookes Charitable Trust, Beckman Coulter, CRUK Cambridge Cancer Centre, Cambridge Biomedical Campus †

Nota: AVAC: años de vida ajustados por calidad; CDS: costes directos sanitarios DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; mpMRI: resonancia magnética multiparamétrica del inglés *multi-parametric magnetic resonance imaging*; NI: no informa; NA: no aplica; PSA: antígeno prostático específico, del inglés *prostate-specific antigen*; PSAD: densidad PSA; TRUS: biopsia de próstata estándar transrectal guiada por ecografía

* Criterios de exclusión: 1. biopsia previa, 2. sin mpMRI o mala calidad de esta, 3. sin biopsia después de la mpMRI. TRUS fue la biopsia mayoritariamente realizada en 4 de los 5 centros, en el quinto se realizó biopsia transperineal.

** Criterios de exclusión: 1. sin información patológica, 2. no se han podido calcular los niveles de antígeno sérico por mala calidad de la muestra, 3. tPSA <2 ng/ml.

***Se presentan por separado dos escenarios: uno en el que se supone que la prueba será cubierta por el seguro médico (igual que otras pruebas en el país) y otro en el que se supone que el paciente paga el coste completo de la prueba de su bolsillo.

† Declara conflicto de intereses con la industria desarrolladora del biomarcador analizado

IV.2.3. Resultados de los estudios incluidos

La Tabla 26 recoge los resultados de los análisis coste-utilidad identificados durante la RS de la literatura [196,206–209].

Tres estudios concluyen que SelectMDx es la alternativa dominante frente a la biopsia para todos los análisis y subanálisis que realizan [206–208]. Debe tenerse en cuenta que los modelos son similares y que un autor es firmante de los tres artículos, donde además coinciden otros autores y reciben financiación de la industria. Entre estos estudios se incluye el único realizado para España [208].

Sathianathen et al., único estudio que compara varios biomarcadores, encuentran que PHI, 4Kscore® test y biopsia generalizada son estrategias dominadas (otras son más efectivas y menos costosas) y que tanto EPI como SelectMDx serían alternativas coste-efectivas [209]. En concreto, al comparar estos dos biomarcadores, encuentran que EPI es más caro y también más efectivo que SelectMDx, y estiman RCEI superiores a 50.000 €/AVAC para la mayoría de los grupos de edad. No obstante, al asumir para EE. UU. umbrales de coste-efectividad elevados (100.000 \$/AVAC), concluyen que es una opción coste-efectiva [209].

Por último, Huang et al. en un estudio pobremente informado, concluye que el biomarcador PHI es coste-efectivo en comparación con la estrategia consistente en realizar solo valoraciones del PSA, al obtener RCEI bajas o incluso dominancia por parte de PHI [196].

Los otros dos estudios que no evaluaron AVAC como medida de resultado concluyen que PHI podría contribuir a reducir biopsias y complicaciones relacionadas con biopsias. Kim et al. consideran que PHI no comprometería la detección de cánceres de próstata clínicamente significativos [177] mientras que Bouttell et al. considera que se podrían dejar de detectar cánceres, incluido un pequeño porcentaje de cánceres de alto grado [205].

Tabla 26. Resultado de los análisis coste-utilidad incluidos en la revisión sistemática

Estudio País Moneda y año		Escenarios o análisis de subgrupos	Alternativas	Coste (moneda original)	AVAC	RCEI en moneda original (euros 2021) (*)
Govers, 2018 [207] EE. UU. \$ EE. UU. 2015		Sin beneficios de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	9366	10,841	Biomarcador es dominante
			TRUS	11060	10,796	
		Con un pequeño beneficio de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	NI	10,867	Biomarcador es dominante
			TRUS	11074	10,835	
Govers, 2019 [208] Euros 2016	Alemania	Sin beneficios de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	4845	10,846	Biomarcador es dominante
			TRUS	5284	10,820	
		Con un pequeño beneficio de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	4851	10,865	Biomarcador es dominante
			TRUS	5293	10,849	
	España	Sin beneficios de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	2524	11,578	Biomarcador es dominante
			TRUS	2771	11,550	
		Con un pequeño beneficio de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	2529	11,594	Biomarcador es dominante
			TRUS	2778	11,575	
	Francia	Sin beneficios de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	6391	11,162	Biomarcador es dominante
			TRUS	7607	11,198	
		Con un pequeño beneficio de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	6391	11,226	Biomarcador es dominante
			TRUS	7608	11,204	

Tabla 26. Resultado de los análisis coste-utilidad incluidos en la revisión sistemática

Estudio País Moneda y año		Escenarios o análisis de subgrupos	Alternativas	Coste (moneda original)	AVAC	RCEI en moneda original (euros 2021) (*)
	Italia	Sin beneficios de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	3958	11,479	Biomarcador es dominante
			TRUS	4715	11,436	
		Con un pequeño beneficio de supervivencia por detectar CaP insignificantes	SelectMDx	3966	11,503	Biomarcador es dominante
			TRUS	4728	11,472	
Dijkstra, 2017 [206] Países Bajos Euros 2015		Hombres con PSA >3 ng/ml: detectar tumores de grado bajo no tiene efectos sobre la supervivencia	SelectMDx	2983	12,662	Biomarcador es dominante
			TRUS	3110	12,637	
		Hombres con PSA 3–10 ng/ml: detectar tumores de grado bajo no tiene efectos sobre la supervivencia	SelectMDx	2189	12,842	Biomarcador es dominante
			TRUS	2359	12,809	
		Hombres con PSA >3 ng/ml: detectar tumores supone una reducción del riesgo absoluto de morir de CaP de 3,8%	SelectMDx	NI	NI	Biomarcador es dominante
			TRUS	NI	NI	
		Hombres con PSA 3–10 ng/ml: detectar tumores supone una reducción del riesgo absoluto de morir de CaP de 3,8%	SelectMDx	NI	NI	Biomarcador es dominante
			TRUS	NI	NI	
Sathianathen, 2018 [209] EE. UU. \$ EE. UU. 2015		Hombres con 45 años de edad	SelectMDx	NI	NI	-
			PHI	NI	NI	Dominado
			EPI	NI	NI	52.217 \$/AVAC
			TRUS	NI	NI	Dominado

Tabla 26. Resultado de los análisis coste-utilidad incluidos en la revisión sistemática

Estudio País Moneda y año	Escenarios o análisis de subgrupos	Alternativas	Coste (moneda original)	AVAC	RCEI en moneda original (euros 2021) (*)
	Hombres con 50 años de edad	4Kscore	NI	NI	Dominado
		SelectMDx	3442	18,0997	-
		PHI	3531	18,0947	Dominado
		EPI	3649	18,1033	58.404 \$/AVAC
		TRUS	3863	18,0853	Dominado
		4Kscore	4102	18,1021	Dominado
	Hombres con 60 años de edad	SelectMDx	NI	NI	-
		PHI	NI	NI	Dominado
		EPI	NI	NI	96.224 \$/AVAC
		TRUS	NI	NI	Dominado
		4Kscore	NI	NI	Dominado
	Hombres con 65 años de edad	SelectMDx	NI	NI	-
		PHI	NI	NI	Dominado
		EPI	NI	NI	122.562 \$/AVAC
		TRUS	NI	NI	Dominado
		4Kscore	NI	NI	77.203.365 \$/AVAC (frente a EPI)

Tabla 26. Resultado de los análisis coste-utilidad incluidos en la revisión sistemática

Estudio País Moneda y año	Escenarios o análisis de subgrupos	Alternativas	Coste (moneda original)	AVAC	RCEI en moneda original (euros 2021) (*)
Huang, 2020 [196] China (Shanghái) \$ EE. UU. 2019	Toda la muestra Punto de corte de PHI: 23	PHI	NI	NI	8203 \$/AVAC
		PSA	NI	NI	
	Toda la muestra Punto de corte de PHI: 27	PHI	NI	NI	3.674 \$/AVAC
		PSA	NI	NI	
	Toda la muestra Punto de corte de PHI: 31	PHI	NI	NI	1.185 \$/AVAC
		PSA	NI	NI	
	Toda la muestra Punto de corte de PHI: 35	PHI	NI	NI	Biomarcador es dominante
		PSA	NI	NI	
	Muestra con PSA 2-10 ng/ml Punto de corte de PHI: 23	PHI	NI	NI	2.247 \$/AVAC
		PSA	NI	NI	
	Muestra con PSA 2-10 ng/ml Punto de corte de PHI: 27	PHI	NI	NI	Biomarcador es dominante
		PSA	NI	NI	
	Muestra con PSA 2-10 ng/ml Punto de corte de PHI: 31	PHI	NI	NI	Biomarcador es dominante
		PSA	NI	NI	
	Muestra con PSA 2-10 ng/ml Punto de corte de PHI: 35	PHI	NI	NI	Biomarcador es dominante
		PSA	NI	NI	

Nota: AVAC: años de vida ajustados por calidad; NI: no indica; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico, del inglés *prostate-specific antigen*; TRUS: biopsia de próstata estándar transrectal guiada por ecografía

IV.2.4. Valoración de la calidad metodológica

La valoración de la calidad metodológica de las evaluaciones económicas, realizada mediante las Fichas de Lectura Crítica (FLC), se recoge en la Figura 19 y Tabla 27. Este instrumento clasifica la calidad metodológica de los estudios en alta, media o baja. En este informe todos los estudios incluidos han sido calificados con una calidad media, excepto uno [177], que ha recibido una valoración baja.

La calidad de todos los estudios se ha visto penalizada en el apartado de métodos, lo que ha sido determinante en la reducción de la valoración. A continuación, se exponen los tres aspectos específicos que conllevaron la disminución de la valoración de la calidad en este apartado en concreto.

El primero de los aspectos está relacionado con la perspectiva. Cinco de los siete estudios explicitan de forma clara que han aplicado la perspectiva del financiador de la sanidad [205–209], mientras que en uno se utilizan las perspectivas del seguro médico y del paciente, aunque no definidas ambas expresamente [196], y en otro no se indica cuál se ha usado [177]. Ninguna de las evaluaciones económicas aplica tanto la perspectiva social como la del sistema sanitario.

El horizonte temporal, por su parte, se define en todos los estudios, salvo en uno [177], pero solo se justifica su elección en dos de ellos [205,206]. No obstante, siempre que se requería, se ha aplicado un ajuste temporal de costes y efectos futuros, cumpliendo con las recomendaciones metodológicas [210]. En cuanto al tercer aspecto determinante, los análisis de sensibilidad, en cuatro estudios [177,196,206,208] se observa la falta de justificación de la variación de ciertos parámetros del modelo, la no inclusión de algunos inputs en los análisis de sensibilidad determinísticos, o el no desarrollo de análisis probabilísticos, lo que también ha perjudicado la calidad de estos estudios.

Por otro lado, cinco estudios acudieron a la literatura para disponer de información sobre la efectividad de los biomarcadores, refiriendo las fuentes consultadas [205–209], y dos utilizaron los datos del propio estudio primario en el que se encuadraba el análisis [177,196]. Ninguno de ellos informó de la realización de una revisión sistemática y/o meta-análisis de estudios para informar los parámetros clave de sus modelos. Respecto al SelectMDx, los cuatro estudios [206–209] que lo analizan han obtenido los valores de sensibilidad y especificidad de un mismo estudio [168], el único disponible en el momento de realización de estas

evaluaciones económicas, y uno [209], además, ha incluido un supuesto referido a la sensibilidad del biomarcador para el CaP de grado bajo. En el caso del PHI, un estudio [205] acude a Chiu et al. [132] y otro a Catalona et al. [140] para la obtención de estos datos. Sin embargo, la RS de este informe pone de manifiesto la existencia de otros estudios que podrían haber sido consultados por los autores. Respecto a los biomarcadores 4Kscore® test y EPI, Sathianathen et al.[209] han utilizado dos estudios previos sobre la efectividad del 4Kscore® test [126,141] y uno del EPI [147], además de añadir varios supuestos para este último. Al igual que con el PHI, en el momento de la ejecución del análisis de Sathianathen et al., existían otros estudios sobre efectividad del 4Kscore® test que no fueron consultados. En relación con las utilidades empleadas en los análisis coste-utilidad (ACU), los cinco estudios recaban estos valores de un mismo artículo [113]. No obstante, dos de ellos [196,209] también acuden a otras fuentes. Por último, en términos generales, la información sobre las probabilidades de transición entre estados de salud ha sido bastante escasa, debido, posiblemente, a la insuficiente literatura existente al respecto.

En cuanto a la validez externa de las evaluaciones económicas, dos estudios no aportaron información al respecto [205,207], dos no son generalizables y transferibles [206,209], dos lo son parcialmente [177,196], y tan solo los autores de uno de los estudios [208] consideran que sus resultados pueden ser transferibles a otros contextos. Este último estudio es, precisamente, el único que analiza el coste-utilidad de un biomarcador en España. Por ello, la calidad de este estudio se analiza con más detalle a continuación.

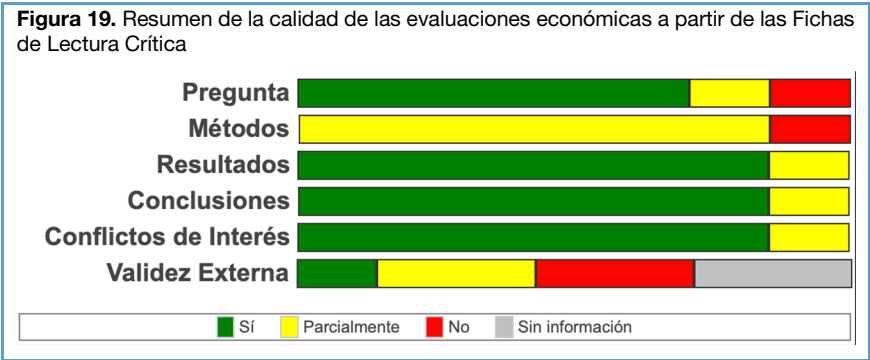


Tabla 27. Calidad de las evaluaciones económicas incluidas, evaluada a partir de las Fichas de Lectura Crítica

Estudio	Pregunta	Métodos	Resultados	Conclusiones	Declaración de conflictos de interés	Validez externa	Calidad del estudio
Dijkstra, 2017 [206]	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	No	Media
Govers, 2018 [207]	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sin información	Media
Sathianathen, 2018 [209]	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	No	Media
Bouttell, 2019 [205]	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Sin información	Media*
Govers, 2019 [208]	Sí	Parcialmente	Sí	Sí	Parcialmente	Sí	Media
Huang, 2020 [196]	No	Parcialmente	Sí	Sí	Sí	Parcialmente	Media*
Kim, 2020 [177]	Parcialmente	No	Parcialmente	Parcialmente	Sí	Parcialmente	Baja*

*Estudios de corto plazo

IV.2.4.1. Calidad metodológica de Govers et al., 2019

Govers et al. [208] es el único estudio en el que evalúa el coste-efectividad de un biomarcador (SelectMDx) para la detección temprana del CaPcs en el contexto español, además de otros 3 países europeos. Por tanto, se decidió analizar este estudio de forma especialmente exhaustiva con la ayuda de los instrumentos de Philips *et al.* [77], y de las recomendaciones de la guía española para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias, desarrollada por López-Bastida et al. [78] (véase Anexo 11). Cabe destacar que, a pesar de que este estudio se realizó para cuatro países europeos, dicha valoración se centró en el análisis para España.

Govers et al. es un estudio relevante para este informe ya que, como se ha comentado, es la única evaluación económica que se realiza en nuestro país, en la que se comparan dos estrategias claves (biomarcador vs biopsia) a través de un análisis coste-utilidad [208]. Se utilizan datos específicos para España, como las tasas de detección del cáncer de próstata, las distribuciones entre los tratamientos post-diagnóstico y los costes asociados al proceso de diagnosis y manejo de la enfermedad (excepto los costes relativos a las complicaciones). Además, aunque el horizonte temporal no abarca toda la vida del paciente explícitamente, este se puede considerar suficientemente amplio dado las características demográficas iniciales de la población. Recordemos que la población diana de esta tecnología está compuesta por hombres, con sospecha de cáncer de próstata, con una edad media de diagnóstico de 67 años [86]. Teniendo en cuenta esto, la no inclusión de la perspectiva social, aunque fuese deseable, no penalizaría la calidad metodológica del estudio. En el estudio de Govers et al. se aplica la perspectiva del sistema sanitario. Por último, tal y como se recomienda para España [78], se aplica un ajuste temporal para costes y efectos futuros con un tipo de descuento del 3%.

Los autores diseñan un modelo híbrido entre un árbol de decisión y un modelo de Markov, con ciclos anuales, y definen dos escenarios: uno en el que no existen beneficios de supervivencia derivados de la detección de cáncer clínicamente no significativo, y otro en el que estos beneficios se consideran en el modelo. Mientras que presentan la figura del árbol de decisión, la del modelo de Markov no ha sido incluida en el estudio. Además, se echa en falta una mayor profundización en la descripción y justificación del modelo de Markov, así como en las fuentes de referencia para su estructuración.

Los datos utilizados como inputs del modelo, así como las referencias a las fuentes de información, se presentan en tablas y se

describen en el texto. En algunos casos, se recurre a una búsqueda sistemática de literatura y la opinión de expertos/as. En otros, los/las autores/as no justifican la elección de determinados estudios para la extracción de datos. En lo que respecta a la opinión de expertos/as, no se especifica la identidad de estos ni la metodología seguida para recabar su opinión. Algunos parámetros son específicos para el contexto español, mientras otros, como la precisión diagnóstica del biomarcador, las utilidades y la mortalidad por cáncer de próstata, son comunes para los cuatro países.

En cuanto a los datos de efectividad del biomarcador, los/as autores/as no declaran cuál ha sido el procedimiento de búsqueda. Sin embargo, la RS de este informe confirma que, en el momento de realización de la evaluación económica, solo existía el estudio que utilizaron como fuente de sensibilidad y especificidad del biomarcador [168]. No obstante, siguiendo las recomendaciones de la guía española [78], sería deseable que hubiesen añadido una descripción del diseño y método de este estudio clínico.

Las utilidades se obtuvieron del artículo de Heijnsdik et al. [113] y se utilizan los mismos valores para los cuatro países, ante, según indican los/as autores/as, la ausencia de utilidades específicas por países. Cabe señalar que algunos de los valores no coinciden con los expuestos en la fuente original, para lo que Govers et al. no proporcionan ninguna explicación. Aunque idealmente estos valores debieran proceder de una muestra de población española, lo cierto es que la escasez de datos sobre utilidades identificadas por los/las autores/as se ha confirmado durante la realización de este informe. Varios estudios [109,110,211] calculan utilidades para el cáncer de próstata en España, pero no informa de valores relativos al proceso diagnóstico y/o por estados de salud.

Los costes directos sanitarios para España utilizados en Govers et al. proceden de dos estudios previos [212,213], publicados en 2007 y 2015. No obstante, como se adelantaba, los/las autores/as manifiestan que los costes nacionales de las complicaciones no estaban disponibles, por lo que asumieron los mismos costes que en Alemania. Este supuesto se somete al análisis de sensibilidad. Según especifican los/las autores/as, los costes se han recalculado a euros de 2016 usando las tasas de inflación de España.

En el estudio se realiza un análisis de sensibilidad determinístico univariante para un amplio número de parámetros, aunque no para todos ellos. Esto imposibilita conocer el efecto sobre los resultados de la variación de los parámetros no considerados en dicho análisis de sensibilidad. Además, aunque los autores justifican la variación de los

parámetros considerados, no lo hacen para aquellos que no han sido incluidos. Debe tenerse en cuenta que tampoco se lleva a cabo un análisis probabilístico que permita evaluar la incertidumbre total del modelo.

Los resultados obtenidos se presentan en el texto y a través de tablas, donde se diferencian claramente los distintos escenarios definidos y el análisis de sensibilidad determinístico realizado. En este estudio, el cálculo de RCEI no es necesario, ya que en todos los supuestos la estrategia del biomarcador resulta ser dominante frente a la biopsia, salvo cuando se incluyen los costes de la biopsia anual en pacientes bajo vigilancia activa. Los/las autores/as únicamente comparan sus resultados con un estudio previo [206], en el que se utiliza un modelo muy similar al desarrollado en Govers et al. (y del que Tim M. Govers también es coautor), por lo que hubiese sido deseable que la discusión incluyera la comparación con otros análisis.

Por último, los/as autores/as declaran que este estudio recibió financiación de MDxHealth, industria desarrolladora del biomarcador analizado. Además, manifiestan, aunque no de forma explícita en un apartado independiente, que cuatro de los/as autores/as han tenido o mantienen algún tipo de relación con dicha industria.

IV.3. Análisis económico

IV.3.1. Análisis de coste-efectividad

IV.3.1.1. Parámetros del estudio

Los valores de los parámetros utilizados en el modelo se recogen en las tablas 28 a 33. Se presentan de forma separada para el corto plazo y para el largo plazo.

Tabla 28. Probabilidades de transición y uso de recursos (corto plazo – 1 año)

Probabilidades de transición			
Probabilidad	Valor	DE	Fuente
Prevalencia de CaPcs	0,231	0,042	Meta-análisis propio
Sensibilidad de PHI	0,970	0,005	Meta-análisis propio Punto de corte 25; población europea/caucásica
Especificidad de PHI	0,190	0,012	Meta-análisis propio Punto de corte 25; población europea/caucásica
Sensibilidad de 4Kscore® test	0,955	0,007	Wysock, 2020 [157]
Especificidad de 4Kscore® test	0,321	0,015	Wysock, 2020 [157]
Sensibilidad de Progensis® PCA3	0,930	0,008	Ruffion, 2014 [165]
Especificidad de Progensis® PCA3	0,370	0,015	Ruffion, 2014 [165]
Sensibilidad de SelectMDx	0,840	0,012	Meta-análisis propio
Especificidad de SelectMDx	0,490	0,016	Meta-análisis propio
Sensibilidad de la biopsia	0,630	0,048	Drost, 2019 [31]
Especificidad de la biopsia	1,000	-	Drost, 2019 [31]
Porcentaje de pacientes que tienen sepsis (requieren hospitalización)	0,3%	0,002	GPC europea [83]
Porcentaje de pacientes que tienen retención urinaria tras biopsia	0,2%	0,001	GPC europea [83]
Porcentaje de pacientes con baja laboral por complicaciones de la biopsia	0,3%	0,002	Supuesto

Tabla 28. Probabilidades de transición y uso de recursos (corto plazo – 1 año)

Uso de recursos			
Recursos	Valor	DE	Fuente
Alternativa biopsia			
Visita al urólogo	2	NA	Supuesto
Biopsia	1	NA	Supuesto
Alternativa biomarcador			
Visita al urólogo	3	NA	Supuesto
Biomarcador	1	NA	Supuesto
Biopsia (si biomarcador positivo o superior al punto de corte)	1	NA	Supuesto
Comunes a ambas alternativas			
PSA	1	NA	Supuesto
Tacto rectal (DRE)	1	NA	Supuesto
Hospitalización por sepsis (días)	5	NA	Pinkhasov, 2012 [88]
Cateterismo por retención urinaria (días)	8,5	NA	Pinkhasov, 2012 [88]
Baja laboral por sepsis (días)	30	NA	Instituto Nacional de la Seguridad Social, 2017 [89]
DE: Desviación estándar; NA: No aplica.			

Tabla 29. Probabilidades de transición y uso de recursos (largo plazo – toda la vida)

Probabilidades de transición			
Probabilidad	Valor	DE	Fuente
Proporción de sujetos con cáncer clínicamente no significativo*	0,466	0,050	Meta-análisis propio
Incidencia de CaP (anual)	0,001	0,001	Galcerán, 2017 [95]
Proporción de pacientes con CaP (estadio T1 o T2) al diagnóstico	80%	0,040	Bonfill, 2015 [86]
Proporción de pacientes con CaP (estadio T3 o T4) al diagnóstico	20%	0,040	Bonfill et al, 2015 Bonfill, 2015 [86]
Probabilidad anual de progresión de T1/T2 a T3/T4	0,013	0,011	Estimado a partir de Bryant, 2020 (ProtecT clinical trial) [96]
Probabilidad anual de progresión de T3/T4 a metástasis	0,118	0,032	Estimado a partir de Bryant, 2020 (ProtecT clinical trial) [96]
Probabilidad anual de muerte debido a CaP (con metástasis)	0,065	0,025	Estimado a partir de Bryant, 2020 (ProtecT clinical trial) [96]
Probabilidad anual de progresión de T1/T2 a no cáncer o curación	0,230	0,042	Ciezeki, 2017 [101]
Probabilidad anual de progresión de T3/T4 a no cáncer o curación	0,069	0,025	Ciezeki, 2017 [101]
Proporción de pacientes con incapacidad permanente (en pacientes con cáncer en T3/T4)	0,080	0,027	Vicente Pardo, 2018 [214]
Uso de recursos			
Recursos	Valor	DE	Fuente
Años para repetirse el proceso diagnóstico (con riesgo de cáncer bajo)	8	NA	Supuesto basado en recomendaciones de la GPC europea [83]
Años para repetirse el proceso diagnóstico (con riesgo de cáncer alto)	2	NA	Supuesto basado en recomendaciones de la GPC europea [83]
Baja laboral en T1/T2 (días)	30	6	Supuesto basado en Hanly, 2019 [106] y Plym, 2020 [107]

Tabla 29. Probabilidades de transición y uso de recursos (largo plazo – toda la vida)

Baja laboral en T3/T4 (días)	90	18	Supuesto basado en Vicente Pardo, 2018 [214]

DE: Desviación estándar; NA: No aplica.
 * Proporción de CaP clínicamente no significativo sobre la población sin cáncer en la muestra de estudios incluidos

Tabla 30. Desutilidades y utilidades (corto plazo – 1 año)

Desutilidad	Valor	Fuente	Duración del estado
Test diagnóstico	-0,01	Supuesto basado en Heijnsdijk, 2012 [215]	1 mes
Biopsia	-0,095	Supuesto basado en Heijnsdijk, 2012 [215]	1 mes
Diagnóstico de CaP	-0,190	Supuesto basado en Heijnsdijk, 2012 [215]	10 meses
Retención urinaria	-0,143	Supuesto	8,5 días
Utilidad	Valor*	Fuente	Duración del estado
Población de partida	0,950 (0,05)	Supuesto. Estimación propia a partir de Estudio REDISSEC de supervivientes de cáncer [111]	No aplica
Sepsis	0,000	Supuesto basado en Hummel, 2013 [112]	5 días

* Desviación estándar (DE) entre paréntesis

Tabla 31. Utilidades (largo plazo – toda la vida)

Utilidad	Valor*	Fuente
Estadio T1/T2	0,905 (0,021)	Estimación propia a partir de Estudio REDISSEC de supervivientes de cáncer [111]
Estadio T3/T4	0,888 (0,020)	Estimación propia a partir de Estudio REDISSEC de supervivientes de cáncer [111]
Metástasis	0,685 (0,069)	Supuesto a partir de Estudio REDISSEC de supervivientes de cáncer [111]

* Desviación estándar (DE) entre paréntesis

Tabla 32. Costes unitarios (corto plazo – 1 año)		
	Euros (2021)	Fuente
PSA	20 €	Promedio de tarifas de varias CC. AA. [216]
Tacto rectal	100 €	Supuesto (igual a visita de urólogo)
PHI	Varios**	-
4Kscore® test	Varios**	-
Progensis® PCA3	Varios**	-
SelectMDx	375 €	Precio (por determinación) facilitado por la industria
Biopsia	470,64 €	Promedio de tarifas de varias CC. AA. [216]
Visita al urólogo	100 €	Supuesto a partir de Ibarrondo, 2021 [104]
Sepsis (terapia estándar + hospitalización)	23.714,40 €	Sacristán, 2004 [217]
Retención urinaria (cateterismo uretral)	207,25 €	Asensio Matas, 2018 [218]
Pérdida de productividad*	32.000 € por año 87,67 € por día	Coste laboral anual. Supuesto para 2021 a partir de la última Encuesta Trimestral de Coste Laboral del INE [103]
* Utilizado tanto en el corto como el largo plazo		
**Coste unitario por determinación desconocido. Se prueban distintos valores.		

Tabla 33. Costes totales por estado de salud (largo plazo – toda la vida)		
	Euros (2021)	Fuente
Coste del estado sin cáncer de próstata (seguimiento), alternativa biopsia	107,77 €	Estimaciones propias; supuesto basado en Li, 2020 [94]
Coste del estado con cáncer de próstata no significativo (seguimiento), alternativa biopsia	431,10 €	Estimaciones propias; supuesto basado en Li, 2020 [94]

Tabla 33. Costes totales por estado de salud (largo plazo – toda la vida)		
	Euros (2021)	Fuente
Coste del estado sin cáncer de próstata (seguimiento), alternativa biomarcador	103,06 €	Estimaciones propias; supuesto basado en Li, 2020 [94]
Coste del estado con cáncer de próstata no significativo (seguimiento), alternativa biomarcador	412,24 €	Estimaciones propias; supuesto basado en Li, 2020 [94]
Coste del estado cáncer T1/T2	2.623,14 €	Estimado a partir de Ibarrondo, 2021 [104]
Coste del estado cáncer T3/T4	2.990,62 €	Estimado a partir de Ibarrondo, 2021 [104]
Coste del estado cáncer de próstata con metástasis	2.990,62 €	Estimado a partir de Ibarrondo, 2021 [104]
Coste del estado cáncer de próstata con metástasis y necesidad de cuidado paliativos	2.990,62 €	Supuesto

IV.3.1.2. Resultados del caso base

Recordamos que en el caso base se presentan los resultados para el biomarcador SelectMDx, único biomarcador cuyo coste ha sido facilitado por la industria en España en el momento de redacción de este informe. En el corto plazo y desde la perspectiva del SNS, la estrategia diagnóstica ‘con biomarcador’ antes de biopsia es más costosa y más efectiva, en términos de AVAC (y AVG), que la alternativa ‘sin biomarcador’, es decir, solo biopsia, en la mayoría de los escenarios. La RCEI es inferior al umbral de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC (Tabla 34). También en el corto plazo la estrategia que incluye biomarcador evitó 414 biopsias innecesarias por cada 1000 sujetos, al tiempo que 37 biopsias por cada 1000 sujetos se dejaron de hacer erróneamente retrasando el diagnóstico en 23 de cada 1000 sujetos (108 en la estrategia con biomarcador frente a 85 en la estrategia habitual).

En el largo plazo y desde la perspectiva del SNS, la estrategia con biomarcador es más efectiva y menos costosa que la estrategia habitual que solo incluye biopsia, es decir, dominante (Tabla 34).

Desde la perspectiva social, se obtienen ratios positivas pero muy por debajo del umbral de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC. Por el contrario, la ratio en términos de euros por AVG es bastante elevada. Esto se debe a que el coste de la estrategia con biomarcador es superior al

coste de la estrategia habitual, con diferencias pequeñas en AVAC y aún más pequeñas en AVG (Tabla 35).

Tabla 34. Resultados del caso base: Coste-efectividad de SelectMDx de coste unitario 375 €; sensibilidad 84% y especificidad 49%; perspectiva del SNS					
	Corto plazo		Largo plazo		
	Coste (€)	AVAC	Coste (€)	AVAC	AVG
Con biomarcador	1.112,77	0,87	6.251,60	19,91	21,07
Sin biomarcador	862,20	0,84	6.306,85	19,86	21,07
Diferencia	250,58	0,04	- 55,25	0,05	0,004
RCEI: Biomarcador antes de biopsia frente a solo biopsia	6.640,21 € por AVAC		Dominancia		
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud.					

Tabla 35. Resultados del caso base: Coste-efectividad de SelectMDx de coste unitario 375 €; sensibilidad 84% y especificidad 49%; perspectiva social					
	Corto plazo		Largo plazo		
	Coste (€)	AVAC	Coste (€)	AVAC	AVG
Con biomarcador	1.117,40	0,87	8.269,40	19,91	21,07
Sin biomarcador	870,09	0,84	8.022,09	19,86	21,07
Diferencia	247,31	0,04	247,31	0,05	0,004
RCEI: Biomarcador antes de biopsia frente a solo biopsia	6.553,66 € por AVAC		5.353,17 € por AVAC 62.344,44 € por AVG		
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud.					

IV.3.1.3. Análisis de escenarios

El escenario 1 es el que hemos llamado caso base (véase apartado anterior). En los escenarios 2 a 4 se exploran distintos costes por determinación para el biomarcador PHI. Para un coste de 275 € (o inferior) por determinación la estrategia que incluye el biomarcador PHI resultó coste-efectiva para un umbral de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC para los horizontes de corto y largo plazo y para ambas perspectivas, social y SNS; para costes superiores los resultados fueron variados. Los escenarios 5 y 6 recogen las RCEI para los biomarcadores ProgenSA® PCA3 y 4Kscore®, respectivamente, suponiendo un coste similar al coste de SelectMDx; en todos los casos las ratios fueron inferiores al umbral de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC (Tabla 36).

Puesto que desconocemos el coste real por determinación de los biomarcadores, salvo SelectMDx, se asume coste similar al de este y se presentan los resultados a variaciones en otros parámetros (sensibilidad y especificidad) en el análisis de sensibilidad determinístico a continuación.

Tabla 36. Resultados del análisis de escenarios para biomarcadores relevantes y distintos precios				
Escenario	RCEI (€ por AVAC)			
	Perspectiva SNS		Perspectiva social	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
Escenario 1 (caso base): SelectMDx; coste unitario 375 €, sensibilidad 84% y especificidad 49%	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Escenario 2: PHI; coste unitario 375 € (supuesto igual a SelectMDx), sensibilidad 97% y especificidad 19%	29.351	51.317	29.261	26.153
Escenario 3: PHI; coste unitario 300 € (inferior a SelectMDx), sensibilidad 97% y especificidad 19%	23.736	28.657	23.645	21.134
Escenario 4: PHI; coste unitario 275 € (inferior a SelectMDx), sensibilidad 97% y especificidad 19%	21.864	21.103	21.773	19.461
Escenario 5: ProgenSA® PCA3; coste unitario 375 € (supuesto igual a SelectMDx), sensibilidad 93% y especificidad 37%	11.783	10.312	11.694	10.259
Escenario 6: 4Kscore®; coste unitario 375 € (supuesto igual a SelectMDx), sensibilidad 95,5% y especificidad 31,1%	15.019	18.148	14.928	13.490
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud.				

IV.3.1.4. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

La Tabla 37 recoge los resultados del análisis de sensibilidad determinístico para los parámetros clave aplicados sobre el caso base, esto es, para SelectMDx asumiendo un precio de 375 € por determinación y una sensibilidad y especificidad, provenientes del meta-análisis, de 84% y 49% respectivamente. El análisis de sensibilidad determinístico confirma los resultados del caso base, ya que apenas sufren cambios los resultados tras hacer variaciones puntuales de los parámetros del modelo. Las excepciones son las siguientes.

Cuando se utilizan los valores de sensibilidad y especificidad del biomarcador SelectMDx informados por Shore et al., esto es, sensibilidad ligeramente superior a la del caso base y especificidad muy inferior a la del caso base [151], las RCEI superan los 25.000 €/AVAC, incluso de forma muy notable, para todos los horizontes y perspectivas analizadas. Esto mismo se observa en el análisis pormenorizado de los distintos valores obtenidos en los meta-análisis para el biomarcador PHI, para distintos puntos de corte y poblaciones. Como regla general, puede concluirse que la RCEI es especialmente sensible a la especificidad, de modo que para especificidades inferiores a 25% el biomarcador no es coste-efectivo (recordamos que el coste unitario por determinación se presupone igual al coste de SelectMDx, supuesto fuerte que puede no cumplirse).

Por último, la RCEI se acerca al umbral de coste-efectividad desde la perspectiva del SNS en el largo plazo cuando suponemos que el coste de la biopsia es muy inferior al utilizado en el caso base (158 € frente a 471 €).

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Caso base			6.640	Dominancia	6.554	5.353
Tasa de descuento	3%	0%	6.640	Dominancia	6.554	4.833
		5%	6.640	Dominancia	6.554	5.570
Edad de inicio de la cohorte	50	45	6.640	Dominancia	6.554	5.237
	50	55	6.640	Dominancia	6.554	5.479
	50	60	6.640	Dominancia	6.554	5.610
	50	65	6.640	Dominancia	6.640	5.818
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	99% / 14% [Meta-análisis]	44.385	91.106	44.292	41.923
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	98% / 13% [Meta-análisis]	45.880	89.934	45.789	41.029
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	96% / 24% [Meta-análisis]	21.817	33.641	21.727	19.317
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	95% / 21% [Meta-análisis]	24.698	38.844	24.609	21.009

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	95% / 33% [Meta-análisis]	14.325	16.422	14.235	12.773
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	93% / 30% [Meta-análisis]	15.512	18.460	15.423	13.201
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	87% / 49% [Meta-análisis]	6.960	Dominancia	6.872	5.784
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	85% / 49% [Meta-análisis]	6.745	Dominancia	6.658	5.491
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	79% / 56% [Meta-análisis]	4.866	Dominancia	4.780	3.821
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	81% / 60% [Meta-análisis]	4.371	Dominancia	4.284	3.516
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	96% / 23% [Meta-análisis]	22.929	36.071	22.839	20.217
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	97% / 19% [Meta-análisis]	29.351	51.317	29.261	26.154
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	90% / 39% [Meta-análisis]	10.358	6.900	10.270	8.683
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	87% / 42% [Meta-análisis]	8.844	3.535	8.757	7.210

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	88% / 51% [Meta-análisis]	6.607	Dominancia	6.518	5.573
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	86% / 50% [Meta-análisis]	6.624	Dominancia	6.536	5.460
Sensibilidad / especificidad del biomarcador PHI	97% / 19%	42% / 87% [Meta-análisis]	502	Dominancia	421	303
Sensibilidad / especificidad del biomarcador	84% / 49%	100% / 73,3% Busetto, 2020 [170]	3.607	Dominancia	3.512	3.512
Sensibilidad / especificidad del biomarcador SelectMDx	84% / 49%	89% / 53% Haese, 2019 [189]	6.270	Dominancia	6.180	5.365
Sensibilidad / especificidad del biomarcador SelectMDx	84% / 49%	84,4% / 35,3% Roumiguié, 2020 [163]	10.699	7.293	10.615	8.251
Sensibilidad / especificidad del biomarcador SelectMDx	84% / 49%	90,48% / 11,86% Shore, 2019 [89]	36.329	53.268	36.251	25.135
Sensibilidad / especificidad del biomarcador SelectMDx	84% / 49%	54,5% / 75% Wysock, 2020 [157]	1.591	Dominancia	1.510	1.107
Sensibilidad de la biopsia: 100%	63%	100% [Supuesto]	6.315	Dominancia	6.232	4.656

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Prevalencia de CaP clínicamente significativo	23,1%	25% [Supuesto]	6.778	Dominancia	6.692	5.376
		30% [Supuesto]	7.141	Dominancia	7.058	5.433
Porcentaje de pacientes que requieren hospitalización tras biopsia	0,3%	0,1% GPC Europea [83]	7.162	2.038	7.133	5.826
		0,9% GPC Europea [83]	5.076	Dominancia	4.816	3.935
		1% Bennett, 2016 [219]	4.815	Dominancia	4.527	3.698
		3% Liss, 2017 [90]	Dominancia	Dominancia	Dominancia	Dominancia
Porcentaje de pacientes que tienen retención urinaria tras biopsia	0,2%	0,5% Bennett, 2016 [219]	6.633	Dominancia	6.546	5.347
		2,6% Bennett, 2016 [219]	6.579	Dominancia	6.493	5.304
Probabilidad anual de progresión de T1/T2 a T3/T4	0,013	0,00121 Sathianathan, 2019 [220]	6.640	Dominancia	6.554	6.025

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
		0,02559 Sathianathen, 2019 [220]	6.640	Dominancia	6.554	4.832
		0,03837 Sathianathen, 2019 [220]	6.640	Dominancia	6.554	4.422
Probabilidad anual de progresión de T3/T4 a metástasis	0,118	0,3 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.073
Probabilidad anual de muerte debido a CaP (con metástasis)	0,065	0,22 Sathianathen, 2019 [220]	6.640	Dominancia	6.554	5.092
Probabilidad anual de progresión de T1/T2 a no cáncer o curación	0,230	0,16094 Supuesto basado en opinión de expertos (80% en 10 años)	6.640	Dominancia	6.554	5.036
		0,46052 Supuesto basado en opinión de	6.640	1.378	6.554	5.899

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
		expertos (90% en 10 años)				
Probabilidad anual de progresión de T3/T4 a no cáncer o curación	0,069	0,24079 Ciezi, 2017 [101]	6.640	Dominancia	6.554	5.621
Coste de la biopsia	470,64	157,94 Pozo, 2019 [221]	10.070	20.123	9.984	8.155
		2.054 Tarifa Andalucía [216]	Dominancia	Dominancia	Dominancia	Dominancia
Coste de la PSA	20	8,54 Tarifa Cataluña [216]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		55,16 Tarifa Baleares [216]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Coste de visita al urólogo	100	64,66 Pozo, 2019 [221]	5.704	Dominancia	5.617	4.588
		159,36	8.213	851	8.127	6.638

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
		Media varias CC. AA. [216]				
Coste de la sepsis	23.714,40	9.908,23 Coste medio, GRD 899 Ministerio de Sanidad, 2015 [222]	7.095	1.628	7.008	5.724
		13.950 Íñigo, 2006 [223]	6.962	801	6.875	5.616
		28.504 Semmes, 2019 [224]	6.483	Dominancia	6.396	5.224
Coste de la retención urinaria	207,25	145,32 Tarifa Valencia, catéter unilateral [216]	6.642	Dominancia	6.555	5.354
		1.398,74 Tarifa Galicia [216]	6.614	Dominancia	6.528	5.332
	107,77	86,22 [Supuesto]	6.640	3.345	6.554	5.353

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Coste del estado sin cáncer de próstata (seguimiento), alternativa biopsia		129,33 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Coste del estado con cáncer de próstata no significativo (vigilancia activa; seguimiento), alternativa biopsia	431,10	344,88 [Supuesto]	6.640	11.257	6.554	5.353
		517,32 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Coste del estadio sin cáncer de próstata (seguimiento), alternativa biomarcador	103,06	82,45 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		123,67 [Supuesto]	6.640	3.100	6.554	5.353
Coste del estadio con cáncer de próstata no significativo (vigilancia activa; seguimiento), alternativa biomarcador	412,24	329,79 [Supuesto]	6.640	Dominancia	Dominancia	5.353
		494,69 [Supuesto]	6.640	11.036	6.554	5.353
Coste del estadio cáncer T1 o T2	2.623,14	2.098,51 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		3.147,77 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
		5.469,99 AECC, 2020 [105]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Coste del estadio cáncer T3 o T4	2990,62	2.392,50 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		3.588,74 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		5.469,99 AECC, 2020 [105]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Coste del estadio cáncer de próstata con metástasis (primer año)	2990,62	2.392,50 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		3.588,74 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		14.524,61 AECC, 2020 [105]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Coste del estado cáncer de próstata con metástasis y necesidad de cuidado paliativos (resto de años)	2990,62	2.392,50 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		3.588,74 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		10.391,02 AECC, 2020 [105]	6.640	Dominancia	6.554	5.353

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Utilidad de partida (sin cáncer)	0,95	0,869 INE, 2012 [225]	5.978	Dominancia	5.900	5.611
		1 Heijnsdijk, 2012 [215]	7.129	Dominancia	7.036	5.205
Desutilidad de pasar por el proceso diagnóstico	0,010	0 [Supuesto]	6.728	Dominancia	6.640	5.411
Desutilidad de pasar por biopsia	0,095	0 Hummel, 2013 [112]	7.635	Dominancia	7.535	5.990
		0,006 Dijkstra, 2017 [206]	7.563	Dominancia	7.464	5.946
Desutilidad de ser diagnosticado de cáncer	0,190	0 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		0,017 Dijkstra, 2017 [206]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Utilidad de sufrir sepsis	0	0,36 Hummel, 2013 [112]	6.641	Dominancia	6.555	5.354
Desutilidad de sufrir retención urinaria	0,143	0 [Supuesto]	6.641	Dominancia	6.554	5.353
		0,23	6.640	Dominancia	6.553	5.353

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
		Hummel, 2013 [112]				
Utilidad de tener cáncer significativo tras biopsia sin complicaciones	0,656	0,71 Nichol, 2011 [226]	6.812	Dominancia	6.723	5.466
		0,89 Nichol, 2011 [226]	7.447	Dominancia	7.350	5.873
Utilidad en los estados T1 y T2	0,905	0,95 Ávila, 2015 [110]	6.640	Dominancia	6.554	5.711
		0,99 Ávila, 2015 [110]	6.640	Dominancia	6.554	6.067
Utilidad en los estadios T3 y T4	0,888	0,799 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.305
		0,976 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.402
Utilidad en el estadio CaP con metástasis	0,685	0,364 White, 2019 [227]	6.640	Dominancia	6.554	5.149
		0,803 Sharma, 2019 [228]	6.640	Dominancia	6.554	5.432
PSA realizadas	1	2 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.432
DRE realizados	1	2 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
	2	1 [Supuesto]	9.290	10.824	9.204	7.518

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Visitas al urólogo, alternativa biopsia		3 [Supuesto]	3.990	Dominancia	3.904	3.189
Visitas al urólogo, alternativa biomarcador	3	2 [Supuesto]	3.990	Dominancia	3.904	3.189
		4 [Supuesto]	9.290	8.681	9.204	7.518
Hospitalización por sepsis (días)	5	3 [Supuesto]	6.641	Dominancia	6.555	5.354
		7 [Supuesto]	6.639	Dominancia	6.553	5.353
		11 Estancia media, GRD 899 Ministerio de Sanidad, 2015 [222]	6.637	Dominancia	6.551	5.351
Cateterismo por retención urinaria (días)	8,5	7 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		10 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
Años para repetirse el proceso diagnóstico (con riesgo de cáncer bajo)	8	7 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
		10 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353
	2	1 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353

Tabla 37. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor en caso base	Nuevo valor	RCEI (€/AVAC)			
			Perspectiva SNS Corto plazo	Perspectiva SNS Largo plazo	Perspectiva social Corto plazo	Perspectiva social Largo plazo
Años para repetirse el proceso diagnóstico (con riesgo de cáncer alto)		3 [Supuesto]	6.640	Dominancia	6.554	5.353

IV.3.1.5. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 38 muestra las medias e intervalos de confianza de las 10.000 iteraciones de Monte Carlo para las 2 estrategias, para el corto y largo plazo, y desde la perspectiva del SNS. Las ratios se asemejan a los resultados del caso base.

El plano coste-efectividad de la Figura 20 representa la perspectiva del SNS para un horizonte de corto plazo. Los puntos simulados ocupan mayoritariamente el cuadrante noreste indicando que la estrategia ‘con biomarcador’ es más costosa y efectiva en términos de AVAC que la estrategia ‘sin biomarcador’. La curva de aceptabilidad (Figura 21) muestra que la estrategia ‘con biomarcador’ es coste-efectiva para un umbral de 25.000 €/AVAC con una probabilidad del 81%.

El plano coste-efectividad de la Figura 22 representa la perspectiva del SNS para un horizonte de largo plazo. En este caso, la mayor parte de los puntos se encuentran repartidos entre el cuadrante sureste, lo que indica menos coste y mayor efectividad de la estrategia con biomarcador (es decir, dominancia) y el cuadrante noreste, pero por debajo del umbral de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC. Dicho con otras palabras, un relativamente pequeño porcentaje de simulaciones está por encima del umbral de coste-efectividad.

Tabla 38. Análisis de sensibilidad probabilístico, 10.000 iteraciones de Monte Carlo: Coste-efectividad de SelectMDx, sensibilidad 84% y especificidad 49%; perspectiva del SNS				
	Corto plazo		Largo plazo	
	Coste (€)	AVAC	Coste (€)	AVAC
Con biomarcador	1170,18	0,88	7179,84	19,91
Sin biomarcador	921,90	0,85	7314,06	19,87
Diferencia	248,29	0,03	-134,21	0,05
RCEI: Biomarcador antes de biopsia frente a solo biopsia	7534,25 € por AVAC		-2754,80 € por AVAC	
Mediana	7172,73		-2009,74	
P25; P75	-64212,00; 108788,81		-123489,41; 101123,12	
AVAC: Años de vida ajustados por calidad; AVG: Años de vida ganados; P25: Percentil 25; P75: Percentil 75; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental; SNS: Sistema Nacional de Salud.				

Figura 20. Plano coste-efectividad: coste del biomarcador: 375 € por determinación; sensibilidad: 84%; especificidad: 49%; horizonte temporal de corto plazo y perspectiva del SNS

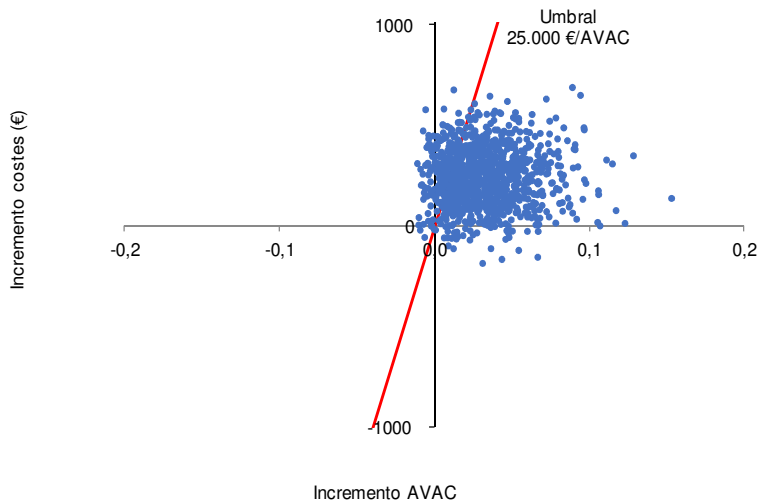


Figura 21. Curva de aceptabilidad para un horizonte temporal de corto plazo y perspectiva del SNS

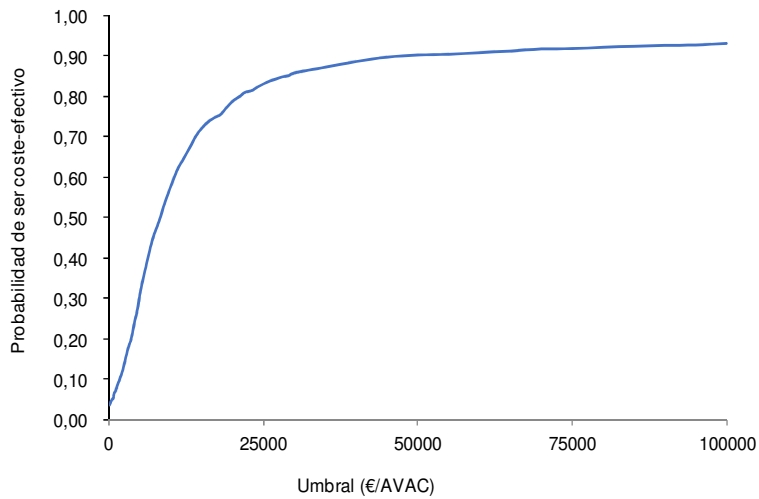
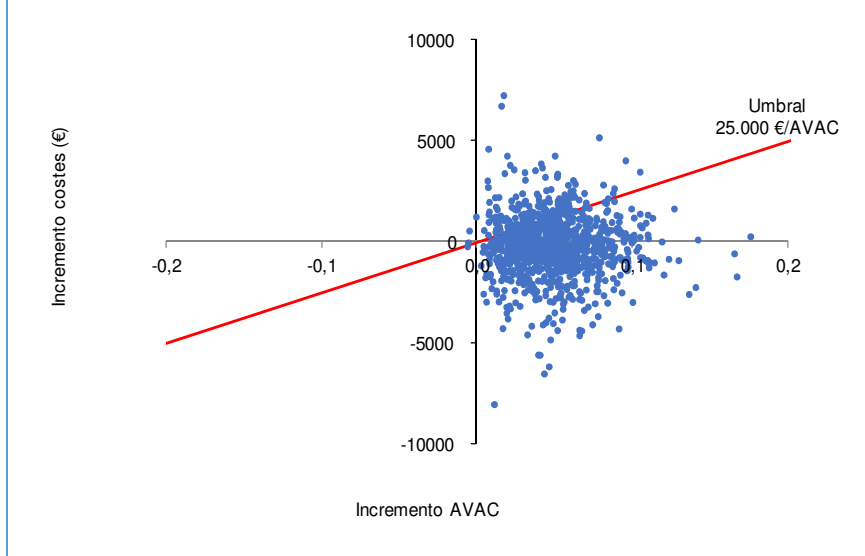


Figura 22. Plano coste-efectividad: coste del biomarcador: 375 € por determinación; sensibilidad: 84%; especificidad: 49%; horizonte temporal de largo plazo y perspectiva del SNS



IV.3.1.6. Validación del modelo

Validez de apariencia

Con la ayuda de expertos se confirmó que las características fundamentales de las alternativas y del curso de la enfermedad, y, por tanto, la estructura del modelo, se correspondían con la realidad española. Diversas consideraciones sobre la estructura del modelo, fundamentalmente en el modelo Markov de largo plazo, y que no pudieron ser implementadas, son discutidas en el apartado de Limitaciones. Antes de obtener resultados los expertos consultados pudieron aportar fuentes bibliográficas y valores alternativos para aquellos parámetros que consideraron claves. Algunos cambios fueron incorporados. Los inputs y los supuestos asumidos en el modelo también fueron aprobados por los autores del informe, con algunas salvedades relacionadas con supuestos fuertes que a su vez condicionaron la estructura del modelo y/o el valor de algunos parámetros. Esto también es discutido en el apartado de Limitaciones. La verosimilitud de los resultados fue valorada posteriormente, una vez estos fueron mostrados en la primera y sucesivas versiones de este informe.

Validez interna

Los resultados de los tests realizados para la comprobación de la validez interna pueden solicitarse a los autores del informe.

Validez cruzada

Los estudios seleccionados para la comparación de resultados fueron 4 [206–209]. Los estudios de Govers et al. (2018) [207], Govers et al. (2019) [208] y Dijkstra et al. [206] son muy similares entre ellos (Govers también es autor en este último). En todos se compara SelectMDx con biopsia para un horizonte temporal de 18 años (que podríamos decir que equivale a toda la vida del paciente) y haciendo uso de un modelo híbrido, árbol y Markov. En estas características coinciden con nuestro modelo. Puesto que estos autores solo incluyen CDS podemos comparar sus resultados con los resultados de nuestro modelo desde la perspectiva del SNS. Se observan diferencias en las estimaciones de costes y AVAC de las alternativas en comparación, pero el resultado final coincide, en todos los estudios, incluido el nuestro, se concluye que la alternativa con biomarcador es coste-efectiva y dominante en el largo plazo y desde la perspectiva del SNS. En el caso del estudio realizado por Govers et al. en el que incluía España [208], la coincidencia se da a pesar de haber utilizado diferentes costes y diferentes fuentes de sensibilidad y especificidad del biomarcador. Por último, podemos comparar el estudio de Sathianathen et al. [209] con nuestro modelo, ya que coinciden en las características más importantes (tipo de modelo, perspectiva, horizonte temporal), además de realizar análisis para distintas edades al inicio. La única salvedad es que Sathianathen et al. compararon varios biomarcadores entre sí (comparación directa evitada en nuestro modelo) y evaluaron también el biomarcador EPI (marcador que no ha sido evaluado en nuestro modelo). Si omitimos este biomarcador, vemos que en el estudio de Sathianathen et al. SelectMDx domina a la estrategia que consistió en realizar solo biopsias, para todos los grupos de edad, al igual que en nuestro modelo. Aunque no podemos comparar el coste de las estrategias para cada biomarcador, puesto que nuestros costes de PHI y 4Kscore son ficticios, entre otros motivos, sí podemos concluir que los resultados siguen la misma dirección.

IV.3.2. Resultados del análisis de impacto presupuestario

El coste total anual que conlleva la introducción de la tecnología evaluada, para una población susceptible de recibirla de 60.000 hombres con sospecha de CaP, a un precio unitario de 375 € (caso base, coste unitario de SelectMDx) y con valores de sensibilidad/especificidad propios del biomarcador SelectMDx, se cifra en 64.233.367 €. Esta cantidad se divide en 22.500.000 € procedentes exclusivamente de las pruebas de biomarcadores, 15.613.245 € relativos a las biopsias realizadas, más 2.600.122 € por las complicaciones surgidas tras estas, y 23.520.000 € de otros costes directos sanitarios (visitas al Urología, pruebas PSA y tacto rectal). Esto supone un impacto presupuestario neto de 15.276.926 € (Tabla 39) frente a la estrategia de la biopsia, considerada en el escenario actual. La nueva tecnología supondría un ahorro en costes de 11.026.755 € por biopsias evitadas y de 1.836.319 € por evadir las complicaciones de las biopsias. No obstante, los costes se incrementarían en 22,5 millones de euros por la realización de las propias pruebas de biomarcadores y en 23,52 millones de euros por visitas adicionales a Urología que esta tecnología supone.

La Tabla 39, además de las estimaciones para el caso base, recoge los resultados del impacto presupuestario neto teniendo en cuentas otros valores para el coste del biomarcador y la población susceptible. El impacto presupuestario neto en España variaría desde los -2 millones de euros, es decir, un ahorro (suponiendo una población de 100.000 hombres y un precio de la prueba de 100 €) a los 37,9 millones de euros (suponiendo una población de 100.000 hombres y un precio de la prueba de 500 €). Como puede observarse, la variación en el precio del biomarcador tiene un mayor efecto sobre el impacto presupuestario, dando lugar a resultados netos negativos (ahorros) cuando el precio de la prueba es de 100 €.

Por su parte, la tabla 40 muestra el desglose del impacto presupuestario neto por CC. AA., para el caso base. La nueva tecnología conllevaría un mayor coste en aquellas regiones donde la población susceptible de recibir la nueva tecnología sea mayor (Andalucía, Cataluña y Madrid), si consideramos costes únicos para todo el territorio nacional. Obsérvese que esta estimación estaría infravalorada en regiones con una población diana menor si no pudieran conseguir el menor precio posible del biomarcador.

Tabla 39. Resultados del análisis de impacto presupuestario para diversos costes unitarios del biomarcador y tamaños poblacionales (un año). Sensibilidad 84% y especificidad 49%		
Población susceptible de recibir la tecnología: Hombres con riesgo de CaP	Precio del biomarcador por determinación (€)	Impacto presupuestario neto (€)
60000	375	15.276.926
	100	-1.223.074
	500	22.776.926
100000	375	25.461.399
	100	-2.038.601
	500	37.961.399
CaP: cáncer de próstata;		

Tabla 40. Análisis Resultados del análisis de impacto presupuestario anual por Comunidades Autónomas (precio del biomarcador = 375 € (SelectMDx); población susceptible nacional = 60.000; sensibilidad 84% y especificidad 49%)		
Comunidad Autónoma	Hombres susceptibles de recibir la prueba	Impacto presupuestario neto (€)
Andalucía	10727	2.731.250
Aragón	1740	443.089
Asturias	1417	360.767
Baleares	1419	361.380
Canarias	2952	751.537
Cantabria	794	202.053
Castilla y León	3386	862.180
Castilla-La Mancha	2696	686.503
Cataluña	9343	2.378.758
Comunidad Valenciana	6457	1.644.013
Extremadura	1472	374.766

Tabla 40. Análisis Resultados del análisis de impacto presupuestario anual por Comunidades Autónomas (precio del biomarcador = 375 € (SelectMDx); población susceptible nacional = 60.000; sensibilidad 84% y especificidad 49%)

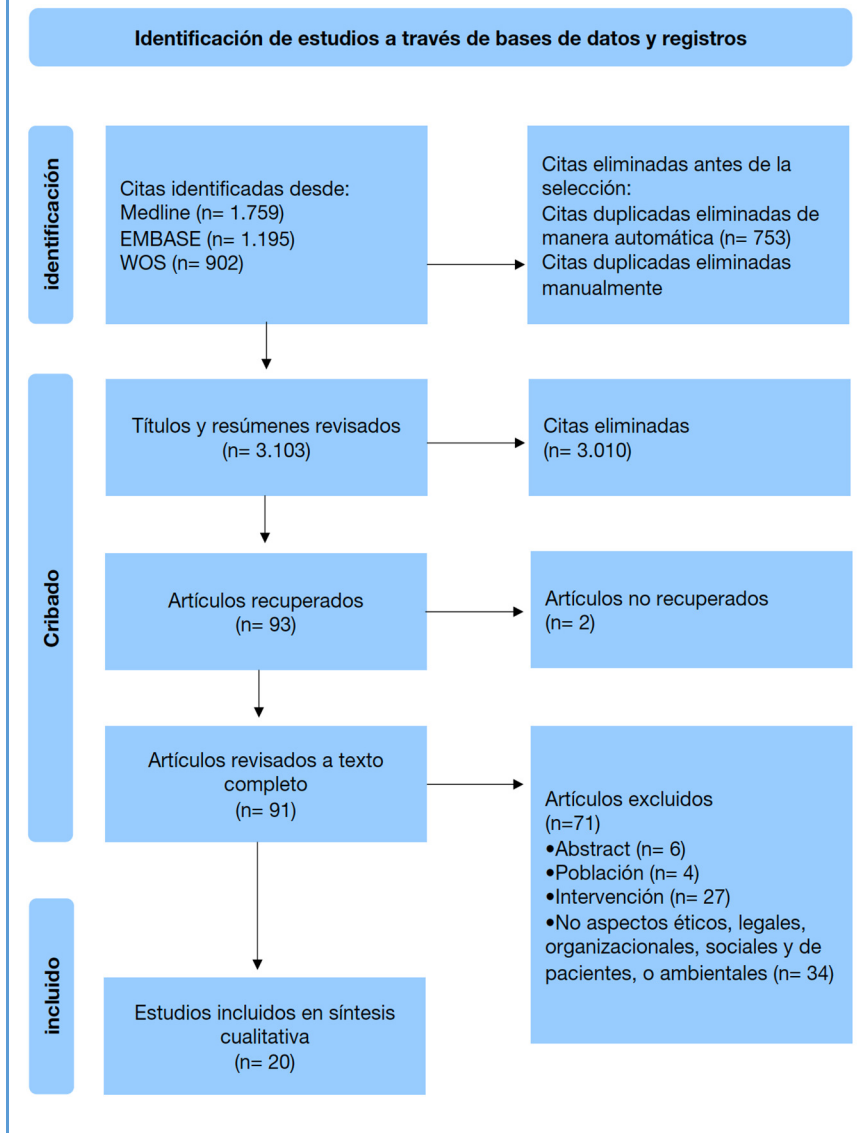
Comunidad Autónoma	Hombres susceptibles de recibir la prueba	Impacto presupuestario neto (€)
Galicia	3485	887.247
Madrid	7891	2.009.056
Murcia	1828	465.452
Navarra	844	214.859
País Vasco	2930	745.949
La Rioja	418	106.364
Ceuta	102	25.931
Melilla	101	25.772

IV.4. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

IV.4.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

La consulta en las bases de datos electrónicas permitió localizar 3103 referencias una vez eliminadas las duplicadas (Figura 22). Se seleccionaron 93 referencias potencialmente relevantes para ser analizadas en detalle a texto completo, de las cuales 63 fueron excluidas porque no trataban aspectos organizativos, éticos, sociales, legales, relacionados con los pacientes y ambientales relevantes para este informe. Finalmente, 20 artículos fueron considerados, de los cuales, 11 son revisiones narrativas [229,230,239,231–238], tres son artículos de discusión o perspectiva [240–242], tres artículos originales de desarrollo de una herramienta o protocolo [243–245], un ECA [49], un informe de resultados de simposio [246] y, por último, un estudio observacional [247].

Figura 23. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios. Análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales



Las principales características de los estudios incluidos junto con un resumen de las valoraciones de sus limitaciones metodológicas se muestran en el Anexo 12. Ninguno de los estudios aborda aspectos

ambientales relacionados con la tecnología. Tampoco se obtuvo ningún tipo de información al respecto por parte de la industria.

En el Anexo 13 se muestra la valoración completa de las limitaciones metodológicas de estudios incluidos.

IV.4.2. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Los hallazgos sobre aspectos éticos, legales organizativos, sociales, relacionados con los pacientes y ambientales relativos a la tecnología evaluada, que se describen a continuación con detalle, se pudieron agrupar en los siguientes temas: 1) desafíos éticos de los biomarcadores moleculares; 2) comunicación con los pacientes y herramientas de ayuda a la toma de decisiones; 3) sobrediagnóstico, falsos negativos y nuevos problemas derivados de los biomarcadores; y 4) problemas para la implementación clínica de los biomarcadores moleculares. Un resumen de los principales hallazgos puede consultarse en la Tabla 41.

Tabla 41. Principales hallazgos. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales	
Estudio	Principales hallazgos
EQUIDAD	
Remmers, 2020[237]	Los hombres de edad avanzada no deben ser excluidos automáticamente del estudio diagnóstico con biomarcadores moleculares simplemente por su edad, sino que se debe llevar a cabo una estratificación de riesgo multivariable que incluya tener en cuenta la esperanza de vida y las comorbilidades.
COMUNICACIÓN CON EL PACIENTE Y HERRAMIENTAS DE AYUDA A LA TOMA DE DECISIONES	
Rodríguez, 2015 [242] Hoffman, 2017 [233] Boerrigter, 2020 [229], Nassir, 2020[235] Tutrone, 2020[49]	La información que se ofrece a los pacientes es muy relevante y exige una proximidad en la relación médico/a-paciente, ya que la decisión de ofrecer exámenes de detección del CaP debe ser individualizada y se debe apoyar en fuentes de información de solvencia contrastada. La cuestión de cómo pacientes y profesionales pueden lidiar con las probabilidades y los riesgos debe abordarse y comunicarse a todas las partes interesadas. Para el uso de estos biomarcadores en la atención de rutina del paciente, se necesitan conocimientos para decidir cuándo usarlos y cómo interpretar los resultados.
Vickers, 2016[244] Braun, 2018 [243]	La relevancia futura de los algoritmos y las puntuaciones para el proceso de toma de decisiones en el contexto de un tratamiento médico es crucial.

Zapala, 2018 [239] Lim, 2020 [246]	Es necesario desarrollar herramientas de apoyo a la decisión clínica basadas en la predicción de riesgos. Estas, además, pueden incluir indicaciones claras sobre los procedimientos clínicos posteriores.
Tutrone, 2020 [49]	Sobre el impacto que los biomarcadores moleculares tendrán en la toma de decisiones clínicas, a pesar de la complejidad del proceso de decisión sobre la biopsia, los datos de un ECA muestran que se puede incorporar fácilmente datos de biomarcadores, influyendo en la toma de decisiones sobre proceder o no a la realización de biopsia.
Faulkner, 2012 [241]	Se reconoce la importancia de los medios de comunicación e Internet como fuente de información y expectativa para la ciudadanía y los pacientes
NUEVOS PROBLEMAS QUE SE INTRODUCEN CON LOS BIOMARCADORES	
Baron, 2012 [240]	Un problema novedoso del estudio diagnóstico con biomarcadores moleculares puede ser la detección de cánceres invasivos diminutos que no se pueden encontrar mediante técnicas anatómicas
PROBLEMAS PARA LA IMPLEMENTACION CLINICA	
Mabert, 2014 [234] Spahn, 2015 [238] Di Meo, 2016 [230] Latosinka, 2018 [232] Neuhaus, 2018[236] Frantzi, 2019 [231] Boerrigter, 2020[229]	Se deben hacer estudios de cohortes grandes, así como homogeneizar los criterios para la validación de ensayos, y necesidad de hacer mas estudios de paneles de combinación de biomarcadores. Algunos factores por los que no han llegado a la fase de implementación clínica son: (a) el diseño del estudio no se ajusta al contexto clínico específico, (b) las investigaciones no se realizan en la población apropiada, (c) los estudios tienen poca potencia, (d) falta la comparación con las metodologías de rutina aplicadas actualmente, y (e) no está presente el análisis de costo-efectividad. Es necesaria la estandarización de las técnicas para minimizar los problemas y poder hacer comparaciones adecuadas entre estudios. La falta de financiación para estudios multicéntricos, y la falta de interés de las revistas científicas en estudios de validación son otras razones adicionales
FACILITADORES PARA LA IMPLEMENTACION CLINICA	
Viste, 2020 [247]	Se debe evaluar la estrategia para integrar los biomarcadores en los flujos de trabajo clínicos actuales. Sustituir el PSA por Stockholm3 para la detección precoz del CaP en atención primaria es factible. La insatisfacción del colectivo médico con la PSA puede ser una motivación importante para implementar otros biomarcadores que den mejores resultados
Webb, 2019 [245]	Un protocolo de recogida domiciliaria para la obtención de orina desde la primera micción del día para uso diagnóstico y pronóstico podría facilitar la exploración de la utilidad de la orina de manera más amplia y sencilla, minimizando costes y disminuyendo las visitas a la clínica, lo que podría conducir a la implementación de una prueba de intervención temprana para el CaP

IV.4.2.1. Desafíos éticos de los biomarcadores moleculares

Como resultado del segundo Simposio Internacional del Danubio sobre desarrollo de biomarcadores, imágenes moleculares y diagnóstico aplicado que se celebró en Viena (Austria) a principios de 2018, se realizó un informe [246] en el que se recogen los siguientes problemas éticos derivados del uso de biomarcadores moleculares para todo tipo de cáncer:

- La ética médica juega un papel clave durante las etapas del desarrollo de biomarcadores: a) biomarcador como herramienta de decisión para organismos reguladores; b) biomarcador considerado por los pagadores; c) biomarcador reflejado en guías científicas; d) impacto de los biomarcadores en la aprobación del comité de ética; e) impacto en la medicina personalizada. Señalan que, de acuerdo con la Declaración de Helsinki, incluso las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación por su seguridad, efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad. Esto alienta a la comunidad científica como tal a desafiar continuamente su estándar de atención.
- Medicina de precisión: Aunque se ha identificado una brecha de conocimiento médico con respecto al desarrollo y uso de biomarcadores, faltan estudios sobre cómo afecta esta brecha en la toma de decisiones clínicas y cómo se puede manejar o evitar. Del mismo modo, es necesario recopilar más información sobre la comprensión de los pacientes de los biomarcadores avanzados, sus expectativas, actitudes y valores, así como sus preocupaciones, para ayudar en la atención futura del paciente y la formulación de políticas. Desde el punto de vista sociológico, las discusiones importantes se centran en: a) si la medicina de precisión contribuye a la medicalización de estados previos a la enfermedad o tendencias sociales; y b) si la medicina de precisión podría ser una mala elección, ya que un enfoque de salud pública de baja tecnología es quizás más apropiado y rentable. Se requieren estudios que mapeen las cuestiones éticas y sociales específicas de los biomarcadores avanzados.
- Paradigma de la medicina predictiva: La cuestión de cómo pacientes y profesionales pueden lidiar con las probabilidades y los riesgos debe abordarse y comunicarse a todas las partes interesadas. La relevancia futura de los algoritmos y las puntuaciones para el proceso de toma de decisiones en el contexto de un tratamiento médico es crucial. Los

desafíos del procesamiento clínico de hallazgos incidentales o secundarios podrían surgir en la práctica clínica.

En relación con la equidad en el acceso a los biomarcadores para detección de CaP, es necesario preguntarse qué hombres tienen más probabilidades de beneficiarse de los mismos y cuáles deben ser los límites. Remmers et al. [237] analizan esta cuestión en relación a la edad, señalando que los hombres de edad avanzada no deben ser excluidos automáticamente del estudio diagnóstico con biomarcadores moleculares simplemente por su edad. Se ha demostrado que los hombres examinados por primera y última vez entre los 70 y los 74 años aún pueden enfrentarse al diagnóstico de CaP. El riesgo es pequeño (aproximadamente el 3% con un seguimiento máximo de 24 años) pero aún así, a pesar de la elevada edad, el 26% de todos estos hombres mueren de CaP. Esto sugiere que la edad no es el único factor y quizás no es el correcto para decidir continuar o comenzar la detección. Para identificar de forma selectiva a los hombres de edad avanzada que tienen un alto riesgo de CaP, también se aconseja una estratificación de riesgo multivariable que incluya tener en cuenta la esperanza de vida y las comorbilidades, como en el caso de hombres más jóvenes.

IV.4.2.2. Comunicación con los pacientes y herramientas de apoyo a la toma de decisiones.

Nassir et al. [235] señalan que los biomarcadores no deben usarse en primera línea de diagnóstico del CaP, y que deben considerarse como piezas de un puzle en el proceso de toma de decisiones. La decisión de ofrecer exámenes de detección del CaP debe ser individualizada después de hablar con los pacientes [233]. La incertidumbre respecto a la detección temprana y estratificación personalizada del riesgo, mayor o menor, según la información clínico-patológica disponible, es la que en definitiva habrá que tener presente cuando se trate de informar al paciente y buscar el adecuado e individualizado modelo de relación con él [242]. Desde el punto de vista organizacional, hay que tener en cuenta que la toma de decisiones compartidas aumenta el tiempo a dedicar en la relación médico/a-paciente.

Faulkner [241], desde una perspectiva sociológica, aborda la importancia de los medios de comunicación, señalando que con los biomarcadores moleculares nos estamos moviendo hacia diferentes formas de riesgo y formas de gobernanza adicionales y emergentes. Las visiones y expectativas publicadas en los medios de información por las partes interesadas son dimensiones importantes de la dinámica de

gobernanza de la detección del CaP. Sostiene que se está construyendo un escenario de expectativas informatizadas en la esfera pública como parte del discurso sobre la detección temprana y el riesgo en torno al CaP.

Queda por establecer el impacto que los biomarcadores moleculares tendrán en la toma de decisiones clínicas, lo que plantea una discusión ética [229]. Se necesitan conocimientos para decidir cuándo usar los biomarcadores en la atención al paciente y cómo interpretar los resultados, así como homogeneizar los criterios para la validación de ensayos, y hacer más estudios de paneles de combinación de biomarcadores [229]. En el ECA localizado en nuestra revisión se analiza el impacto de los resultados de un biomarcador, EPI, en la decisión del/la urólogo/a de proceder o aplazar la biopsia [49]. El estudio incluye pacientes con diversidad étnica en EE. UU. A pesar de la complejidad del proceso de decisión sobre la biopsia, los/as urólogos/as dijeron que la prueba EPI influyó en su decisión de realizar una biopsia en el 68% de los pacientes y en el 23% aplazaron la biopsia por puntuación del EPI. Los pacientes con una puntuación EPI baja ($<15,6$) cumplieron en un 92% las recomendaciones médicas y los resultados del EPI ayudaron a tomar decisiones informadas. La prueba EPI proporcionó información complementaria más allá de lo que el PSA, los antecedentes familiares, el origen étnico o el DRE podrían ofrecer. Cuando paciente y médico/a recibieron una puntuación alta del EPI, era más probable que cumplieran con las recomendaciones de biopsia en base a los resultados del test, lo que llevó a encontrar más CaPcs.

En los últimos años se han desarrollado herramientas para permitir un enfoque individualizado para seleccionar pacientes que se beneficiarían de una evaluación clínica adicional [237]. Estas herramientas de estratificación de riesgo han demostrado ser capaces de reducir el número de biopsias y el sobrediagnóstico, pero faltan comparaciones directas sobre la superioridad de estas herramientas. Remmers et al. [237] sostienen que las guías actuales deben incorporar estas herramientas. Braun et al. [243] han creado una herramienta de apoyo a la decisión clínica de predicción de riesgos ASK2ME (*All Syndroms Known to Man Evaluator*), que permite que los/as médicos/as introduzcan información del paciente y reciban información sobre el riesgo de cáncer hereditarios, consecuencia de mutaciones germinales en genes concretos que incrementan la susceptibilidad a esta enfermedad. Una limitación de ASK2ME es que está diseñado para profesionales y no como un sitio de cara al paciente, aunque las visualizaciones que producen también pueden ser utilizadas por los pacientes directamente. Los/as autores/as señalan que se puede aprovechar la misma base de conocimientos para

producir una interfaz de cara al paciente después de un diseño suficiente y análisis de usabilidad. Por otra parte, Vickers et al. [244] han desarrollado una herramienta de beneficio neto para poder tomar decisiones clínicas con los biomarcadores moleculares, y lo han aplicado en su artículo al CaP. El beneficio neto es una herramienta para evaluar las implicaciones clínicas de modelos, marcadores y pruebas. Un modelo da una probabilidad predicha directamente; los marcadores y las pruebas dan valores predictivos positivos y negativos. Estos enfoques asumen que médicos/as y pacientes actuarán racionalmente de acuerdo con sus preferencias. Los autores ponen como ejemplo el hecho de que, si un/a médico/a y un paciente deciden conjuntamente una probabilidad umbral del 10%, entonces el paciente se someterá a una biopsia si el modelo de predicción da una probabilidad del 10% o más, pero no si la probabilidad prevista es inferior al 10%. Sin embargo, en la práctica clínica real podría ser algo más complicado, por ejemplo, si un/a médico/a recomendara una biopsia a un paciente a pesar de que el riesgo previsto resultara ser bajo. Dado que el propósito del análisis estadístico es a menudo ayudar a tomar mejores decisiones, un uso más amplio de beneficio neto, coincidirá mejor con el objetivo clínico de gran parte de la investigación médica, por lo que abogan por informar el beneficio neto junto con las medidas de discriminación y calibración para proporcionar una estadística de interpretabilidad clínica inmediata [244].

IV.4.2.3. Sobrediagnóstico, falsos negativos y nuevos problemas derivados de los biomarcadores.

Es obligatorio discriminar a los pacientes con bajo riesgo de progresión de aquellos con CaP letal para evitar el sobrediagnóstico y sobretratamiento por un lado, y mejorar la supervivencia por el otro [238]. Para minimizar los problemas derivados del sobrediagnóstico y del sobretratamiento en CaP indolente se dispone de varias estrategias y en todas ellas es pertinente destacar que la información para pacientes respecto a la naturaleza del cribado oportunista y al de las opciones de tratamientos disponibles es muy relevante y exige una proximidad en la relación clínica con el paciente [242]. Uno de los grandes beneficios de los biomarcadores moleculares para la detección del CaPcs es que se espera puedan solucionar el problema de sobrediagnóstico de cánceres indolentes sin significación clínica con los actuales medios disponibles. Sin embargo, en la RS llevada a cabo llama la atención que ningún artículo de los incluidos menciona los problemas asociados a los falsos negativos que pueden darse con el estudio mediante biomarcadores. Es necesaria

una discusión en la comunidad científica sobre cuales serían los umbrales aceptables de falsos negativos puesto que la variabilidad entre estudios es amplia. Del mismo modo, no queda claro que protocolo de seguimiento se llevaría a cabo con los pacientes de alto riesgo que dan negativo en las pruebas de biomarcadores. Además de estos dos problemas clásicos para todos los métodos de detección, Baron [240] señala que un problema nuevo que puede surgir con los biomarcadores es el de los cánceres detectados que no se pueden encontrar. Clínicamente, un paciente con tal lesión parecería tener un cribado molecular falso positivo. Esta situación (detección molecular sin confirmación convencional de tumor) plantea un problema potencial: diagnóstico en fase muy precoz (preclínica) o de un alto riesgo de tumor y, con ello, llevar a un sobrediagnóstico y potencial aumento de medidas de seguimiento, tratamiento o inquietud de los pacientes. Esta necesidad de localizar las lesiones tras el estudio con biomarcadores significa que es posible que no se aproveche todo el potencial del estudio molecular hasta que se combine con técnicas de imagen mejoradas [240].

IV.4.2.4. Problemas para la implementación clínica de los biomarcadores moleculares

Para que una nueva prueba de diagnóstico se implemente en la práctica clínica deben superarse varios obstáculos. Zapala et al., [239] sostienen que la utilidad de los biomarcadores como herramientas de apoyo a la toma de decisiones a menudo parece estar limitada por la falta de indicaciones claras sobre los procedimientos clínicos posteriores. Aunque los resultados parecen prometedores, algunos factores por los que no se ha llegado a la implementación clínica son [232]: a) el diseño de los estudios con frecuencia no se ajustan al contexto clínico específico; b) las investigaciones no se realizan en la población apropiada; c) los estudios tienen poca potencia; d) falta la comparación con las metodologías de rutina aplicadas actualmente; y e) no siempre está presente el análisis de coste-efectividad. El desarrollo de paneles de biomarcadores parece abordar mejor la heterogeneidad de la enfermedad en comparación con los biomarcadores individuales. Sin embargo, estos esfuerzos requieren una cantidad sustancial de fondos, junto con una amplia colaboración entre médicos, científicos, estadísticos y partes interesadas [232]. También el proceso de desarrollo, validación y aprobación de biomarcadores es complejo, lento y costoso. Por lo tanto, se necesita una estrecha colaboración entre la comunidad científica,

médica y la industria para llevar un biomarcador del laboratorio a la clínica [234].

Aunque ha habido un impulso para descubrir biomarcadores de cáncer basados en proteínas clínicamente útiles, todavía existe una necesidad clínica no satisfecha. Di Meo et al., [230] señalan que esto puede deberse a la falta de estudios de biomarcadores bien diseñados, así como a problemas pre-analíticos, analíticos y post-analíticos que contribuyen al fracaso de los biomarcadores. Los problemas pre-analíticos incluyen el sesgo de recolección de muestras. Los aspectos analíticos incluyen identificaciones de falsos positivos, reactividad cruzada y digestión incompleta de tripsina. Los problemas post-analíticos incluyen análisis estadístico incorrecto de datos, pruebas de hipótesis múltiples y sobreajuste de datos. La estandarización de las técnicas promete minimizar los problemas en los análisis pre-analíticos, analíticos y post-analíticos, ya que esto garantizaría que los cambios observados en la abundancia de proteínas sean atribuibles a los resultados clínicos y no a la variabilidad del flujo de trabajo. Neuhaus et al., [236] señalan el sesgo poblacional como un elemento destacado a tener en cuenta. Se debe tener especial cuidado en la concepción, el muestreo y el procesamiento de la muestra para tener en cuenta las diferencias étnicas y de estilo de vida. Se requiere un ajuste basado en la población de los paneles de biomarcadores y los puntos de corte, por ejemplo, para los países asiáticos y occidentales. Si bien los ensayos de PSA están estandarizados, son comparables y fáciles de manejar, con una carga logística baja, muchos de los nuevos biomarcadores exigen más al personal clínico, la organización, el equipo de laboratorio y el análisis de datos [236].

Por otra parte, los/as expertos/as [231] denuncian una falta de financiación para estudios multicéntricos, y también la falta de interés de las revistas científicas para publicar estudios de validación en comparación con la voluntad de aceptar "estudios de descubrimiento". La combinación del interés de los/as editores/as en hallazgos "interesantes" de bajo poder estadístico y validez cuestionable, en parte como consecuencia de la falta de financiación para estudios, en combinación con el entusiasmo por nuevos estudios de descubrimiento no presenta un terreno fértil para la implementación real de biomarcadores [231].

A pesar de los problemas de implementación que se han señalado, en la RS se encontró un estudio que evaluaba una experiencia de implementación, aunque dentro del ámbito de atención primaria, y no en especializada. Viste et al. [247] llevaron a cabo un estudio longitudinal

durante el proceso de implementación para pasar del uso de PSA a Stockholm3 entre médicos/as de cabecera en Noruega, en 97 clínicas de atención primaria. La intervención consistió en indicar a los/as profesionales que utilizaran Stockholm3 en lugar de PSA como procedimiento estándar para el diagnóstico de CaP. Stockholm3 se implementó rápidamente ya que el 91% (88/97) de las clínicas comenzaron a usar la prueba en 14 semanas. Después de incluir a 4.784 hombres evaluados, el porcentaje que habría sido derivado para una biopsia de próstata fue del 29%, cuando se basó en el nivel de PSA 3 ng / ml; y del 20,8%, cuando se basó en la puntuación de riesgo de Stockholm3. La proporción de biopsias positivas con cáncer significativo aumentó del 42% antes, al 65% después de la implementación. En consecuencia, la proporción de cáncer no significativo disminuyó del 58% antes, al 35% después de la implementación. Se estimó que los costes sanitarios directos se reducirían entre un 23% y un 28% por hombre analizado. Los autores concluyen que es factible sustituir la PSA por Stockholm3 para la detección precoz del CaP en atención primaria. Una razón para la rápida implementación de Stockholm3 podría ser que el colectivo médico en atención primaria no estaba satisfecho con el uso de PSA y la incertidumbre con respecto a la interpretación de los resultados. Hacer frente a la incertidumbre y las expectativas de los pacientes es un desafío profesional. Los autores señalan que “un resultado de Stockholm3 incluye una recomendación y no solo un número”, de modo que una mejor prueba de diagnóstico con pautas claras es un poderoso incentivo para el cambio. Señalan como elemento a tener en cuenta la importancia de mantener la información sobre la investigación con Stockholm3 fuera de los medios de comunicación, evitando así un aumento en la demanda del público en general por la nueva prueba.

Finalmente, en relación a la implementación, cabe considerar, aunque se necesitan más estudios, la posibilidad de la recolección de muestras de orina en el hogar. Webb et al. [245] han desarrollado una metodología y protocolo de recolección de muestra de orina domiciliaria para uso diagnóstico y pronóstico. Este protocolo de recolección en el hogar permitiría explorar la utilidad de la orina de manera más amplia y sencilla, minimizará las costosas y estresantes visitas a la clínica y podría conducir a la implementación de una prueba de intervención temprana para el CaP. Sostienen que se podría utilizar esta metodología para implementarla en los próximos 10 años.

IV.5. Necesidades de investigación

IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas sobre efectividad y coste-efectividad, además de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Las principales necesidades de investigación sobre los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs son las siguientes:

- Es necesario realizar estudios sobre poblaciones con diversos perfiles socio-demográficos para mejorar la estratificación: etnia, antecedentes familiares, biopsias negativas previas e incluir indicadores para medir obesidad (como la circunferencia de la cintura o la relación cintura-cadera) que pueden ser más sensibles que el IMC [186].
- Desde el punto de vista metodológico, es necesario estudiar y establecer un punto de corte apropiado para predecir la agresividad del CaP cuando se utiliza Progensa® PCA3, para unificar los diferentes puntos de corte utilizados en los estudios, así como investigar sobre su utilización junto con otras herramientas de evaluación [44].
- En lo que respecta al análisis coste-efectividad, se identificaron dos necesidades de investigación futura: a) estudios que reduzcan la incertidumbre sobre la efectividad a medio y largo plazo de la tecnología mediante estudios de alta calidad como pueden ser los ECA; b) generación de datos locales sobre costes unitarios (comparables y homogéneos entre regiones) y sobre el coste de la enfermedad, sobre pérdidas de productividad, y sobre utilidades por estados de salud obtenidos de población española.
- Un análisis de impacto presupuestario preciso requeriría de un registro o estudio que permita conocer la población susceptible de recibir esta tecnología, es decir, población con sospecha de CaP.

IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en la búsqueda bibliográfica y revisión de estudios específicos de necesidades

Entre todas las fuentes de información consultadas se localizaron dos estudios de interés. En la base de datos COMET se identificó un estudio relacionado con la incertidumbre en los programas de tratamiento activo diferido con respecto a la selección de pacientes, seguimiento y reclasificación. Este mismo estudio informó sobre las medidas de resultado que deberían priorizarse, por lo cual se planteó desarrollar un conjunto de recomendaciones basadas en métodos de consenso para todos los dominios de tratamiento activo diferido (DAT, del inglés *deferred active treatment*). Por otro lado, se identificó un estudio adicional a través de las búsquedas manuales en Google Scholar.

Las principales características de ambos estudios se muestran en la Tabla 42.

Tabla 42. Principales características de los estudios incluidos. Necesidades de investigación

Estudio	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Població	Principales hallazgos
Lam, 2019 [248]	Desarrollar declaraciones de consenso para estandarizar la práctica clínica y la investigación en tratamiento activo diferido	Metodología mixta en 3 fases: 1. RS sobre la práctica clínica actualizada en tratamiento activo diferido (validez externa) 2. Proceso de construcción de consenso de dos pasos y fases múltiples basado en una encuesta Delphi iterativa (cuyos ítems emanan de la RRSS, con pautas basadas en PRISMA) 3. Una reunión de grupo de consenso utilizando técnicas de votación anónimas (validez interna)	109 profesionales sanitarios/as involucrados/as en tratamiento activo diferido de las siguientes especialidades: oncología clínica u oncología radiante; oncología médica, patología, enfermería especializada, urología, radiología y otras) e invitados a través de asociaciones de especialistas internacionales pertenecientes a Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Grecia, Italia, España, Suecia, Suiza, Países Bajos, Reino Unido y EE. UU. 50 pacientes invitados a través de asociaciones de pacientes de Reino Unido, Alemania, Países Bajos, Bélgica, Irlanda, Portugal, Suecia, Suiza, Eslovaquia y Chipre	Fase 1 (RS, N= 305 estudios) los hallazgos se resumieron en una lista de declaraciones y se organizaron en 4 dominios y subdominios referidos al DAT: elegibilidad del paciente, monitoreo y seguimiento, reclasificación y medidas de resultado. Se plasmaron en 129 afirmaciones para la encuesta Delphi, se logró consenso en 66 (51,2%); el resto de las mismas se debatieron y votaron en la reunión de consenso con 32 profesionales sanitarios y 3 pacientes, donde se logró el consenso en 27 declaraciones adicionales (42,9%). En total, 93 afirmaciones (72,1%) lograron consenso; el 71% de la encuesta Delphi y el 29% de la reunión del grupo de consenso, logrando el 65% del consenso en todos los dominios considerando ambas instancias. A pesar de que persistieron algunas incertidumbres con respecto a los umbrales clínicamente importantes para la extensión de la enfermedad en la biopsia en la enfermedad de bajo riesgo, y el papel de la mpMRI en la determinación del estadio de la enfermedad y la agresividad como criterio de inclusión y exclusión, se establecieron una serie de recomendaciones. Se requiere mayor investigación para: 1. Mejorar la determinación de la esperanza de vida e individualización para la elegibilidad para DAT, ya que actualmente se emplea una combinación de enfoques y estrategias que se aplican a un nivel general más que a un

			nivel individual. Se requieren estudios que exploren la creación de nomogramas o tablas actuariales que integren elementos esenciales que influyen en la esperanza de vida, como la edad, la etnia, la clase social, la ocupación, los antecedentes familiares, las comorbilidades específicas, el tabaquismo, etc. 2. Estudios que mejoren la determinación de los umbrales para la definición de pacientes de bajo riesgo, explorando mejor la extensión de la enfermedad en la biopsia, o el papel de la mpMRI en la determinación del estadio de la enfermedad y la agresividad como criterio para la inclusión o exclusión en los programas de DAT. Se requieren datos de estudios diseñados incorporando elementos de precisión diagnóstica y permitiendo la síntesis de evidencia con respecto a la efectividad clínica. 3. Estudios que aborden la compleja interacción entre múltiples factores que influyen en la toma de decisiones entre médicos y pacientes, dado que la misma debe ser individualizada en el DAT. Es especialmente relevante comprender mejor la ponderación relativa colocada en diferentes variables y sus compensaciones, lo que podría explorarse mediante estudios que utilicen experimentos de elección discreta. 4. Una vez que maduren los datos sobre las intervenciones de diagnóstico, los estudios futuros deberían integrarlos en nomogramas que predigan la probabilidad de reclasificación estudios comparativos prospectivos y ensayos clínicos.

				5. A partir de los datos recopilados en la práctica clínica, realizar ensayos clínicos o estudios comparativos prospectivos, con el propósito de obtener evidencia robusta sobre efectividad.
Olleik, 2018 [44]	Evaluar pruebas e intervenciones desarrolladas recientemente con alta evidencia de utilidad clínica que podrían adoptarse en la práctica clínica durante el manejo del CaP antes de la biopsia inicial y repetida, después de una biopsia positiva y después del tratamiento radical	RS sobre la utilidad clínica evaluada mediante la habilidad del test para afectar los resultados del paciente con PaC y las decisiones de tratamiento (cambio en la decisión de tratamiento, la estratificación del paciente o la disminución del tratamiento intervencionista)	Pacientes durante el manejo la biopsia inicial y repetida, tras una biopsia positiva y después del tratamiento radical relacionados con el CaP (N=25.535)	46 artículos incluidos. - 16 calidad excelente: 4 4Kscore® test, 2 PHI, 3 MRI, 2 Progenisa® PCA3, 4 Decipher, 1 ProMark - 26 buena calidad: 6 4Kscore® test, 5 PHI, 1 MRI, 4 Progenisa® PCA3, 1 ConfirmMDx, 5 Prolaris, 1 OncotypeDX, 2 Decipher, 1 NADiA ProVue - 4 calidad baja: 1 MRI, 1 Prolaris, 1 OncotypeDX, 1 Decipher. Temas que requieren investigación: 1. Estudiar la integración en la práctica clínica de pruebas e intervenciones de pronóstico ya validadas para proporcionar información y evidencia suficiente sobre sus beneficios y aplicabilidad. Los estudios deben evaluar la capacidad de los profesionales sanitarios para comprender los resultados y las puntuaciones de estas intervenciones, y de sus competencias técnicas para relacionarlas con los resultados y costos del paciente. 2. Progenisa® PCA3: A pesar que esta prueba es capaz de identificar a los hombres con un mayor riesgo de cáncer y que demostró una reducción en la repetición de biopsias (de hasta un 77% con un punto de corte de 35), es necesario estudiar y establecer un punto de corte apropiado para predecir la agresividad del CaP, ya que la evidencia arrojó que los estudios utilizaron

				diferentes puntos de corte y estudiar su utilización junto con otras herramientas de evaluación 3. Determinar el efecto de las pruebas con excelente y buena evidencia de utilidad clínica sobre los resultados clínicos a largo plazo. Esto requiere estudios longitudinales prolongados que puedan demostrar diferencias, debido a que el CaP localizado es típicamente una enfermedad caracterizada por una progresión lenta 4. Se justifican estudios de evaluación clínica y económica de los resultados del CaP a largo plazo para proporcionar orientación adicional sobre el uso de estas pruebas en la práctica clínica, que puedan ayudar a lograr un tratamiento personalizado del CaP que permitan agregar información significativa para una mejor evaluación del riesgo y pronóstico de la enfermedad
Nota: CaP: cáncer de próstata; DAT: tratamiento activo diferido, del inglés <i>deferred active treatment</i>				

V. Discusión

El presente informe de ETS pretende responder a una pregunta de investigación que aborda el análisis de las pruebas científicas disponibles sobre la efectividad y el coste-efectividad de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para ayudar a la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs.

V.1. Efectividad

La evaluación de la efectividad se basa en los datos derivados de 65 estudios (N= 34.287) que analizan la exactitud diagnóstica de los test en población con alto riesgo de CaP debido a niveles elevados de PSA, historia familiar, hallazgos DRE anormales o mpMRI alterada, que iba a ser sometida a biopsia inicial. La evidencia ha sido calificada de baja calidad debido al riesgo de sesgo de los estudios incluidos y la imprecisión de sus resultados.

Los estudios considerados presentan una gran heterogeneidad en cuanto a los test analizados. Una gran mayoría de los estudios, un total de 37, evalúan la exactitud diagnóstica del test en sangre PHI [129,130,146,153,160–162,166,171–174,131,175,177,179,184–188,191,195,132,197–201,203,204,133,134,136,140,141,145], si bien solo 17 de ellos pudieron incluirse en el meta-análisis. Los otros test en sangre evaluados son los siguientes: densidad del PHI [129,142,153,172,198], 4Kscore® test [143,149,157,158], Stockholm3 test [181,182] y Proclarix® test [65]. Entre los test diagnósticos aplicables en muestras de orina, el ProgenSA® PCA3 es el analizado por el mayor número de estudios incluidos, un total de 12 [135,139,192,202,144,156,164–168,178]. Los demás test en orina analizados son: SelectMDx [151,157,163,170,189], Mi-Prostate Score [148,150,152,155,192], TMPRSS2:ERG [152,155] y ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay [147]. No se encontraron estudios disponibles que cumplieran los criterios de selección preestablecidos sobre los test en sangre NADiA ProVue y Prostate Core Mitomic Test, ni sobre los test en orina Post-DRE Urine Test y ProstarixTM.

En general, los resultados indican que, aproximadamente el 77% de las biopsias realizadas en los hombres incluidos en esta RS no condujeron a un resultado de CaPcs. Además, el 20% de los hombres sometidos a biopsia recibieron un diagnóstico de CaP, pero de bajo grado, lo que los

sitúa en una situación de riesgo de sobrediagnóstico y complicaciones relacionadas con la biopsia, indicando la necesidad de una mejor estratificación del riesgo.

Los test evaluados en el presente informe producen resultados continuos por lo que su comportamiento depende de donde se ponga el punto de corte. La información sobre los puntos de corte utilizados no se facilitó en 25 de los estudios incluidos [130,134,162,168,171,172,175,181,187,191,192,195,135,197,199,201,203,204,143,148,149,152,153,156,160] y, entre los estudios que evalúan un mismo test, hay heterogeneidad en cuanto al punto de corte elegido. Dado que los puntos de corte óptimos de PCA3 y PHI para la identificación de CaPcs no están establecidos, hemos comparado las características de rendimiento diagnóstico en diferentes puntos de corte.

Los resultados obtenidos indican que cuatro de los test analizados, dos en orina y dos en sangre, muestran una capacidad para identificar a los pacientes con CaPcs igual o superior al 95%: Progensa® PCA3, con el punto de corte en 15; Mi-Prostate Score, utilizando un punto de corte superior a 10; PHI, con cualquier punto de corte entre 15 y 30; y 4Kscore® test (7,5%). Utilizando estos test y puntos de corte, la capacidad de prevenir biopsias innecesarias osciló entre el 14% y el 37% [133,140,177,179,184,185,188,197,141,144–146,155,157,161,165], por lo que podrían ser útiles como método no invasivo para orientar la realización de la primera biopsia de próstata y reducir el número de biopsias innecesarias.

La evidencia disponible consiste únicamente en estudios que evalúan la validez de los test, sin embargo, desarrollar nuevos test con evidencia de utilidad clínica no es suficiente para mejorar directamente las decisiones relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del CaP. Por lo tanto, se necesita más investigación para determinar el efecto del uso de estos test sobre los resultados del CaP a largo plazo (por ejemplo, supervivencia sin recurrencia, morbilidad y mortalidad después del tratamiento del CaP basado en sus resultados, supervivencia del cáncer, calidad de vida). Sin embargo, estos estudios tardarán años en tener el poder suficiente para demostrar diferencias, porque el CaP localizado es típicamente una enfermedad caracterizada por una progresión lenta.

De las nueve RS publicadas hasta la fecha que hemos podido identificar sobre test basados en biomarcadores para el manejo del CaP [44,175,249–255], únicamente dos se centraron en evaluar el uso de estos test con el objetivo de ayudar a distinguir la enfermedad indolente de la agresiva y mejorar, por consiguiente, la decisión de realizar una primera biopsia y tratamiento [249,254]. Ninguna de las dos revisiones analiza las

pruebas científicas disponibles de manera amplia para todos los test disponibles sino que lo hacen para test específicos. Russo et al. [249], en su meta-análisis de 2017, obtuvieron para el PHI y el 4Kscore® una sensibilidad para la detección de CaP de alto grado de 93% y 87%, respectivamente, mientras que la especificidad fue de 34% y 61%, respectivamente. Zappala et al., [254] por su parte evaluaron la precisión predictiva de 4Kscore® para discriminar entre pacientes con y sin CaP de alto grado basándose en estudios de validación clínica publicados, obteniendo una estimación combinada para la AUC de 0,80. Nuestros resultados son consistentes con estos resultados previos.

V.2. Coste-efectividad

Uno de los objetivos de este informe ha sido evaluar el coste-efectividad de los biomarcadores moleculares para la detección del CaP clínicamente significativo en pacientes con sospecha, en España. Este objetivo se ha abordado mediante un modelo matemático en el que se comparaban dos estrategias de detección, la estrategia habitual donde tras una DRE anormal o un PSA elevada se realiza biopsia prostática, y la estrategia que incluye biomarcador antes de biopsia, que solo se realizaría en caso de obtenerse un resultado positivo en la prueba con biomarcador. El análisis se ha abordado siguiendo los métodos propios de la modelización de evaluación económica de tecnologías sanitarias [80,81] y siguiendo las recomendaciones para España [78].

La evaluación encontró que, aunque la estrategia que incluye biomarcador aumenta los costes, estos se verían compensados por la mejora en términos de salud, en comparación con la estrategia habitual. Las ratios coste-efectividad incremental obtenidas son muy inferiores al umbral máximo de coste-efectividad de 25.000 €/AVAC (aquella disponibilidad máxima a pagar por un AVAC adicional expresada por la sociedad española) [85], y por lo tanto puede considerarse que la estrategia con biomarcador es coste-efectiva. Este resultado es consistente en el análisis a corto plazo y a largo plazo, desde la perspectiva del SNS (en la que solo se incluyen costes directos sanitarios) y desde la perspectiva social. La mayor de las ratios es 6.640 €/AVAC, en el corto plazo y desde la perspectiva del SNS, y la menor de las ratios es 5.353 €/AVAC, en el largo plazo y desde la perspectiva social. Sirvan estos dos valores para mostrar la consistencia de los resultados. También, en la mayoría de los análisis de sensibilidad ejecutados las ratios son muy inferiores a los 25.000 €/AVAC. En el corto plazo y desde la perspectiva social la estrategia con biomarcador sería incluso

dominante, es decir, más efectiva y menos costosa que la estrategia habitual, al evitar un número importante de biopsias innecesarias (414 por cada 1000 sujetos) y sus potenciales complicaciones al tratarse de una prueba invasiva. Estos resultados se obtuvieron utilizando los parámetros relativos al SelectMDx (coste por determinación, sensibilidad y especificidad), pues es el único biomarcador para el que se dispone de su coste unitario en España, facilitado por la industria fabricante. Para los otros biomarcadores solo se han podido hacer análisis tentativos con costes supuestos. Aunque la perspectiva social y el largo plazo son a priori los análisis deseados por los analistas, en este caso las limitaciones de ambos (véase apartado de limitaciones más adelante) nos hacen confiar más en los resultados de corto plazo y desde la perspectiva del SNS. Para esta perspectiva y este horizonte temporal se realiza un análisis probabilístico que muestra que la probabilidad de que la estrategia evaluada sea coste-efectiva está en torno al 80%.

Los resultados concuerdan en líneas generales con los observados en los 7 estudios de coste-efectividad identificados durante la revisión sistemática [177,196,205–209]. De acuerdo con la literatura existente identificada, la prueba del biomarcador antes de la biopsia se presenta, en general, como una alternativa dominante o coste-efectiva frente a la estrategia sin biomarcador en diferentes contextos y países. Govers et al. (2019) [208] desarrollaron una evaluación económica para el biomarcador SelectMDx en cuatro países europeos, incluyendo España. Tanto en su estudio como en el nuestro, se utilizó la perspectiva del financiador y los horizontes temporales podrían considerarse equivalentes, ya que, aunque los/las autores/as lo limitaron a 18 años, dada las características de la población y su esperanza de vida, este se correspondería con toda la vida del paciente, uno de los horizontes usados en este informe. Asimismo, las dos evaluaciones económicas diseñaron un modelo híbrido entre un árbol de decisión y un modelo de Markov. Sin embargo, mientras que en este informe se construyó un modelo de largo plazo a partir de estados de salud, en el que se aplicaron probabilidades de transición entre ellos, Govers et al. plantearon un análisis basado en tratamientos post-diagnóstico. Otra de las diferencias detectadas entre los dos estudios radica en los costes unitarios utilizados en los modelos, como, por ejemplo, los costes de las complicaciones de las biopsias. Este informe estimó unos costes muy superiores a los expuestos en el artículo de Govers et al., los cuales, a su vez, no son costes españoles pues, ante la no disponibilidad de ellos, los/as autores/as decidieron asumir costes alemanes para España. Las utilidades en salud también suponen una diferencia entre estas dos evaluaciones. Mientras que Govers et al.

hicieron uso de los mismos valores para los cuatro países europeos, este informe utilizó utilidades referidas a una muestra de hombres españoles, que fueron complementadas con valores procedentes de otros estudios. Por ejemplo, las utilidades referidas al proceso diagnóstico (realización del procedimiento de detección, biopsia y diagnóstico) se estimaron a partir de los valores ofrecidos en el mismo estudio consultado por Govers et al. Asimismo, aunque los autores del artículo asumen una utilidad inicial perfecta, con valor 1, en este informe se parte de la utilidad media de la muestra estudiada. En lo que respecta a los resultados, ambos estudios coinciden en la dominancia de la estrategia del biomarcador en el largo plazo. Cabe destacar que Govers et al. solo muestran los resultados relativos al largo plazo, por lo que no se pueden comparar los del corto plazo.

En lo que a información sobre progresión del CaP se refiere, Sathianathan et al. [209,220] ya ponían de manifiesto la escasez de datos para la modelización del CaP. Sanguera et al [256] en su revisión sobre el coste-efectividad del cribado de CaP concluyen que no hay consenso en el tipo de modelo o la forma de aproximación al problema del diseño, y llegan a definir la modelización del CaP como todo un reto [256]. La revisión de la literatura llevada a cabo en este informe ha confirmado la existencia de este hándicap. Algunos de los estudios incluidos [206–208] modelizaron el CaP en el largo plazo a través de la progresión entre tratamientos post-diagnóstico recibidos por los pacientes. Otra opción es exponer la historia natural de este tipo de cáncer y las probabilidades de transición entre estados de salud, los cuales han sido clasificados mediante distintos instrumentos, como la escala de Gleason y el sistema TNM de estadificación del cáncer [96,112,220]. Las probabilidades de transición entre estados, así como la probabilidad de muerte por CaP, aplicadas en este informe, proceden de estudios foráneos, entre ellos ensayo ProtecT [96]. Aunque los datos no correspondan con una muestra de pacientes en España, la escasa literatura publicada al respecto no ha permitido utilizar, en este informe, datos para esta población en concreto. No obstante, este estudio se basa en hombres británicos, cuya progresión del CaP podría ser similar a la correspondiente a hombres españoles; como no sucedería, por ejemplo, si se tratara de hombres africanos, cuyas cifras de diagnóstico y progresión sí diferirían respecto a los caucásicos [257,258].

Por su parte, tras una búsqueda de literatura sobre utilidades en salud relativas al CaP para la población española, se concluyó que no es posible utilizar ninguno de los valores encontrados en los estudios identificados [109–111]. Sin embargo, se ha tenido acceso a la base de

datos de un proyecto liderado por Escobar et al., [111], lo que ha permitido estimar las utilidades medias para algunos estados de salud establecidos en el modelo. Los valores necesarios para la modelización del procedimiento diagnóstico, en el corto plazo, se basaron en los propuestos por Heijnsdijk et al. [215], artículo utilizado en los estudios coste-efectividad incluidos en la RS de este informe. Asimismo, las utilidades de las complicaciones de la biopsia parten de supuestos utilizados en estudios anteriores, como el establecido en Hummel y Chilcott [112] para la sepsis. Aunque sería deseable que la extracción de valores de utilidad en salud se realizara de un único estudio y con una muestra española, la no existencia de una fuente que proporcione todos los datos necesarios imposibilita el cumplimiento de este criterio. No obstante, las utilidades obtenidas tienen coherencia y, por tanto, se han considerado válidas para ser utilizadas en el modelo. En cualquier caso, todos los parámetros fueron probados en el análisis de sensibilidad.

Por último, los resultados encontrados con nuestro modelo son coherentes con los encontrados por otros autores para otros países [177,196,205–209]. En todos ellos se resalta en general el hecho de que el biomarcador puede evitar biopsias a pacientes que actualmente se someten a esta prueba invasiva innecesariamente. La ventaja de los biomarcadores radica por tanto en su capacidad para contribuir a la detección del cáncer en el marco de un proceso diagnóstico y bajo determinadas circunstancias como son población escogida y alta especificidad de la prueba.

De forma complementaria se realizó un análisis de impacto presupuestario. Este estimó que la inclusión de los biomarcadores en la estrategia de detección del CaP supondría, para el SNS español, un aumento del coste de aproximadamente 15 millones de euros en el primer año de adopción, partiendo de un precio del biomarcador de 375 € y una población de 60.000 hombres. No obstante, podría conseguirse ahorros en costes de entre 1 y 2 millones de euros si el coste unitario del biomarcador estuviese en torno a 100 €. Estas estimaciones son aproximativas dado que se desconoce el número de personas susceptibles de recibir esta nueva tecnología en las condiciones definidas en este informe, esto es, personas con riesgo de CaP intermedio (DRE anormal o PSA entre 2 y 10 ng/ml) en España.

V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Los hallazgos de la revisión han encontrado fundamentalmente aspectos éticos y organizativos relativos al uso clínico de los biomarcadores. Los hallazgos de la revisión se han agrupado en cuatro temas: 1) desafíos éticos de los biomarcadores moleculares; 2) comunicación con los pacientes y herramientas de ayuda a la toma de decisiones; 3) sobrediagnóstico, falsos negativos y nuevos problemas derivados de los biomarcadores; y 4) problemas para la implementación clínica de los biomarcadores moleculares.

Se constata la necesidad de estudios o informes en los que se dé cuenta del impacto ambiental que esta tecnología pueda tener. Además, se evidencia la necesidad de realizar estudios cualitativos sobre biomarcadores para el diagnóstico de CaP, ya que no se encontraron estudios que analizaran la perspectiva de profesionales y pacientes en torno a esta tecnología.

La comunicación entre profesionales y pacientes es fundamental en el caso de los biomarcadores moleculares. Se hace patente la necesidad de fomentar la toma de decisiones compartida entre profesionales y pacientes, en función de la estimación individual del riesgo. Sin embargo, mientras que la literatura sobre toma de decisiones compartida para el cribado con PSA es amplia, aún es necesario llevar a cabo más estudios en esta área sobre biomarcadores moleculares. La evidencia encontrada [49,237,243,244] señala la importancia de desarrollar herramientas de apoyo a la toma de decisiones, que ayuden tanto a profesionales como a pacientes a comprender mejor la estimación del riesgo.

No se han detectado estudios que analicen los problemas que entrañarían los falsos negativos, problema relevante si se pretenden introducir los biomarcadores moleculares con la finalidad de evitar biopsias innecesarias. Ninguno de los estudios localizados aborda la cuestión del umbral de falsos negativos que sería aceptable, ni los problemas éticos asociados a ello. Sí se señalan en la literatura, sin embargo, nuevos problemas que pueden surgir como consecuencia de la implementación clínica de los biomarcadores, como es el caso de que se detecten pruebas de CaP positivas, sin que se pueda localizar el tumor [240].

Una gran parte de la literatura señala, como principales problemas para la implementación clínica, los problemas relativos a la validez de los estudios y a la falta de estudios en cohortes grandes [230,232,234,236].

Solo se encontró un estudio [247] en el que se evalúa la factibilidad de la implementación de un biomarcador (Stockholm3), en sustitución de PSA en atención primaria, con buenos resultados. Sería conveniente que se monitorizaran de manera similar los casos en los que se introduce un biomarcador nuevo en la práctica clínica, ya que ello permitiría generar el conocimiento científico necesario para aprender de estas experiencias de implementación.

V.4. Fortalezas y limitaciones

La fortaleza de las RS de la literatura realizadas para el presente informe de ETS sobre efectividad y coste-efectividad radica en el hecho de que se ha llevado a cabo conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica. Por otro lado, desde nuestro conocimiento, es la RS más extensa, efectuada hasta la actualidad, sobre el efecto de la incorporación de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP.

La principal limitación de estas RS, derivada de la metodología, es la posibilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, porque lo estén en una lengua distinta del inglés o castellano, o por haberse publicado en revistas no indexadas.

Para complementar las RS de la literatura, se ha realizado un análisis de coste-efectividad en España. Aunque se hayan seguido los métodos más robustos en su diseño y ejecución, incluyendo el ejercicio de validación, la evaluación económica cuenta con ciertas limitaciones. La primera de ellas, común a cualquier modelo económico, es la imposibilidad de representar toda la variabilidad de la práctica clínica y todos los cursos de acción posibles, ya que este es solo una simplificación de la realidad. En segundo lugar, y muy relacionado con el primer punto, tenemos la preocupación manifestada por los expertos clínicos consultados por la ausencia de estados o de relaciones entre estados, y el uso de algunos supuestos fuertes, incluso estructurales. Por ejemplo, en el modelo suponemos que el diagnóstico tardío si fallan las pruebas no llega más allá de dos años después; establecemos que un paciente no puede ser diagnosticado directamente con un estado de cáncer con metástasis o que solo se puede llegar a metástasis desde un

estadio T3 o T4; y tampoco modelizamos otras posibilidades que pueden darse en la vida, como el tener en determinado momento un nivel de PSA tal que el paciente requiera biopsia, o que más allá de los 75 años en sujetos sanos puedan darse niveles de PSA susceptibles de ser estudiados con biomarcadores. Ciertamente el modelo a largo plazo podría ser más detallado, tan complejo como los modelos existentes para la evaluación de los programas de cribado de CaP [256,259]. Sin embargo, el principio de eficiencia en la propia investigación justifica en este caso que esta parte del modelo sea tan sencilla como se presenta. Mayores esfuerzos por modelizar el largo plazo se harían en vano posiblemente debido a las lagunas de conocimiento actuales sobre el verdadero valor de los biomarcadores (no hay ECA ni estudios a largo plazo que relacionen medidas intermedias con medidas finales). Otras limitaciones están relacionadas con la escasez de datos nacionales, o al menos locales, sobre utilidades en salud, pérdidas de productividad y costes unitarios. Las limitaciones mencionadas son las que nos hacen tener mayor confianza en los resultados de corto plazo y desde la perspectiva del SNS, aunque debemos recordar que el coste-efectividad descansa sobre pruebas científicas sobre la efectividad clínica de baja calidad metodológica.

El análisis de impacto presupuestario tiene una limitación importante. Desconocemos el número de sujetos que en España se someten a biopsia prostática por tener DRE anormal o PSA entre 2 y 10 ng/ml. Estos pacientes son los que podrían ser susceptibles de ser estudiados con biomarcadores moleculares para la detección de CaP. No ha sido posible estimar este dato a partir del número de biopsias realizadas en España por lo que hemos recurrido a aproximar el número teniendo en cuenta la incidencia y otros parámetros. Este valor junto con otros es probado en el análisis de sensibilidad sobre el impacto presupuestario.

Asimismo, se ha realizado un análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales relacionados con la tecnología que proporciona información contextualmente relevante sobre la factibilidad y la aceptabilidad de la implementación de la tecnología. La principal limitación deriva de su metodología que se basa en una revisión narrativa. No existe ningún modelo metodológico para recoger en una RS estos aspectos. El modelo más cercano es el enfoque CERQual [122], pero dadas las limitaciones de tiempo y recursos no se ha podido adaptar por completo. Este enfoque permitiría una valoración más transparente y sistemática de la relevancia, adecuación, coherencia y calidad metodológica de los hallazgos.

VI. Conclusiones

A partir de la RS sobre efectividad y coste-efectividad, la evaluación económica y el análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones sobre el uso de los test diagnósticos basados en biomarcadores en muestras de sangre u orina para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs:

- La mejor evidencia disponible para la efectividad proviene de 65 estudios con un total de 34.287 pacientes incluidos que evalúan la exactitud diagnóstica de un amplio número de diferentes test en orina, entre los que se encuentran Progensa® PCA3, SelectMDx, Mi-Prostate Score, TMPRSS2:ERG y ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay; así como de los test en sangre PHI y densidad del PHI, 4Kscore® test, Stockholm3 test y Proclarix® test. Esta evidencia permite establecer las siguientes conclusiones para cada uno de estos test:

Progensa® PCA3

- Con un punto de corte de 15, la sensibilidad del test se encuentra entre 93%-99% y la especificidad se sitúa en 37%.
- Con un punto de corte de 20, la sensibilidad del test se encuentra entre 89%-99% y la especificidad se sitúa en 51%.
- Con un punto de corte de 35, la sensibilidad del test diagnóstico Progensa® PCA3 se encuentra entre 62%-71% y la especificidad entre 59%-66%.

SelectMDx

- La sensibilidad y especificidad del test para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs se encuentran entre 54,5%-100% y 35,3%-78,6%, respectivamente (calidad de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖).

Mi-Prostate Score

- La evidencia disponible sobre Mi-Prostate Score es escasa (1 estudio). Con un punto de corte de inferior o igual a 10, Mi-Prostate Score muestra una sensibilidad entre 96,6%-97,4% y una especificidad entre 28,6%-34,6%. Cuando el punto de corte superó 10, la sensibilidad oscila entre 95,5%-96,7%, mientras que la especificidad se mantiene entre 29%-33,3%.

TMPRSS2:ERG.

- No se identifican datos relacionados con la sensibilidad y la especificidad del TMPRSS2:ERG. El AUC de TMPRSS2:ERG varía de 0,64 a 0,75.

ExoDx Prostate IntelliScore

- La evidencia disponible sobre ExoDx Prostate IntelliScore es escasa (1 estudio). La sensibilidad y la especificidad del test diagnóstico ExoDx Prostate IntelliScore varía entre 91,89%-97,44% y 35,7%-37,25, respectivamente.

PHI:

- Con un punto de corte entre 15 y 20, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 99% y la especificidad 14%.
- Con un punto de corte entre 20 y 25, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 96% y la especificidad 24% (calidad de la evidencia: baja $\oplus\oplus\ominus\ominus$).
- Con un punto de corte entre 25 y 30, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 95% y la especificidad 33%.
- Con un punto de corte entre 30 y 35, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 87% y la especificidad 49%.
- Con un punto de corte entre 35 y 40, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 79% y la especificidad 56%.
- Con un punto de 55, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es 42% y la especificidad 87%.
- La sensibilidad especificidad de la densidad de PHI para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs se encuentran entre 71,6%- 97,9% y 29,1%-66,5%, respectivamente. Para la identificación de pacientes con CaPcs definido como una puntuación Gleason ≥ 7 , el rango para la sensibilidad es 90%-97% y la especificidad se sitúa entre 32%-39%.

4Kscore® Test

- Según la limitada evidencia disponible sobre 4Kscore® Test (1 estudio), la sensibilidad y la especificidad del varía entre 90,1%-95,5% y 32,1%-53,5%, respectivamente.

Stockholm3 test

- No se identifican datos relacionados con la sensibilidad y la especificidad del Stockholm3 test. El AUC del Stockholm3 test varía de 0,77 a 0,86.

Proclarix®

- De acuerdo con la escasa evidencia disponible sobre Proclarix® (1 estudio), la sensibilidad y la especificidad del test es 91% y 22%, respectivamente.

Análisis de subgrupos

- El análisis de subgrupos por origen étnico permite establecer que:
 - Con un punto de corte entre 15 y 20, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es ligeramente superior en pacientes de origen asiático (100%) que en aquellos pacientes de origen europeo (98%).
 - Con un punto de corte entre 20 y 25, tanto la sensibilidad como la especificidad es superior en pacientes de origen asiático (S= 99%; E= 30%) que en aquellos pacientes de origen europeo (S= 95%; E= 21%).
 - Con un punto de corte entre 25 y 30, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es superior en pacientes de origen asiático (S= 98%) que en aquellos pacientes de origen afroamericano (S= 94%) y europeo (S= 93%). La especificidad del PHI es superior en pacientes de origen asiático (E= 41%), seguidos por aquellos pacientes de origen europeo (E= 30%) y afroamericano (E= 15%).
 - Con un punto de corte entre 30 y 35, la sensibilidad del test diagnóstico PHI es superior en pacientes de origen asiático (S= 91%) y afroamericano (S= 91%) que en pacientes de origen europeo (S= 85%). La especificidad es superior en pacientes de origen asiático (E= 58%) seguidos por pacientes de origen europeo (E= 49%) y afroamericano (E= 26%).
 - Con un punto de corte entre 35 y 40, no se observan diferencias entre los pacientes de origen asiático y europeo.
- No se pudo realizar análisis de subgrupos por el tipo de definición de riesgo de CaP.
- No se encontraron estudios sobre los test en sangre NADiA ProsVue y Prostate Core Mitomic Test, así como sobre los test basados en orina Post-DRE Urine Test y Prostarix™ que cumplieran los criterios de selección preestablecidos.
- Los estudios de coste-efectividad publicados concluyen que los biomarcadores, SelectMDx principalmente, son coste-efectivos en la mayoría de las circunstancias. Una evaluación económica del biomarcador SelectMDx antes de biopsia, realizada en España y

financiada por la industria, concluye que es una estrategia dominante, es decir, más efectiva y menos costosa, en comparación con biopsia para todos los sujetos.

- La evaluación económica independiente realizada para este informe concluye que la estrategia de detección del CaP que incluye realizar la prueba de biomarcador antes de la biopsia prostática, y realizar biopsia solo cuando el biomarcador indica probabilidad de cáncer clínicamente significativo, puede ser una estrategia coste-efectiva, dependiendo de su coste por determinación y de su sensibilidad/especificidad (o punto de corte elegido para la interpretación de resultados). Los análisis realizados indican que el biomarcador SelectMDx es coste-efectivo desde la perspectiva del SNS y desde la perspectiva social para un coste por determinación de 375 € (coste facilitado por la empresa). Para los otros biomarcadores solo se ha podido realizar estimaciones tentativas ante la falta de información sobre sus costes unitarios en nuestro país.
- La adopción de la estrategia consistente en realizar la prueba de biomarcador antes de biopsia en el conjunto del SNS supondría un impacto presupuestario neto que puede ser positivo o negativo (ahorro) en función del coste unitario por determinación. Para una población de 60.000 hombres y un precio unitario del biomarcador de 375 € el impacto neto sería de aproximadamente 15 millones de euros. Para un coste por determinación de 100 € el ahorro podría ser de entre 1 y 2 millones.
- La evidencia disponible sobre los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales permite establecer que:
 - Es necesario llevar a cabo estudios que analicen la comprensión de los pacientes de los biomarcadores, sus expectativas, actitudes y valores, así como sus preocupaciones, para ayudar en la atención futura del paciente y la formulación de políticas.
 - La decisión de ofrecer exámenes de detección del CaP debe ser individualizada y se debe apoyar en fuentes de información de solvencia contrastada.
 - Las herramientas de apoyo a la toma de decisiones basadas en la predicción de riesgos pueden ayudar a profesionales y pacientes a comprender mejor el significado clínico de los biomarcadores, por lo que es preciso desarrollarlas, validarlas y compararlas.

- En cuanto a la equidad, los hombres de edad avanzada no deben ser excluidos automáticamente del estudio con biomarcadores moleculares para CaP simplemente por su edad.
- Los principales problemas para la implementación clínica de los biomarcadores son; a) el diseño de los estudios no se ajusta al contexto clínico específico; b) las investigaciones no se realizan en la población apropiada; c) los estudios tienen poca potencia; d) falta la comparación con las metodologías de rutina aplicadas actualmente; y e) no siempre está presente el análisis de coste-efectividad. Se objetiva una necesidad de homogeneizar los criterios para la validación de ensayos, hacer estudios con cohortes grandes multicéntricos y hacer más estudios de paneles de combinación de biomarcadores.
- La insatisfacción de los/as profesionales con el uso de PSA y la incertidumbre con respecto a la interpretación de los resultados pueden ser factores motivadores para una implementación factible y rápida de biomarcadores. Una mejor prueba de diagnóstico con pautas claras es un poderoso incentivo para el cambio.

VII. Recomendaciones

El marco EtD sólo se ha realizado para los test basados en biomarcadores SelectMDx y PHI, marcadores para los que se encontró evidencia científica para realizar síntesis mediante meta-análisis, el estudio de coste-efectividad y el análisis económico. En el Anexo 14 se pueden consultar los juicios realizados en el proceso de formulación de las recomendaciones.

Debido a la incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad en el momento de la elaboración de este informe, con la evidencia disponible sobre coste-efectividad y la consideración de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, no es posible hacer una recomendación a favor de la inclusión en la cartera de servicios comunes del SNS del test en orina SelectMDx para la identificación del CaPcs con el objetivo de orientar la toma de decisión sobre la realización de una primera biopsia de próstata. Únicamente se debe considerar su uso en el contexto estricto de investigación (Recomendación: CONDICIONAL).

Debido a la incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad en el momento de la elaboración de este informe, con la evidencia disponible sobre coste-efectividad y la consideración de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, no es posible hacer una recomendación a favor de la inclusión en la cartera de servicios comunes del SNS del test en sangre PHI para la identificación del CaPcs con el objetivo de orientar la toma de decisión sobre la realización de una primera biopsia de próstata. Únicamente se debe considerar su uso en el contexto estricto de investigación (Recomendación: CONDICIONAL).

La escasa evidencia disponible no permite emitir recomendaciones sobre los test en orina ProgenSA® PCA3, Mi-Prostate Score, TMPRSS2:ERG y ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay y los test en sangre 4Kscore® test, Stockholm3 test y Proclarix® test.

VII.1. Recomendaciones para futuras investigaciones

En base a las áreas de incertidumbre identificadas a lo largo del proceso de realización del presente informe, el grupo elaborador realiza las siguientes recomendaciones para futuras investigaciones en esta línea:

- Es necesaria la evaluación de la factibilidad de la implementación de las pruebas en sangre o en orina basadas en la determinación de biomarcadores con el objetivo de ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaPcs a través de estudios aleatorizados con medidas de salud a medio y largo plazo (mortalidad por CaP, tasas de metástasis, biopsias prostáticas evitadas, resonancias magnéticas prostáticas evitadas, cambios en la decisión de tratamiento o disminución del tratamiento intervencionista, así como medidas y experiencias autoinformadas por los/las pacientes).
- Es necesaria la evaluación de la implementación de cada biomarcador en la práctica clínica, considerando aspectos éticos, tales como el proceso de comunicación sobre beneficios y riesgos de la tecnología y toma de decisiones compartida entre paciente y profesional sanitario.
- Es necesaria la evaluación de las medidas de resultado estudiadas en poblaciones diversas desde el punto de vista clínico y socio-demográfico para mejorar la estratificación del riesgo.
- Es necesaria la identificación de parámetros para predecir la agresividad del CaP.

Contribución de los/las autores/as y revisores/as externos/as

- *Tasmania del Pino Sedeño.* ✉ Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección, selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos, diseño y realización del meta-análisis, y redacción del presente informe.
- *Mª del Mar Trujillo Martín.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, supervisión del estudio, selección de estudios y revisión del primer borrador del informe.
- *Lidia García Pérez.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis del coste-efectividad, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Janet Delgado Rodríguez.* Hospital Universitario de Canarias – Evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Diego Infante Ventura.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Redacción parcial del método, selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Aránzazu Hernández Yumar.* Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis del coste-

efectividad, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.

- *Analía Abt Sacks*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Evaluación y redacción de necesidades de investigación futura y revisión del primer borrador del informe.
- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda, consulta en bases de datos y revisión del primer borrador del informe.
- *Aythami de Armas Castellano*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Daniel Estaña*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Yadira González Hernández*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC)– Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Beatriz León Salas*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC)– Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y revisión del primer borrador del informe.
- *Natacha Ayala Díaz*. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Redacción parcial de la introducción y selección de estudios.
- *Omar Cipriano*. Universidad de Bolonia - Colaboración en la revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis del coste-efectividad.
- *Ana M^a de Pascual Medina*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Colaboración en la evaluación de los aspectos

éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales y revisión del primer borrador del informe.

- *Antonio Rueda Domínguez*. Servicio de Oncología Médica del Hospital Regional Universitario de Málaga. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Jesús M Fernández Gómez*. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Universidad de Oviedo - Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Pedro de Pablos Rodríguez*. Servicio de Urología. Hospital Universitario de Bellvitge - Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Bernardino Clavo Varas*. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín - Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Idaira Jael Expósito Afonso*. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria - Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Angel Nazco Dero*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria - Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación y revisión del estudio.

 tasmania.delpino@sescs.es

Expertos/as colaboradores/as

- *Sara González Alonso*. Oficina Evaluación Tecnologías Sanitarias. Dirección de Atención y Evaluación Sanitaria. Servicio de Salud del

Principado de Asturias (SESPA) - Revisión del protocolo y revisión del primer borrador del informe.

- *Joaquín Mateo*. Instituto de Oncología del Vall de Hebrón. Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona - Revisión del protocolo y revisión del primer borrador del informe.
- David Olmos Hidalgo. Unidad de Investigación en Cáncer de Próstata del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Unidad Cáncer de Próstata del Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC) del HM Universitario Sanchinarro - Revisión del protocolo y revisión del primer borrador del informe.
- *Álvaro Cabrera Argany*. Área del Laboratorio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria - Revisión del protocolo del informe.
- *Ana Plata Bello*. Servicio de Urología. Hospital Universitario de Canarias. Asociación Europea de Urología (AEU) - Revisión del protocolo del informe.
- *Javier Puente Vázquez*. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) - Revisión del protocolo del informe.
- *Clara Pérez Barrios*. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}) - Revisión del protocolo del informe.
- *Mariluz Amador*. Asociación Española contra el Cáncer (AECC) - Revisión del protocolo y revisión del primer borrador del informe.

Revisores/as externos/as

- *Marta María Riaño Ruiz*. Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno Infantil. Servicio Canario de la Salud. Las Palmas de Gran Canaria.

- *Misericòrdia Carles Lavila*. Departamento de Economía. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales de la Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.

Declaración de intereses

Los autores y los revisores externos del presente informe completaron un formulario de declaración de intereses en los últimos tres años.

Todos ellos declararon no tener intereses en relación con las intervenciones evaluadas y los comparadores considerados.

Referencias

1. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J. Urol.* 1972;107(6):1008–16.
2. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011;40(3):565–75.
3. Juan Gardiner Monzó I, Herranz Amo F, Cabello Benavente R, Bun M, Gómez Muñoz J, González Enguita C. Controversias en la anatomía quirúrgica prostática. Revisión de la literatura. *Actas Urológicas Españolas.* 2009;33(3):228–34.
4. Jia J, Sun Y, Ren J, Li M, Wang J, Li H. Biomarkers for detecting prostate cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16517.
5. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol.* 2016;70(1).
6. Médica SE de O. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres [Internet]. 2020. 35 p. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=31304#!tabs-mapa>
7. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int. J. Cancer.* 2015;137(7):1749–57.
8. Chu TM, Murphy GP, Kawinski E, Mirand EA. Lncap model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res.* 1983;43(4):1809–18.
9. Nakai Y, Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int. J. Urol.* 2013;20(2).
10. Nakai Y, Nelson WG, De Marzo AM. The dietary charred meat carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine acts as both a tumor initiator and promoter in the rat ventral prostate. *Cancer Res.* 2007;67(3).
11. Schulman C, Zlotta A, Denis L, Schröder F, Sakr W. Prevention of prostate cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2000;Suppl.(205):50–61.
12. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16–27.
13. Asociación Española Contra el Cáncer. Todos sobre el cáncer de próstata. Evolución y pronóstico [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata/pronostico>

14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424.
15. Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol. Esp.* 2006;30(6):574–82.
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015;136(5):359–86.
17. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2018. Madrid: 2019. 1–8 p.
18. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;2013(1).
19. de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schröder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: Power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int. J. Cancer.* 2002;98(2).
20. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959).
21. 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(1):61–71.
22. Van Gils MPMQ, Hessels D, Van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SLJ, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin. Cancer Res.* 2007;13(3):939–43.
23. Groskopf J, Aubin SMJ, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: Development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin. Chem.* 2006;52(6):1089–95.
24. Van Gils MPMQ, Cornel EB, Hessels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PFA, et al. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *Prostate.* 2007;67(8).
25. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-

2005. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101(19):1325–9.
26. Sanyal C, Aprikian AG, Cury FL, Chevalier S, Dragomir A. Management of localized and advanced prostate cancer in Canada: A lifetime cost and quality-adjusted life-year analysis. *Cancer*. 2016;122(7).
27. Izawa JI, Klotz L, Robert Siemens D, Kassouf W, So A, Jordan J, et al. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *J. Can. Urol. Assoc.* 2011;5(4):235–40.
28. Thompson JE, Hayen A, Landau A, Haynes AM, Kalapara A, Ischia J, et al. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int.* 2015;115(6):884–91.
29. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and Clinical Findings to Predict Tumor Extent of Nonpalpable (Stage T1 c) Prostate Cancer. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1994;271(5):368–74.
30. Iczkowski KA, Van Leenders GJLH, Van Der Kwast TH. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2021;45(7):1005–7.
31. Drost FJH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. Urol.* 2020;77(1):78–94.
32. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 2021;79(2):243–62.
33. UICC. TNM Classification of Malignant Tumours 2017. *Oncoline*. 2017;
34. Brierley J, Gospodarowicz MD, Wittekind CT. TNM Classification of Malignant Tumors International Union Against Cancer. 8th. Oxford, England: Wiley; 2017. Oesophagus including oesophagogastric junction. Wiley. 2017;
35. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur. Urol.* 2016;69(3):428–35.
36. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005

modified system. *Mod. Pathol.* 2018;31(S1):47–63.

37. D'Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1998;280(11):969–74.
38. D'Amico A V., Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(23):4567–73.
39. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010 Feb;8(2):162–200.
40. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2008;53(1):68–80.
41. Strimbu & Tavel 2010. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. *Environ. Heal.* 2001;5(6).
42. Patel JN. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives. *Pharmacogenomics. Pers. Med.* 2016;9:65–77.
43. Endzeli š E, Melne V, Kalni a Z, Lietuvietis V, Rieksti a U, Llorente A, et al. Diagnostic, prognostic and predictive value of cell-free miRNAs in prostate cancer: A systematic review. *Mol. Cancer.* 2016;15(1):1–13.
44. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, Hu J, Vanhuysse M, Cury F, et al. Evaluation of new tests and interventions for prostate cancer management: A systematic review. *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2018;16(11):1340–51.
45. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur. Urol.* 2014;66(3):550–60.
46. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: A prospective study of 1,962 cases. *J. Urol.* 2012;188(5):1726–31.
47. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, Decaussi-Petrucci M, Paparel P, Perrin P, et al. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. *Prog. en Urol. J. l'Association Fr. d'urologie la Soc. Fr. d'urologie.* 2015

Dec;25(16):1160–8, e1-8.

48. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Prostate Cancer Early Detection. 2019. 1–54 p.
49. Tutrone R, Donovan MJ, Torkler P, Tadigotla V, McLain T, Noerholm M, et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2–10 ng/mL. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(4):607–14.
50. McKiernan J, Noerholm M, Tadigotla V, Kumar S, Torkler P, Sant G, et al. A urine-based Exosomal gene expression test stratifies risk of high-grade prostate Cancer in men with prior negative prostate biopsy undergoing repeat biopsy. *BMC Urol.* 2020;20(1):1–6.
51. Wilson S, Greer B, Hooper J, Zijlstra A, Walker B, Quigley J, et al. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem. J.* 2005;388(3):967–72.
52. Murakami K, Mavrothalassitis G, Bhat NK, Fisher RJ, Papas TS. Human ERG-2 protein is a phosphorylated DNA-binding protein-- a distinct member of the ets family. *Oncogene.* 1993 Jun;8(6):1559–66.
53. Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, Furasato B, Sun C, Chen Y, et al. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. *Oncogene.* 2005;24(23):3847–52.
54. Fernández-Serra A, Rubio-Briones J, García-Casado Z, Solsona E, López-Guerrero JA. Prostate cancer: The revolution of the fusion genes. *Actas Urol. Esp.* 2011;35(7):420–8.
55. McDunn JE, Li Z, Adam K-P, Neri BP, Wolfert RL, Milburn M V, et al. Metabolomic signatures of aggressive prostate cancer. *Prostate.* 2013 Oct;73(14):1547–60.
56. U.S. Food & Drugs. ACCESS HYBRITECH P2PSA ON THE ACCESS IMMUNOASSAY SYSTEMS. 2021.
57. Loeb S, Sokoll LJ, Broyles DL, Bangma CH, Van Schaik RHN, Klee GG, et al. Prospective multicenter evaluation of the Beckman coulter prostate health index using WHO calibration. *J. Urol.* 2013;189(5).
58. Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Freschi M, Mistretta F, et al. Relationship of chronic histologic prostatic inflammation in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4-10 ng/mL and normal digital rectal examination. *Urology.* 2014;83(3):606–12.

59. Lazzeri M, Haese A, Abrate A, De La Taille A, Redorta JP, McNicholas T, et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: Results from a multicentre European study, the PROMetheuS. *BJU Int.* 2013;112(3):313–21.
60. Carlsson S, Maschino A, Schröder F, Bangma C, Steyerberg EW, van der Kwast T, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam. *Eur. Urol.* 2013 Nov;64(5):693–9.
61. Stattin P, Vickers AJ, Sjöberg DD, Johansson R, Granfors T, Johansson M, 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(2).
62. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med.* 2008;6.
63. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, Rao C, McConnell J, Terstappen LWMM, et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998;95(8):4589–94.
64. De Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(19):6302–9.
65. Steuber T, Heidegger I, Kafka M, Roeder MA, Chun F, Preisser F, et al. PROPOSE: A Real-life Prospective Study of Proclarix, a Novel Blood-based Test to Support Challenging Biopsy Decision-making in Prostate Cancer. *Eur. Urol. Oncol.* 2021;3–9.
66. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016 [Accedido 8-02-2018]. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
67. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G UPR, Triñanes Pego Y MLT y LGM. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias | Librería Institucional de la Xunta de Galicia [Internet]. [Accedido 23-06-2021]. Disponible en: <https://libreria.xunta.gal/es/guia-para-la-elaboracion-y->

adaptacion-de-informes-rapidos-de-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias

68. Higgins JPT GS (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 . 2011.
69. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7).
70. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Br. Med. J. 2019;366:1–8.
71. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Ann. Intern. Med. 2011;155(8):529–36.
72. Leeflang MM, J.J D, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. Ann. Intern. Med. 2008;149:889–897.
73. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Br. Med. J. 2003;327(7414):557–60.
74. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. J. Clin. Epidemiol. 2005;58(9).
75. Dwamena B. MIDAS: Stata module for meta-analytical integration of diagnostic test accuracy studies. Stat. Softw. Components. 2007;
76. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón J. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). 2017.
77. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. Health Technol. Assess. (Rockv). 2004;8(36).
78. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac. Sanit. 2010;24(2):154–70.
79. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. Evid. Policy A J. Res. Debate Pract. 2010 Jan 1;6(1):51–9.

80. Drummond MF, O'Brien BJ, Torrance GW, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
81. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick E a L, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel a D. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force 6. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012;15(6):835–42.
82. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2013 Apr;29(2):117–22.
83. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bergh RCN van den, Bolla M, Casteren NJ van, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG. Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. 2021. 212 p.Disponible en:
http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2005/Pocket/Prostate_Cancer.pdf
84. No Title [Internet]. Disponible en:
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas-de-deteccion-para-el-cancer-de-prostata.html>
85. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746–61.
86. Bonfill X, Martínez-Zapata MJ, Vernooij RW, Sánchez MJ, Suárez-Varela MM, de la Cruz J, et al. Clinical intervals and diagnostic characteristics in a cohort of prostate cancer patients in Spain: a multicentre observational study. *BMC Urol.* 2015 Dec 2;15(1):60.
87. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2019;17(1):1–11.
88. Pinkhasov GI, Lin Y-K, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int.* 2012 Aug;110(3):369–74.
89. Instituto Nacional de la Seguridad Social. Manual de tiempos óptimos de incapacidad temporal [Internet]. Cuarta. Madrid: 2017. 758 p.Disponible en: https://www.seg-social.es/wps/wcm/connect/wss/d24cc76a-e1f4-49b6-b36f-fb8fc00a32a7/Manual+Tiempos+Óptimos+IT_Castellano_v4.0_+

90. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng M V., Raman JD, Spears V, et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J. Urol.* 2017;198(2):329–34.
91. Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, Kallidonis P, Nagele U, Tokas T. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy—A Systematic Review. *Eur. Urol. Oncol.* 2021;
92. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur. Urol.* 2017 Mar;71(3):353–65.
93. Couñago F, Sancho G, Gómez-Iturriga A, Henríquez I. Multiparametric MRI for prostate cancer: a national survey of patterns of practice among radiation oncologists in Spain. *Clin. Transl. Oncol.* 2018;20(11):1484–91.
94. Li W, Denton BT, Nieboer D, Carroll PR, Roobol MJ, Morgan TM. Comparison of biopsy under-sampling and annual progression using hidden markov models to learn from prostate cancer active surveillance studies. *Cancer Med.* 2020;9(24):9611–9.
95. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin. Transl. Oncol.* 2017;19(7):799–825.
96. Bryant RJ, Oxley J, Young GJ, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int.* 2020;125(4):506–14.
97. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur. Urol.* 2020;77(3):320–30.
98. Donovan JL, Young GJ, Walsh EI, Metcalfe C, Lane JA, Martin RM, et al. A prospective cohort and extended comprehensive-cohort design provided insights about the generalizability of a pragmatic trial: the ProtecT prostate cancer trial. 2018. 35–46 p.
99. Noble SM, Garfield K, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Walsh EI, et al. The ProtecT randomised trial cost-effectiveness analysis comparing active monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *Br. J. Cancer.* 2020;123(7):1063–70.
100. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding

- P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016 Oct 13;375(15):1415–24.
101. Ciezki JP, Weller M, Reddy CA, Kittel J, Singh H, Tendulkar R, et al. A Comparison Between Low-Dose-Rate Brachytherapy With or Without Androgen Deprivation, External Beam Radiation Therapy With or Without Androgen Deprivation, and Radical Prostatectomy With or Without Adjuvant or Salvage Radiation Therapy for High-Risk Pros. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;97(5):962–75.
 102. Cheng X, Wang Z-H, Peng M, Huang Z-C, Yi L, Li Y-J, et al. The role of radical prostatectomy and definitive external beam radiotherapy in combined treatment for high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Androl.* 2020;22(4):383.
 103. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta trimestral de coste laboral [Internet]. 2020 [Accedido 10-04-2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/>
 104. Ibarrondo O, Lizeaga G, Martínez-Llorente JM, Larrañaga I, Soto-Gordoa M, Álvarez-López I. Health care costs of breast, prostate, colorectal and lung cancer care by clinical stage and cost component. *Gac. Sanit.* 2021 Feb;
 105. Asociación Española contra el Cáncer (AECC). El impacto económico y social del cáncer en España. *Asoc. Española contra el Cáncer.* 2020;25.
 106. Hanly P, Maguire R, Drummond F, Sharp L. Variation in the methodological approach to productivity cost valuation: the case of prostate cancer. *Eur. J. Heal. Econ.* 2019;20(9):1399–408.
 107. Plym A, Clements M, Voss M, Holmberg L, Stattin P, Lambe M. Duration of sick leave after active surveillance, surgery or radiotherapy for localised prostate cancer: A nationwide cohort study. *Br. Med. J.* 2020;10(3).
 108. López-Guillén García A, Vicente Pardo JM. El mapa de la incapacidad en España una necesidad urgente. *Med Segur Trab.* 2015;61(240):378–92.
 109. Body J-J, von Moos R, Rider A, Hallworth P, Bhowmik D, Gatta F, et al. A real-world study assessing the use of bone-targeted agents and their impact on bone metastases in patients with prostate cancer treated in clinical practice in Europe. *J. bone Oncol.* 2019 Feb;14:100212.
 110. Ávila M, Becerra V, Guedea F, Suárez JF, Fernandez P, Macías V, et al. Estimating preferences for treatments in patients with localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*

2015;91(2):277–87.

111. Escobar A, Trujillo-Martín M del M, Rueda A, Pérez-Ruiz E, Avis NE, Bilbao A. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Spanish version of the Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS) questionnaire: application in a sample of short-term survivors. *Health Qual. Life Outcomes*. 2015 Nov 16;13:182.
112. Hummel S, Chilcott J. Option appraisal : screening for prostate cancer. Model update. Report to the UK National Screening Committee March 2013. 2013;(March):1–65.
113. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening. *N. Engl. J. Med*. 2012 Aug 16;367(7):595–605.
114. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med. Decis. Making*. 32(5):733–43.
115. Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics*. 2019 Nov 8;37(11):1391–408.
116. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer J. Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
117. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 17(1):5–14.
118. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienzo Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guideline for the Elaboration and Adaptation of Rapid Health Technology Assessment Reports Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. 2016.
119. Polisena J, De Angelis G, Kaunelis D, Gutierrez-Ibarluzea I. Environmental impact assessment of a health technology: A scoping review [Internet]. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2018;34(3):317–26.
120. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res. Integr. Peer Rev*. 2019 Dec 26;4(1):1–7.
121. Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)

version 2018 for information professionals and researchers. *Educ. Inf.* 2018;34(4):285–91.

122. Lewin S, Booth A, Glenton C, Munthe-Kaas H, Rashidian A, Wainwright M, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implement. Sci.* 2018;13(1).
123. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1–8.
124. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When Is Measuring Sensitivity and Specificity Sufficient To Evaluate a. *Ann. Intern. Med.* 2006;144:850–5.
125. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *Br. Med. J.* 2001;323:157–62.
126. Parekh D, Punnen S, Sjoberg D, Asroff S, Bailen J, Cochran J, 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(3):464–70.
127. Bollito E, De Luca S, Cicilano M, Passera R, Grande S, Maccagnano C, et al. Prostate cancer gene 3 urine assay cutoff in diagnosis of prostate cancer: A validation study on an Italian patient population undergoing first and repeat biopsy. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 2012;34(2).
128. Hennenlotter J, Neumann T, Alperowitz S, Wagner V, Hohneder A, Bedke J, et al. Age-adapted prostate cancer gene 3 score interpretation - Suggestions for clinical use. *Clin. Lab.* 2020;66(3).
129. Schulze A, Christoph F, Sachs M, Schroeder J, Stephan C, Schostak M, et al. Use of the Prostate Health Index and Density in 3 Outpatient Centers to Avoid Unnecessary Prostate Biopsies. *Urol. Int.* 2020;104(3–4):181–6.
130. Bertok T, Jane E, Bertokova A, Lorencova L, Zvara P, Smolkova B, et al. Validating fpsa glycoprofile as a prostate cancer biomarker to avoid unnecessary biopsies and re-biopsies. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):1–10.
131. Chiu PKF, Teoh JYC, Lee WM, Yee CH, Chan ESY, Hou SM, et al. Extended use of prostate health index and percentage of [-2]pro-prostate-specific antigen in Chinese men with prostate specific antigen 10–20 ng/mL and normal digital rectal examination. *Investig. Clin. Urol.* 2016;57(5):336–42.
132. Chiu PKF, Roobol MJ, Teoh JY, Lee WM, Yip SY, Hou SM, et al. Prostate health index (PHI) and prostate-specific antigen (PSA)

predictive models for prostate cancer in the Chinese population and the role of digital rectal examination-estimated prostate volume. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48(10):1631–7.

133. Na R, Ye D, Qi J, Liu F, Helfand BT, Brendler CB, et al. Prostate health index significantly reduced unnecessary prostate biopsies in patients with PSA 2-10 ng/mL and PSA >10 ng/mL: Results from a Multicenter Study in China. *Prostate.* 2017;77(11):1221–9.
134. Na R, Ye D, Liu F, Chen H, Qi J, Wu Y, et al. Performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and the prostate health index (PHI) in a Chinese hospital-based biopsy population. *Prostate.* 2014;74(15):1569–75.
135. Wang FB, Chen R, Ren SC, Shi XL, Zhu YS, Zhang W, et al. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy. *Asian J. Androl.* 2017;19(2):238–43.
136. Yu GP, Na R, Ye DW, Qi J, Liu F, Chen HT, et al. Performance of the Prostate Health Index in predicting prostate biopsy outcomes among men with a negative digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *Asian J. Androl.* 2016;18(4):633–8.
137. Wu ZY, Yang C, Luo J, Deng SL, Wu B, Chen M. Establishment of reference intervals for serum [-2]proPSA (P2PSA), %P2PSA and prostate health index in healthy men. *Onco. Targets. Ther.* 2019;12:6453–60.
138. Babajide R, Carbutaru S, Nettey OS, Watson KS, Holloway-Beth A, McDowell T, et al. Performance of Prostate Health Index in Biopsy Naïve Black Men. *J. Urol.* 2021 Mar;205(3):718–24.
139. Cao L, Lee CH, Ning J, Handy BC, Wagar EA, Meng QH. Combination of prostate cancer antigen 3 and prostate-specific antigen improves diagnostic accuracy in men at risk of prostate cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018;142(9):1106–12.
140. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma C, et al. A Multi-Center Study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in Combination with PSA and Free PSA for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range William. *J. Urol.* 2011;23(1):1–7.
141. De La Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy Naïve men. *J. Urol.* 2015;194(1):65–72.
142. 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(4):619–26.
143. Falagario UG, Lantz A, Jambor I, Martini A, Ratnani P, Wagaskar V, et al. Using biomarkers in patients with positive multiparametric magnetic resonance imaging: 4Kscore predicts the presence of cancer outside the index lesion. *Int. J. Urol.* 2021;28(1):47–52.
 144. Hansen J, Auprich M, Ahyai SA, De La Taille A, Van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: Development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur. Urol.* 2013;63(2):201–9.
 145. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J. Urol.* 2015;193(4):1163–9.
 146. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, Wei JT, Sanda M, Klee G, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(1):61–8.
 147. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol.* 2016;2(7):882–9.
 148. O'Malley PG, Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu G, Thompson IM, Sanda M, et al. Racial Variation in the Utility of Urinary Biomarkers PCA3 and T2ERG in a Large Multicenter Study. *J. Urol.* 2017;198(1):42–9.
 149. Punnen S, Freedland SJ, Polascik TJ, Loeb S, Risk MC, Savage S, et al. A Multi-Institutional Prospective Trial Confirms Noninvasive Blood Test Maintains Predictive Value in African American Men. *J. Urol.* 2018;199(6):1459–63.
 150. Sanda MG, Feng Z, Howard DH, Tomlins SA, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Association between combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA urinary testing and detection of aggressive prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1085–93.
 151. Shore N, Hafron J, Langford T, Stein M, Dehart J, Brawer M, et al. Urinary molecular biomarker test impacts prostate biopsy decision making in clinical practice. *Urol. Pract.* 2019;6(4):256–60.
 152. 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(1):45–53.
 153. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(6):793–8.

154. Tosoian JJ, Patel HD, Mamawala M, Landis P, Wolf S, Elliott J, et al. Longitudinal assessment of urinary PCA3 for predicting prostate cancer grade reclassification in favorable-risk men during active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):339–42.
155. Tosoian JJ, Trock BJ, Morgan TM, Salami SS, Tomlins SA, Spratt DE, et al. Use of the MyProstateScore Test to Rule Out Clinically Significant Cancer: Validation of a Straightforward Clinical Testing Approach. *J. Urol.* 2021;205(3):732–9.
156. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L, et al. Can urinary PCA3 Supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J. Clin. Oncol.* 2014;32(36):4066–72.
157. Wysock JS, Becher E, Persily J, Loeb S, Lepor H. Concordance and Performance of 4Kscore and SelectMDx for Informing Decision to Perform Prostate Biopsy and Detection of Prostate Cancer. *Urology.* 2020;141:119–24.
158. Zappala SM, Dong Y, Linder V, Reeve M, Sjoberg DD, Mathur V, et al. The 4Kscore blood test accurately identifies men with aggressive prostate cancer prior to prostate biopsy with or without DRE information. *Int. J. Clin. Pract.* 2017;71(6):1–8.
159. Filella X, Foj L, Alcover J, Augé JM, Molina R, Jiménez W. The influence of prostate volume in prostate health index performance in patients with total PSA lower than 10µg/L. *Clin. Chim. Acta.* 2014;436(January 2011):303–7.
160. Foj L, Filella X. Development and internal validation of a novel PHI-nomogram to identify aggressive prostate cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2020;501(October 2019):174–8.
161. Morote J, Celma A, Planas J, Placer J, Ferrer R, de Torres I, et al. Eficacia del índice de salud prostática para identificar cánceres de próstata agresivos. Una validación institucional. *Actas Urol. Esp.* 2016;40(6):378–85.
162. Sanchís-Bonet A, Barrionuevo-González M, Bajo-Chueca AM, Pulido-Fonseca L, Ortega-Polledo LE, Tamayo-Ruiz JC, et al. Validation of the prostate health index in a predictive model of prostate cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.* 2018;42(1):25–32.
163. Roumiguié M, Ploussard G, Nogueira L, Bruguère E, Meyrignac O, Lesourd M, et al. Independent evaluation of the respective predictive values for high-grade prostate cancer of clinical information and RNA biomarkers after upfront MRI and image-guided biopsies. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):1–12.
164. Ruffion A, Devonec M, Champetier D, Decaussin-Petrucci M, Rodriguez-Lafrasse C, Paparel P, et al. PCA3 and PCA3-based

- nomograms improve diagnostic accuracy in patients undergoing first prostate biopsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(9):17767–80.
165. Ruffion A, Perrin P, Devonec M, Champetier D, Decaussin M, Paparel P, et al. Additional value of PCA3 density to predict initial prostate biopsy outcome. *World J. Urol.* 2014;32(4):917–23.
 166. Seisen T, Rouprêt M, Brault D, Léon P, Cancel-Tassin G, Compérat E, et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate.* 2015;75(1):103–11.
 167. Leyten GHJM, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, De Jong H, Melchers WJG, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(13):3061–70.
 168. 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(5):740–8.
 169. Foley RW, Maweni RM, Gorman L, Murphy K, Lundon DJ, Durkan G, et al. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU Int.* 2016;118(5):706–13.
 170. Busetto GM, Del Giudice F, Maggi M, De Marco F, Porreca A, Sperduti I, et al. Prospective assessment of two-gene urinary test with multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy. *World J. Urol.* 2020;39(6):1869–77.
 171. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, MacCagnano C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a prospective study in a clinical setting. *Eur. Urol.* 2011;60(2):214–22.
 172. Mearini L, Ferri C, Lazzeri M, Bini V, Nunzi E, Fiorini D, et al. Evaluation of prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA, prostate health index and prostate dimension-adjusted related index in the detection of prostate cancer at first biopsy: An exploratory, prospective study. *Urol. Int.* 2014;93(2):135–45.
 173. Furuya K, Kawahara T, Narahara M, Tokita T, Fukui S, Imano M, et al. Measurement of serum isoform [–2]proPSA derivatives shows

- superior accuracy to magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with a total prostate-specific antigen level of 2–10 ng/ml. *Scand. J. Urol.* 2017;51(4).
174. Choi J, Kang M, Sung HH, Jeon HG, Jeong BC, Seo S II, et al. Correlation between gleason score distribution and prostate health index in patients with prostate-specific antigen values of 2.5–10 ng/ml. *Investig. Clin. Urol.* 2020;61(6):582–7.
 175. Park H, Lee SW, Song G, Kang TW, Jung JH, Chung HC, et al. Diagnostic performance of %[-2]proPSA and prostate health index for prostate cancer: Prospective, multi-institutional study. *J. Korean Med. Sci.* 2018;33(11):1–10.
 176. Barisiene M, Bakavicius A, Stanciute D, Jurkeviciene J, Zelvyys A, Ulys A, et al. Prostate Health Index and Prostate Health Index Density as Diagnostic Tools for Improved Prostate Cancer Detection. *Biomed Res. Int.* 2020;2020.
 177. Kim L, Boxall N, George A, Burling K, Acher P, Aning J, et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: The PRIM (Phi to Refine Mri) study. *BMC Med.* 2020;18(1):1–9.
 178. Kotova ES, Savochkina YA, Doludin Y V., Vasilyev AO, Prilepskay EA, Potoldykova N V., et al. Identification of clinically significant prostate cancer by combined PCA3 and AMACR mRNA detection in urine samples. *Res. Reports Urol.* 2020;12:403–13.
 179. Tan LG, Tan YK, Tai BC, Tan KM, Gauhar V, Tiong HY, et al. Prospective validation of %p2PSA and the Prostate Health Index, in prostate cancer detection in initial prostate biopsies of Asian men, with total PSA 4–10 ng ml⁻¹. *Asian J. Androl.* 2017;19(3):286–90.
 180. Nordström T, Vickers AJ, Lilja HG, Grönberg H, Eklund M. 339 A head to head comparison between a 4-kallikrein panel and a [-2]proPSA derivative model. *Eur. Urol. Suppl.* 2014;13(1):e339.
 181. Nordström T, Engel JC, Bergman M, Egevad L, Aly M, Eklund M, et al. Identifying Prostate Cancer Among Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur. Urol. Open Sci.* 2021;24:11–6.
 182. Mortezaei A, Palsdottir T, Eklund M, Chellappa V, Murugan SK, Saba K, et al. Head-to-head Comparison of Conventional, and Image- and Biomarker-based Prostate Cancer Risk Calculators. *Eur. Urol. Focus.* 2020;1–8.
 183. Nygård Y, Haukaas SA, Eide GE, Halvorsen OJ, Gravdal K, Frugård J, et al. Prostate cancer antigen-3 (PCA3) and PCA3-based nomograms in the diagnosis of prostate cancer: An external

- validation of Hansen's nomogram on a Norwegian cohort. *Scand. J. Urol.* 2015;49(1):8–15.
184. Hsieh PF, Li WJ, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, et al. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population. *World J. Urol.* 2020;38(5):1207–14.
 185. Fan Y-HF, Po-Hsun P, Tzu-Ping L, Tzu-Hao H, Tzu-Chun W, I-Shen H, et al. Prostate Health Index outperforms other PSA derivatives in predicting a positive biopsy in men with tPSA <10 ng/mL: Largest prospective cohort in Taiwan. *J. Chinese Med. Assoc.* 2019;82(10):772–7.
 186. Abrate A, Lazzeri M, Lughezzani G, Buffi N, Bini V, Haese A, et al. Clinical performance of the Prostate Health Index (PHI) for the prediction of prostate cancer in obese men: Data from the PROMetheuS project, a multicentre European prospective study. *BJU Int.* 2015;115(4):537–45.
 187. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men. *BJU Int.* 2016;117(1):72–9.
 188. Chiu PKF, Ng CF, Semjonow A, Zhu Y, Vincendeau S, Houlgatte A, et al. A Multicentre Evaluation of the Role of the Prostate Health Index (PHI) in Regions with Differing Prevalence of Prostate Cancer: Adjustment of PHI Reference Ranges is Needed for European and Asian Settings(Figure presented.). *Eur. Urol.* 2019;75(4):558–61.
 189. 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(2):256–62.
 190. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G, De Luca S, Passera R, Bollito E, et al. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J. Urol.* 2013;190(2):496–501.
 191. Lazzeri M, Lughezzani G, Haese A, McNicholas T, de la Taille A, Buffi NM, et al. Clinical performance of prostate health index in men with tPSA>10 ng/ml: Results from a multicentric European study. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2016;34(9):415.e13-415.e19.

192. Woo J, Santasusagna S, Banks J, Pastor-Lopez S, Yadav K, Carceles-Cordon M, et al. Urine Extracellular Vesicle GATA2 mRNA Discriminates Biopsy Result in Men with Suspicion of Prostate Cancer. *J. Urol.* 2020;204(4):691–700.
193. 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(6):722–8.
194. Hendriks RJ, van der Leest MMG, Dijkstra S, Barentsz JO, Van Criekinge W, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. A urinary biomarker-based risk score correlates with multiparametric MRI for prostate cancer detection. *Prostate.* 2017;77(14):1401–7.
195. Foley RW, Gorman L, Sharifi N, Murphy K, Moore H, Tuzova A V., et al. Improving multivariable prostate cancer risk assessment using the Prostate Health Index. *BJU Int.* 2016;117(3):409–17.
196. Huang D, Yang X, Wu Y, Lin X, Xu D, Na R, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Prostate Health Index in Decision Making for Initial Prostate Biopsy. *Front. Oncol.* 2020;10(November):1–7.
197. Babajide R, Carbutaru S, Netter OS, Watson KS, Holloway-Beth A, McDowell T, et al. Performance of Prostate Health Index in Biopsy Naïve Black Men. *J. Urol.* 2021;205(3):718–24.
198. Barisiene M, Bakavicius A, Stanciute D, Jurkeviciene J, Zelvyas A, Ulys A, et al. Prostate Health Index and Prostate Health Index Density as Diagnostic Tools for Improved Prostate Cancer Detection. *BJU Int.* 2021;2020(3):718–24.
199. Filella X, Foj L, Augé JM, Molina R, Alcover J. Clinical utility of %p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014;52(9):1347–55.
200. Lazzeri M, Haese A, De La Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: A multicentric european study. *Eur. Urol.* 2013;63(6):986–94.
201. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *Eur. Urol.* 2015;68(1):139–46.
202. Nygård Y, Haukaas SA, Halvorsen OJ, Gravdal K, Frugård J, Akslen LA, et al. A positive Real-Time Elastography (RTE) combined with a Prostate Cancer Gene 3 (PCA3) score above 35 convey a high probability of intermediate- or high-risk prostate cancer in patient admitted for primary prostate biopsy. *BMC Urol.* 2016;16(1):1–8.

203. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Use of the prostate health index for detection of prostate cancer: Results from a large academic practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(2).
204. Wu YS, Fu XJ, Na R, Ye DW, Qi J, Lin XL, et al. Phi-based risk calculators performed better in the prediction of prostate cancer in the Chinese population. *Asian J. Androl.* 2019;21(6).
205. Bottell J, Teoh J, Chiu PK, Chan KS, Ng CF, Heggie R, et al. Economic evaluation of the introduction of the Prostate Health Index as a rule-out test to avoid unnecessary biopsies in men with prostate specific antigen levels of 4-10 in Hong Kong. *PLoS One.* 2019;14(4):1-10.
206. Dijkstra S, Govers TM, Hendriks RJ, Schalken JA, Van Criekinge W, Van Neste L, et al. Cost-effectiveness of a new urinary biomarker-based risk score compared to standard of care in prostate cancer diagnostics – a decision analytical model. *BJU Int.* 2017;120(5).
207. Govers TM, Caba L, Resnick MJ. Cost-Effectiveness of Urinary Biomarker Panel in Prostate Cancer Risk Assessment. *J. Urol.* 2018 Dec;200(6):1221-6.
208. Govers TM, Hessels D, Vlaeminck-Guillem V, Schmitz-Dräger BJ, Stief CG, Martinez-Ballesteros C, et al. Cost-effectiveness of SelectMDx for prostate cancer in four European countries: a comparative modeling study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1).
209. Sathianathan NJ, Kuntz KM, Alarid-Escudero F, Lawrentschuk NL, Bolton DM, Murphy DG, et al. Incorporating Biomarkers into the Primary Prostate Biopsy Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. *J. Urol.* 2018;200(6):1215-20.
210. Wilson SH. Methods for the economic evaluation of health care programmes. *J. Epidemiol. Community Heal.* 1987;41(4):355-6.
211. Ávila M, Pardo Y, Castells M, Ferrer F, Boladeras A, Pera J, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Patient-Oriented Prostate Utility Scale (PORPUS). *Qual. Life Res.* 2014;23(9):2481-7.
212. Bermúdez-Tamayo C, Martín Martín JJ, Del Puerto López Del Amo González M, Pérez Romero C. Cost-effectiveness of percent free PSA for prostate cancer detection in men with a total PSA of 4-10 ng/ml. *Urol. Int.* 2007;79(4):336-44.
213. Becerra V, Ávila M, Jimenez J, Cortes-Sanabria L, Pardo Y, Garin O, et al. Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: a systematic review. *BMC*

- Health Serv. Res. 2016;16(1):1–13.
214. Vicente Pardo JM, López-Guillén García A. Cáncer en población trabajadora. Incapacidad y riesgo de exclusión laboral y social. *Med. Secur. Trab. (Madr)*. 2018;64(253):354–78.
 215. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening. *N. Engl. J. Med.* 2012 Aug 16;367(7):595–605.
 216. Gisbert R, Brosa MB. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [Internet]. [Accedido 10-04-2020]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
 217. Sacristán JA, Prieto L, Huete T, Artigas A, Badia X, Chinnd C, et al. Coste-efectividad de drotrecogina alfa (activada) en el tratamiento de la sepsis grave en España. *Gac. Sanit.* 2004;18(1):50–7.
 218. Asensio Matas A, Matos Orozco O, Hijazo Gascón D, Muñiz Suárez L, Gayarre Abril P, Capapé Poves V, et al. El catéter imantado: estudio de coste-eficacia [Internet]. 2019;
 219. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SAR, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy [Internet]. *Epidemiol. Infect.* 2016 Jun 8;144(8):1784–91.
 220. Sathianathen NJ, Konety BR, Alarid-Escudero F, Lawrentschuk N, Bolton DM, Kuntz KM. Cost-effectiveness Analysis of Active Surveillance Strategies for Men with Low-risk Prostate Cancer(Figure presented.). *Eur. Urol.* 2019;75(6):910–7.
 221. Pozo C, Hernández V, Capitán C, de la Peña E, Fernández-Conejo G, Martínez M del M, et al. A comprehensive analysis of cost of an active surveillance cohort compared to radical prostatectomy as primary treatment for prostate cancer. *World J. Urol.* 2019;37(7):1297–303.
 222. Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. 2015;
 223. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarria-Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med. Intensiva.* 2006;30(5).
 224. Grupo de infecciones en Urgencias. Hoy 13 de septiembre se celebra el Día Mundial de la Sepsis, una patología que provoca 17.000 muertes al año en nuestro país. Notas de prensa [Internet]. SEMES. 2019;
 225. INE. Encuesta Nacional de Salud, 2011-2012. 2012;
 226. Nichol MB, Wu J, Huang J, DenHam D, Frencher SK, Jacobsen SJ. Cost-effectiveness of prostate health index for prostate cancer

- detection. *BJU Int.* 2011;110(3):353–62.
227. White C, Nimeh T, Gazelle GS, Weinstein MC, Loughlin KR. A decision analysis comparing 3 active surveillance protocols for the treatment of patients with low-risk prostate cancer. *Cancer.* 2019;125(6):952–62.
 228. Sharma V, Wymer KM, Borah BJ, Barocas DA, Thompson RH, Karnes RJ, et al. Cost-effectiveness of active surveillance, radical prostatectomy and external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An analysis of the protect trial. *J. Urol.* 2019;202(5):964–72.
 229. Boerrigter E, Groen LN, Van Erp NP, Verhaegh GW, Schalken JA. Clinical utility of emerging biomarkers in prostate cancer liquid biopsies. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2020;20(2):219–30.
 230. Di Meo A, Pasic MD, Yousef GM. Proteomics and peptidomics: Moving toward precision medicine in urological malignancies. *Oncotarget.* 2016;7(32):52460–74.
 231. Frantzi M, Latosinska A, Belczacka I, Mischak H. Urinary proteomic biomarkers in oncology: ready for implementation? *Expert Rev. Proteomics.* 2019;16(1):49–63.
 232. Latosinska A, Frantzi M, Merseburger AS, Mischak H. Promise and Implementation of Proteomic Prostate Cancer Biomarkers. *Diagnostics.* 2018;8(3):57.
 233. Hoffman A, Half EE. Update on Screening for Urological Malignancies. *Rambam Maimonides Med. J.* 2017;8(4):e0041.
 234. Mäbert K, Cojoc M, Peitzsch C, Kurth I, Souchelnytskyi S, Dubrovskaya A. Cancer biomarker discovery: Current status and future perspectives. *Int. J. Radiat. Biol.* 2014;90(8):659–77.
 235. Nassir AM. A piece in prostate cancer puzzle: Future perspective of novel molecular signatures. *Saudi J. Biol. Sci.* 2020;27(4):1148–54.
 236. Neuhaus J, Yang B. Liquid Biopsy Potential Biomarkers in Prostate Cancer. *Diagnostics.* 2018;8(4):68.
 237. Remmers S, Roobol MJ. Personalized strategies in population screening for prostate cancer. *Int. J. Cancer.* 2020;147(11):2977–87.
 238. Spahn M, Boxler S, Joniau S, Moschini M, Tombal B, Karnes RJ. What is the Need for Prostatic Biomarkers in Prostate Cancer Management? *Curr. Urol. Rep.* 2015;16(10):1–7.
 239. Zapala P, Dybowski B, Poletajew S, Radziszewski P. What can be expected from prostate cancer biomarkers? A clinical perspective. *Urol. Int.* 2018;100(1):1–12.

240. Baron JA. Screening for Cancer with Molecular Markers: Progress comes with Potential Problems. *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12(April):1–4.
241. Faulkner A. Resisting the screening imperative: Patienthood, populations and politics in prostate cancer detection technologies for the UK. *Sociol. Heal. Illn.* 2012;34(2):221–33.
242. Rodríguez JAC, Martínez-Salamanca JI. Medicina Personalizada Y Cancer De Prostata. La Realidad De Un Cambio. *Arch. Esp. Urol.* 2015;68(3):391–400.
243. Braun D, Yang J, Griffin M, Parmigiani G, Hughes KS. A Clinical Decision Support Tool to Predict Cancer Risk for Commonly Tested Cancer-Related Germline Mutations. *J. Genet. Couns.* 2018;27(5):1187–99.
244. Vickers AJ, Van Calster B, Steyerberg EW. Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests. *Br. Med. J.* 2016;352:3–7.
245. Webb M, Manley K, Olivan M, Guldvik I, Palczynska M, Hurst R, et al. Samples for Prostate Cancer Detection. *Control. Clin. Trial.* 2019;68(2):1–8.
246. Lim MS, Beyer T, Babayan A, Bergmann M, Brehme M, Buyx A, et al. Advancing Biomarker Development Through Convergent Engagement: Summary Report of the 2nd International Danube Symposium on Biomarker Development, Molecular Imaging and Applied Diagnostics; March 14–16, 2018; Vienna, Austria. *Mol. Imaging Biol.* 2020;22(1):47–65.
247. 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(3):315–22.
248. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur. Urol.* 2019;76(6).
249. Russo GI, Regis F, Castelli T, Favilla V, Privitera S, Giardina R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2017;15(4):429–439.e1.
250. Muñoz Rodríguez SV, García-Perdomo HA. Diagnostic accuracy

- of prostate cancer antigen 3 (PCA3) prior to first prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Can. Urol. Assoc. J.* 2020;14(5):1–6.
251. Lee D, Shim SR, Ahn ST, Oh MM, Moon DG, Park HS, et al. Diagnostic Performance of the Prostate Cancer Antigen 3 Test in Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2020;18(5):402–408.e5.
 252. García-Perdomo HA, Chaves MJ, Osorio JC, Sanchez A. Association between TMPRSS2:ERG fusion gene and the prostate cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cent. Eur. J. Urol.* 2018;71(4):410–9.
 253. Filella X, Giménez N. Evaluation of [- 2] proPSA and prostate health index (phi) for the detection of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;51(4):729–39.
 254. Zappala SM, Scardino PT, Okrongly D, Linder V, Dong Y. Clinical performance of the 4Kscore Test to predict high-grade prostate cancer at biopsy: A meta-analysis of us and European clinical validation study results. *Rev. Urol.* 2017;19(3):149–55.
 255. Acosta N, Varela R, Mesa JA, Serrano López ML, Cómbita AL, Sanabria-Salas MC. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Rev. Colomb. Cancerol.* 2017;21(2):113–25.
 256. Sanghera S, Mohiuddin S, Coast J, Garfield K, Noble S, Metcalfe C, et al. Modelling the lifetime cost-effectiveness of radical prostatectomy, radiotherapy and active monitoring for men with clinically localised prostate cancer from median 10-year outcomes in the ProtecT randomised trial. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1–10.
 257. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: Another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect. Prev.* 2007 Jan;31(1):29–34.
 258. Sanchez-Ortiz RF, Troncoso P, Babaian RJ, Lloreta J, Johnston DA, Pettaway CA. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer.* 2006 Jul 1;107(1):75–82.
 259. Lord J, Willis S, Eatock J, Tappenden P, Trapero-Bertran M, Miners A, et al. Economic modelling of diagnostic and treatment pathways in National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines: The Modelling Algorithm Pathways in Guidelines (MAPGuide) project. *Health Technol. Assess. (Rockv).* 2013;17(58):1–150.
 260. Atkins D, Best D, Briss PAPA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S,

- et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br. Med. J.* 2004 Jun;328(7454):1490.
261. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H EM. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2015;68(1):139–46.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda para efectividad.

MEDLINE

- 1) exp Prostatic Neoplasms/
- 2) (Prostat* adj5 (Neo?plasm\$ or cancer or tumor?r or carcinom* or adenoma* or adenocarcin* or mass or masses or cyst* or oncolog* or sarcom* or malignan\$)).tw.
- 3) prostat*.hw. and exp Neoplasms/
- 4) (suspected prostat* adj5 (Neo?plasm\$ or cancer or tumor?r or carcinom* or adenoma* or adenocarcin* or mass or masses or cyst* or oncolog* or sarcom* or malignan\$)).tw.
- 5) 1 or 2 or 3 or 4
- 6) *Hematologic Tests/
- 7) (SelectMDx or select MDx).tw.
- 8) h?ematologic test*.ti,ab.
- 9) (((PCA3 or PCA 3 or gene 3) adj5 (test* or score* or assay*)) or progenosa).tw.
- 10) Prostarix*.tw.
- 11) (ExoDx Prostate or IntelliScore).tw.
- 12) (TMPRSS2 or TMPRSS2-ERG or Post-DRE Urine Test).tw.
- 13) (CELLSEARCH Circulating Tumor Cell* Test or CTC).tw.
- 14) ("PHI" or "prostat* health index").tw.
- 15) (Prostate Core Mitomic Test or PCMT).tw.
- 16) NADiA ProsVue.tw.
- 17) (Mi-Prostat* or MiPS or (mi adj5 score*)).tw.
- 18) (blood adj3 (test* or biomarker*)).ti,ab.
- 19) (urin* adj3 (test* or biomarker* or exosom*)).ti,ab.
- 20) (molecular adj3 (test* or biomarker*)).ti,ab.
- 21) urinar*.ti,ab. and Exosomes/
- 22) 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
- 23) 5 and 22
- 24) limit 23 to yr="2010 -Current"
- 25) limit 24 to (english language or spanish)
- 26) limit 25 to humans

EMBASE

- 1) 'prostate tumor'/exp
- 2) (prostat* NEAR/5 (neoplasm\$ OR cancer OR tumor OR carcinom* OR adenoma* OR adenocarcin* OR mass OR masses OR cyst* OR oncolog* OR sarcom* OR malignan\$)):ti,ab
- 3) ('suspected prostat*' NEAR/5 (neo?plasm\$ OR cancer OR tumo?r OR carcinom* OR adenoma* OR adenocarcin* OR mass OR masses OR cyst* OR oncolog* OR sarcom* OR malignan\$)):ti,ab,de
- 4) #1 OR #2 OR #3
- 5) 'blood examination'
- 6) 'hematologic test':ti,ab
- 7) SelectMDx:ti,ab OR 'select mdx':ti,ab
- 8) ((pca3 OR 'pca 3' OR 'gene 3') NEAR/5 (test* OR score* OR assay)):ti,ab
- 9) progensa:ti,ab,de
- 10) prostarix:ti,ab,de
- 11) 'exodx prostate':ti,ab,de OR intelliscore:ti,ab,de
- 12) tmprss2:ti,ab,de OR 'tmprss2 erg':ti,ab,de OR 'post-dre urine test':ti,ab,de
- 13) 'cellsearch circulating tumor cell* test':ti,ab,de OR ctc:ti,ab,de
- 14) phi:ti,ab,de OR 'prostat* health index':ti,ab,de
- 15) 'prostate core mitomic test':ti,ab,de OR pcmt:ti,ab,de
- 16) 'nadia prosvue':ti,ab,de
- 17) 'mi-prostat':ti,ab,de OR mips:ti,ab,de OR ((mi NEAR/5 score*)):ti,ab,de
- 18) (blood NEAR/2 (test* OR biomarker*)):ti,ab
- 19) (urin* NEAR/2 (test* OR biomarker* OR exosom*)):ti,ab
- 20) (molecular NEAR/2 (test* OR biomarker*)):ti,ab
- 21) 'urinary exosome'/exp
- 22) 'urinary exosome':ti,ab
- 23) #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
- 24) #4 AND #23
- 25) 'clinically significant':ti,ab
- 26) 'high grade':ti,ab OR 'high-grade':ti,ab
- 27) 'cancer diagnosis'
- 28) 'cancer diagnosis':ti,ab OR 'cancer detection':ti,ab
- 29) #25 OR #26 OR #27 OR #28
- 30) #24 AND #29
- 31) #24 AND #29 AND [2010-2021]/py

- 32) #24 AND #29 AND [2010-2021]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)
- 33) #24 AND #29 AND [2010-2021]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim

Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Escala QUADAS-2

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí / No / Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí / No / Duda
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí / No / Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí / No / Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	

A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí / No / Duda	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Sí / No / Duda	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
Sí / No / Duda	
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
Sí / No / Duda	
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
Sí / No / Duda	
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
Sí / No / Duda	
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA	

Anexo 3. Estrategia de búsqueda de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Web of Science (WOS)

- 1) TS= (Prostat* NEAR/5 (Neoplasm* or cancer or tumor or tumour or carcinom* or adenoma* or adenocarcin* or mass or masses or cyst* or oncolog* or sarcom* or malignan*))
- 2) TS= (suspected prostat* NEAR/5 (Neoplasm* or cancer or tumor or tumour or carcinom* or adenoma* or adenocarcin* or mass or masses or cyst* or oncolog* or sarcom* or malignan*))
- 3) #1 OR #2
- 4) TS= ((hematologic or haematologic) NEAR/1 test*)
- 5) TS= ((hematologic or haematologic) NEAR/1 test*)
- 6) TS= (PCA3 NEAR/5 (test* or score* or assay*))
- 7) TS= (PCA 3 NEAR/5 (test* or score* or assay*))
- 8) TS= (gene 3 NEAR/5 (test* or score* or assay*))
- 9) TS= (Prostarix* or progensa)
- 10) TS= (ExoDx Prostate or IntelliScore)
- 11) TS= (TMPRSS2 or TMPRSS2-ERG or Post-DRE Urine Test)
- 12) TS= (CELLSEARCH Circulating Tumor Cell* Test or CTC)
- 13) TS= ("PHI" or "prostat* health index")
- 14) TS= (Prostate Core Mitomic Test or PCMT)
- 15) TS= NADiA ProVue
- 16) TS= (Mi-Prostat* or MiPS or (mi NEAR/5 score*))
- 17) TS= (blood NEAR/3 (test* or biomarker*))
- 18) TS= (urin* NEAR/3 (test* or biomarker* or exosom*))
- 19) TS= (molecular NEAR/3 (test* or biomarker*))
- 20) #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
- 21) #3 AND #20
- 22) #21
- 23) (#22) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 24) (TS=(ethic* OR bioethic* OR "unintended consequences" OR "skills and training" OR "benefits and harms" OR beliefs OR "patient* autonomy" OR dignity OR moral* OR religio* OR "human rights" OR humanism OR "patient* integrity" OR principlism OR normativ* OR "principle base*" OR beneficence OR "non maleficence" OR philosoph* OR Aristoteles OR Socrates OR justice OR fairness OR "patient* expectation*" OR "patient*

accessibility*" OR beauchamp OR childress OR "wide reflective*" OR socratic OR "social shaping" OR casuistry OR "coherence analy*" OR eclectic* OR "right to die" OR "right to life" OR "social value*" OR "ethnic value*" OR "personal value*" OR "benefit harm" OR "harm benefit" OR elsi OR elsa)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)

25) (TS=(privacy OR fraud OR "government regulation" OR "health care disparity" OR "health care delivery" OR "humanism" OR "human rights" OR "insurance" OR "reimbursement" OR "jurisprudence" OR law OR "legislation and jurisprudence" OR "patient right" OR "prejudice" OR "professional autonomy" OR "professional misconduct") OR TS=((healthcare OR "health care" OR nonclinical OR "community based") NEAR/1 (deliver* OR distribution* OR system*)) OR TS=((liabilit* OR litigation* OR constitutional OR laws OR jurisprudence OR complicit* OR private OR confidential*) OR TS=((care OR treatment) NEAR/2 (duty OR obligat*)) OR TS=(social* NEAR/1 (responsibl* OR obligat*)) OR TS=((informed OR presumed) NEAR/2 (choice OR "decision making")) OR TS=("basic right*" OR "access* right" OR "duty to know" OR "equally access*" OR "external pressure" OR "fundamental right*" OR "human right*" OR "informed choice" OR "informed decision making" OR "public pressure" OR "regulatory frame*" OR "right of access*" OR "right to know" OR acceptance OR accessibility OR accountability OR autonomy OR beneficence OR "civil right*" OR communitarian* OR "community values" OR confidentiality OR dignity OR directive OR disclosure OR discrimination OR elsi OR elsis OR equality OR equity OR fairness OR freedom OR harm OR inequalit* OR inequity OR "patient* integrity" OR justice OR law OR lawmaker* OR lawsuit* OR lawyer* OR legacy OR legal* OR legislation OR legitimacy OR liability OR litigation OR medicolegal OR "non coverage" OR nonmaleficence OR "non maleficence" OR normative OR normativity OR permissibility OR prejudice* OR privacy OR reimburse* OR "social values" OR stigma OR stigmas OR stigmatization OR stigmatise OR stigmatization OR stigmatize OR transparency OR uncertainty OR "value judgment")) AND IDIOMA: (English OR Spanish)

26) (TI=(organization*) OR TS=(("personnel management" OR "professional practice" OR "organization and management" OR "healthcare common procedure coding system" OR "case manager" OR "program development" OR "work planning" OR implementation* OR "information needs" OR "need assessment*" OR skills OR attitud* OR culture OR "quality assurance" OR sustainability OR centralization OR decentralization OR "hospital management" OR supplier*) AND (patient* OR client* OR user OR users OR practice* OR hospital* OR home* OR "primary care" OR clinical OR medical OR nurse* OR physician* OR profesional*)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)

- 27) (TI=(social OR "social burden*" OR "social impact*" OR "information needs" OR "self care" OR "self management" OR "trade off")) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 28) (TS=("care and caring" OR "social acceptance" OR "social aspect" OR "social norm" OR "social problem" OR "social rejection" OR "social status" OR "social structure" OR "social aspects and related phenomena" OR "social burden*" OR "social impact*" OR choice* OR "information needs" OR communication* OR "self care" OR "self management" OR "trade off")) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 29) (TS=("patient attitude" OR "patient participation" OR "patient decision making" OR "patient preference" OR "patient satisfaction") OR TI=("service user" OR preference* OR opinion OR perception* OR perspective* OR view* OR voice* OR deerience* OR deectation* OR wish OR wishes OR attitud* OR wellbeing OR "well being" OR "self care" OR self* OR belief* OR concern* OR worr* OR burden* OR problem* OR distress OR psychology* OR "social activit*" OR famil* OR friend* OR emotion* OR satisf* OR dissatisf* OR happ* OR unhapp* OR behav* OR lifestyle OR routine OR life OR autonomy OR "activities of daily living" OR "quality of life" OR "everyday life" OR skeptic* OR enthusias* OR "daily lives" OR "frequent or daily users" OR acceptanc*)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 30) #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
- 31) #23 AND #30
- 32) (TS= (waste* or pollution* or polluting or pollutant* or contamination* or contaminated or environmental health)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 33) (TS= ((hazardous or toxic or toxicity or toxin or toxins or risk or risks or impact or impacts) NEAR/5 environment*)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 34) (TS= (natural environment* or soil or soils or flora or floras or fauna or faunas or renewable resource*)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 35) (TS= (environment* NEAR/5 sustainabilit*)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 36) (TS= (environment* NEAR/2 (assess* or impact* or outcome* or implication* or consideration*))) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 37) (TS= carbon footprint*) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 38) (TS= ((health technology assessment) NEAR/4 environment)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 39) (TS= (HTA* NEAR/7 environment)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 40) (TS= (pollution* or polluting or pollutant* or contaminated or environmental health)) AND IDIOMA: (English OR Spanish)
- 41) #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40
- 42) #23 AND #41

Anexo 4. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE.

Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE [73]			
Calidad	Diseño del estudio		
		Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	Estudios de corte transversal/	Riesgo de sesgo del estudio: serio (-1) o muy serio (-2)	Asociación: Evidencia científica de asociación basado en estudios observacionales sin factores de confusión: fuerte (+1) o muy fuerte (+2)
Moderada ⊕⊕⊕⊖	estudios de cohorte	- Evidencia indirecta: serio (-1) o muy serio (-2) - Inconsistencia: serio (-1) o muy serio (-2)	Gradiente dosis-respuesta (+1)
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios de casos y controles	- Imprecisiones: serio (-1) o muy serio (-2) - sesgo de publicación: sospecha fuerte (-1)	Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Muy baja ⊕⊖⊖⊖			
* En el caso de los estudios de corte transversal y estudios de cohorte, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica. ** En el caso de los estudios de casos y controles, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.			

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Recomendación	Pacientes / Cuidadores	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Condicional	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero una minoría importante no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*

Anexo 5. Estudios excluidos.

Efectividad

Diseño / tipo de estudio	
1. Gulati R, Morgan TM, A'mar T, Psutka SP, Tosoian JJ, Etzioni R. Overdiagnosis and Lives Saved by Reflex Testing Men With Intermediate Prostate-Specific Antigen Levels. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2020 Apr 1;112(4):384-390. doi: 10.1093/jnci/djz127. PMID: 31225597; PMCID: PMC7156927.	
2. Wu L, Shu X, Bao J, Guo X, Kote-Jarai Z, Haiman CA, Eeles RA, Zheng W; PRACTICAL, CRUK, BPC3, CAPS, PEGASUS Consortia. Analysis of Over 140,000 European Descendants Identifies Genetically Predicted Blood Protein Biomarkers Associated with Prostate Cancer Risk. <i>Cancer Res.</i> 2019 Sep 15;79(18):4592-4598. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3997. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31337649; PMCID: PMC6744971.	
3. Bouttell J, Teoh J, Chiu PK, Chan KS, Ng CF, Heggie R, Hawkins N. Economic evaluation of the introduction of the Prostate Health Index as a rule-out test to avoid unnecessary biopsies in men with prostate specific antigen levels of 4-10 in Hong Kong. <i>PLoS One.</i> 2019 Apr 16;14(4):e0215279. doi: 10.1371/journal.pone.0215279. PMID: 30990840; PMCID: PMC6467402.	
4. Htoo KPP, Yamkamon V, Yainoy S, Suksrichavalit T, Viseshsindh W, Eiamphungporn W. Colorimetric detection of PCA3 in urine for prostate cancer diagnosis using thiol-labeled PCR primer and unmodified gold nanoparticles. <i>Clin Chim Acta.</i> 2019 Jan;488:40-49. doi: 10.1016/j.cca.2018.10.036. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389454.	
5. Govers TM, Hessels D, Vlaeminck-Guillem V, Schmitz-Dräger BJ, Stief CG, Martinez-Ballesteros C, Ferro M, Borque-Fernando A, Rubio-Briones J, Sedelaar JPM, van Criekinge W, Schalken JA. Cost-effectiveness of SelectMDx for prostate cancer in four European countries: a comparative modeling study. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2019 Mar;22(1):101-109. doi: 10.1038/s41391-018-0076-3. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30127462.	
6. McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, Partin A, Carter B, Brown G, Torkler P, Noerholm M, Skog J, Shore N, Andriole G, Thompson I, Carroll P. A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10ng/ml at Initial Biopsy. <i>Eur Urol.</i> 2018 Dec;74(6):731-738. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.019. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30237023.	
7. Govers TM, Caba L, Resnick MJ. Cost-Effectiveness of Urinary Biomarker Panel in Prostate Cancer Risk Assessment. <i>J Urol.</i> 2018 Dec;200(6):1221-1226. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.034. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30012363.	
8. Sathianathan NJ, Kuntz KM, Alarid-Escudero F, Lawrentschuk NL, Bolton DM, Murphy DG, Weight CJ, Konety BR. Incorporating Biomarkers into the Primary	

Prostate Biopsy Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Urol*. 2018 Dec;200(6):1215-1220. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.016. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29906434.

9. Browne E, O'Malley K, Connolly S, O'Kelly F, Lundon D, Daly P, Galvin D, Hegarty N. The Hidden Burden of Outpatient Repeat PSA Testing in a Prospective Cohort. *Ir Med J*. 2017 May 10;110(5):564. PMID: 28737305.
10. Dijkstra S, Govers TM, Hendriks RJ, Schalken JA, Van Criekinge W, Van Neste L, Grutters JPC, Sedelaar JPM, van Oort IM. Cost-effectiveness of a new urinary biomarker-based risk score compared to standard of care in prostate cancer diagnostics - a decision analytical model. *BJU Int*. 2017 Nov;120(5):659-665. doi: 10.1111/bju.13861. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28370948.
11. Heijnsdijk EA, Denham D, de Koning HJ. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index. *Value Health*. 2016 Mar-Apr;19(2):153-7. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.002. Epub 2016 Jan 14. PMID: 27021748.
12. Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, Hockenhull J, Dundar Y. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Oct;19(87):i-xxxi, 1-191. doi: 10.3310/hta19870. PMID: 26507078; PMCID: PMC4780983.
13. Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, Decaussi-Petrucci M, Paparel P, Perrin P, Ruffion A. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients. *Prog Urol*. 2015 Dec;25(16):1160-8, e1-8. English, French. doi: 10.1016/j.purol.2015.08.005. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26376283.
14. Nichol MB, Wu J, Huang J, Denham D, Frencher SK, Jacobsen SJ. Cost-effectiveness of Prostate Health Index for prostate cancer detection. *BJU Int*. 2012 Aug;110(3):353-62. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10751.x. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22077934.
15. Kohaar I, Chen Y, Banerjee S, Borbiev T, Kuo HC, Ali A, Ravindranath L, Kagan J, Srivastava S, Dobi A, Sesterhenn IA, Rosner IL, Cullen J, Srivastava S, Petrovics G. A Urine Exosome Gene Expression Panel Distinguishes between Indolent and Aggressive Prostate Cancers at Biopsy. *J Urol*. 2021 Feb;205(2):420-425. doi: 10.1097/JU.0000000000001374. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945736.
16. Teoh JY, Leung CH, Wang MH, Chiu PK, Yee CH, Ng CF, Wong MC. The cost-effectiveness of prostate health index for prostate cancer detection in Chinese men. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020 Dec;23(4):615-621. doi: 10.1038/s41391-020-0243-1. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606435.
17. Huang D, Yang X, Wu Y, Lin X, Xu D, Na R, Xu J. Cost-Effectiveness Analysis of Prostate Health Index in Decision Making for Initial Prostate Biopsy. *Front Oncol*. 2020 Nov 24;10:565382. doi: 10.3389/fonc.2020.565382. PMID: 33330035; PMCID: PMC7732507.

18. Chiu PK, Ng CF, Semjonow A, Vincendeau S, Houlgatte A, Lazzeri M, Guazzoni G, Stephan C, Haese A, Bruijne I, Teoh JY. A multi-centre evaluation of the role of Prostate Health Index (PHI) in regions with different prevalences of prostate cancer: A different reference range is needed for European and Asian. *European Urology Supplements*. 2018 Mar 1;17(2):e540-2.
19. Vetterlein MW, Trinh QD, Chun FK. Novel noninvasive urine-based gene expression assay discriminates between low-and high-risk prostate cancer before biopsy. *Transl Cancer Res*. 2016 Aug 1;5(S2):S286-9.
20. Tomlins SA. Urine PCA3 and TMPRSS2:ERG using cancer-specific markers to detect cancer. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):543-5. doi: 10.1016/j.eururo.2012.12.001. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23265385.
21. Aubry W, Lieberthal R, Willis A, Bagley G, Willis SM 3rd, Layton A. Budget impact model: epigenetic assay can help avoid unnecessary repeated prostate biopsies and reduce healthcare spending. *Am Health Drug Benefits*. 2013 Jan;6(1):15-24. PMID: 24991343; PMCID: PMC4031702.

Población

1. Johnson H, Guo J, Zhang X, Zhang H, Simoulis A, Wu AHB, Xia T, Li F, Tan W, Johnson A, Dizeyi N, Abrahamsson PA, Kenner L, Feng X, Zou C, Xiao K, Persson JL, Chen L. Development and validation of a 25-Gene Panel urine test for prostate cancer diagnosis and potential treatment follow-up. *BMC Med*. 2020 Dec 1;18(1):376. doi: 10.1186/s12916-020-01834-0. PMID: 33256740; PMCID: PMC7706045.
2. Rubio-Briones J, Borque-Fernando A, Esteban LM, Mascarós JM, Ramírez-Backhaus M, Casanova J, Collado A, Mir C, Gómez-Ferrer A, Wong A, Aragón F, Calatrava A, López-Guerrero JA, Groskopf J, Schalken J, Van Criekinge W, Domínguez-Escrig J. Validation of a 2-gene mRNA urine test for the detection of ≥GG2 prostate cancer in an opportunistic screening population. *Prostate*. 2020 May;80(6):500-507. doi: 10.1002/pros.23964. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32077525.
3. Pepe P, Dibenedetto G, Pepe L, Pennisi M. Multiparametric MRI Versus SelectMDx Accuracy in the Diagnosis of Clinically Significant PCa in Men Enrolled in Active Surveillance. *In Vivo*. 2020 Jan-Feb;34(1):393-396. doi: 10.21873/invivo.11786. PMID: 31882504; PMCID: PMC6984119.
4. Jeon J, Olkhov-Mitsel E, Xie H, Yao CQ, Zhao F, Jahangiri S, Cuizon C, Scarcello S, Jeyapala R, Watson JD, Fraser M, Ray J, Commisso K, Loblaw A, Fleshner NE, Bristow RG, Downes M, Vesprini D, Liu S, Bapat B, Boutros PC. Temporal Stability and Prognostic Biomarker Potential of the Prostate Cancer Urine miRNA Transcriptome. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Mar 1;112(3):247-255. doi: 10.1093/jnci/djz112. PMID: 31161221; PMCID: PMC7073919.
5. Frantzi M, Gomez Gomez E, Blanca Pedregosa A, Valero Rosa J, Latosinska A, Culig Z, Merseburger AS, Luque RM, Requena Tapia MJ, Mischak H, Carrasco Valiente J. CE-MS-based urinary biomarkers to distinguish non-significant from significant prostate cancer. *Br J Cancer*. 2019 Jun;120(12):1120-1128. doi:

10.1038/s41416-019-0472-z. Epub 2019 May 16. PMID: 31092909; PMCID: PMC6738044.

6. Choi SY, Lim B, Kyung YS, Kim Y, Kim BM, Jeon BH, Park JC, Sohn YW, Lee JH, Uh JH, Jang S, Kim CS. Circulating Tumor Cell Counts in Patients With Localized Prostate Cancer Including Those Under Active Surveillance. *In Vivo*. 2019 Sep-Oct;33(5):1615-1620. doi: 10.21873/invivo.11645. PMID: 31471413; PMCID: PMC6755012.
7. Ibrahim NH, Abdellateif MS, Thabet G, Kassem SH, El-Salam MA, El-Leithy AA, Selim MM. Combining PHI and miRNAs as Biomarkers in Prostate Cancer Diagnosis and Prognosis. *Clin Lab*. 2019 Jul 1;65(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.181213. PMID: 31307177.
8. Fredsøe J, Rasmussen AKI, Laursen EB, Cai Y, Howard KA, Pedersen BG, Borre M, Mouritzen P, Ørntoft T, Sørensen KD. Independent Validation of a Diagnostic Noninvasive 3-MicroRNA Ratio Model (*uCaP*) for Prostate Cancer in Cell-Free Urine. *Clin Chem*. 2019 Apr;65(4):540-548. doi: 10.1373/clinchem.2018.296681. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30728149.
9. Ghorbanmehr N, Gharbi S, Korsching E, Tavallaei M, Einollahi B, Mowla SJ. miR-21-5p, miR-141-3p, and miR-205-5p levels in urine-promising biomarkers for the identification of prostate and bladder cancer. *Prostate*. 2019 Jan;79(1):88-95. doi: 10.1002/pros.23714. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30194772.
10. Möller A, Olsson H, Grönberg H, Eklund M, Aly M, Nordström T. The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019 Mar;22(1):137-142. doi: 10.1038/s41391-018-0082-5. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171228.
11. Cheng YT, Chiang CH, Pu YS, Liu SP, Lu YC, Chang YK, Chang HC, Huang KH, Lee YJ, Chow PM, Hung SC, Huang CY. The application of p2PSA% and prostate health index in prostate cancer detection: A prospective cohort in a Tertiary Medical Center. *J Formos Med Assoc*. 2019 Jan;118(1 Pt 2):260-267. doi: 10.1016/j.jfma.2018.05.001. Epub 2018 May 18. PMID: 29779925.
12. Zhao F, Olkhov-Mitsel E, Kamdar S, Jeyapala R, Garcia J, Hurst R, Hanna MY, Mills R, Tuzova AV, O'Reilly E, Kelly S, Cooper C, Movember Urine Biomarker Consortium, Brewer D, Perry AS, Clark J, Fleshner N, Bapat B. A urine-based DNA methylation assay, ProCURE, to identify clinically significant prostate cancer. *Clin Epigenetics*. 2018 Nov 23;10(1):147. doi: 10.1186/s13148-018-0575-z. PMID: 30470249; PMCID: PMC6260648.
13. Markou A, Lazaridou M, Paraskevopoulos P, Chen S, Świerczewska M, Budna J, Kuske A, Gorges TM, Joosse SA, Kroneis T, Zabel M, Sedlmayr P, Alix-Panabières C, Pantel K, Lianidou ES. Multiplex Gene Expression Profiling of In Vivo Isolated Circulating Tumor Cells in High-Risk Prostate Cancer Patients. *Clin Chem*. 2018 Feb;64(2):297-306. doi: 10.1373/clinchem.2017.275503. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29122836.
14. Hegde JV, Veruttipong D, Said JW, Reiter RE, Steinberg ML, King CR, Kishan AU. Prostate Cancer Antigen 3 Score Does Not Predict for Adverse Pathologic

Features at Radical Prostatectomy or for Progression-free Survival in Clinically Localized, Intermediate- and High-risk Prostate Cancer. *Urology*. 2017 Sep;107:171-177. doi: 10.1016/j.urology.2017.05.028. Epub 2017 May 25. PMID: 28552819; PMCID: PMC6986738.

15. Ferrer-Batallé M, Llop E, Ramírez M, Aleixandre RN, Saez M, Comet J, de Llorens R, Peracaula R. Comparative Study of Blood-Based Biomarkers, α 2,3-Sialic Acid PSA and PHI, for High-Risk Prostate Cancer Detection. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 17;18(4):845. doi: 10.3390/ijms18040845. PMID: 28420168; PMCID: PMC5412429.
16. Rubio-Briones J, Casanova J, Martínez F, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Serra A, Dumont R, Ramírez-Backhaus M, Gómez-Ferrer A, Collado A, Rubio L, Molina A, Vanaclocha M, Sala D, Lopez-Guerrero JA. PCA3 as a second-line biomarker in a prospective controlled randomized opportunistic prostate cancer screening programme. *Actas Urol Esp*. 2017 Jun;41(5):300-308. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2016.10.008. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28342633.
17. Gorges TM, Riethdorf S, von Ahsen O, Nastal Y P, Röck K, Boede M, Peine S, Kuske A, Schmid E, Kneip C, König F, Rudolph M, Pantel K. Heterogeneous PSMA expression on circulating tumor cells: a potential basis for stratification and monitoring of PSMA-directed therapies in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016 Jun 7;7(23):34930-41. doi: 10.18632/oncotarget.9004. PMID: 27145459; PMCID: PMC5085200.
18. Mengual L, Lozano JJ, Ingelmo-Torres M, Izquierdo L, Musquera M, Ribal MJ, Alcaraz A. Using gene expression from urine sediment to diagnose prostate cancer: development of a new multiplex mRNA urine test and validation of current biomarkers. *BMC Cancer*. 2016 Feb 9;16:76. doi: 10.1186/s12885-016-2127-2. PMID: 26856686; PMCID: PMC4746764.
19. Schwen ZR, Tosoian JJ, Sokoll LJ, Mangold L, Humphreys E, Schaeffer EM, Partin AW, Ross AE. Prostate Health Index (PHI) Predicts High-stage Pathology in African American Men. *Urology*. 2016 Apr;90:136-40. doi: 10.1016/j.urology.2015.12.004. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26688190.
20. Zheng K, Dou Y, He L, Li H, Zhang Z, Chen Y, Ye A, Liu W, Kong L. Improved sensitivity and specificity for prostate cancer diagnosis based on the urine PCA3/PSA ratio acquired by sequence-specific RNA capture. *Oncol Rep*. 2015 Nov;34(5):2439-44. doi: 10.3892/or.2015.4266. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26351770.
21. Jatkoe TA, Karnes RJ, Freedland SJ, Wang Y, Le A, Baden J. A urine-based methylation signature for risk stratification within low-risk prostate cancer. *Br J Cancer*. 2015 Mar 3;112(5):802-8. doi: 10.1038/bjc.2015.7. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25695483; PMCID: PMC4453961.
22. Ferro M, Lucarelli G, Bruzzese D, Perdonà S, Mazzarella C, Perruolo G, Marino A, Cosimato V, Giorgio E, Tagliamonte V, Bottero D, De Cobelli O, Terracciano D. Improving the prediction of pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy: the value of prostate cancer antigen 3 (PCA3), prostate

health index (phi) and sarcosine. *Anticancer Res.* 2015 Feb;35(2):1017-23. PMID: 25667489.

23. Stephan C, Wilkosz J, Róžański W, Ecke TH, Lein M, Bryś M, Krześlak A, Chwatko G, Jung K. Urinary thiosulfate as failed prostate cancer biomarker - an exemplary multicenter re-evaluation study. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Feb;53(3):477-83. doi: 10.1515/cclm-2014-0729. PMID: 25274944.

24. Marszałł MP, Sroka W, Adamowski M, Słupski P, Jarzemski P, Siódmiak J, Odrowąż-Sypniewska G. Engrailed-2 protein as a potential urinary prostate cancer biomarker: a comparison study before and after digital rectal examination. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Jan;24(1):51-6. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000046. PMID: 25003607.

25. Ma W, Diep K, Fritsche HA, Shore N, Albitar M. Diagnostic and prognostic scoring system for prostate cancer using urine and plasma biomarkers. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014 Mar;18(3):156-63. doi: 10.1089/gtmb.2013.0424. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24512523.

26. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate.* 2013 Feb 15;73(3):242-9. doi: 10.1002/pros.22563. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22821767.

27. Lughezzani G, Lazzeri M, Larcher A, Lista G, Scattoni V, Cestari A, Buffi NM, Bini V, Guazzoni G. Development and internal validation of a Prostate Health Index based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *J Urol.* 2012 Oct;188(4):1144-50. doi: 10.1016/j.juro.2012.06.025. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22901589.

28. van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T, Remzi M, Marberger M. The relationship between Prostate CAncer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int.* 2012 Feb;109(3):360-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10377.x. Epub 2011 Aug 26. PMID: 21883822.

29. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Ramírez M, Rubio L, Collado A, Casanova J, Gómez-Ferrer A, Ricós JV, Monrós JL, Dumont R, Ortiz B, Iborra I, García-Casado Z, Solsona E, López-Guerrero JA. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata [Outcomes of expanded use of PCA3 testing in a Spanish population with clinical suspicion of prostate cancer]. *Actas Urol Esp.* 2011 Nov-Dec;35(10):589-96. Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2011.04.001. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21700365.

30. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Iwata T, Kawauchi A, Miki T, Fors Z. Prostate cancer gene 3 urine assay for prostate cancer in Japanese men undergoing prostate biopsy. *Int J Urol.* 2011 Mar;18(3):200-5. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02711.x. PMID: 21332814.

31. Roobol MJ, Schröder FH, van Leenders GL, Hessels D, van den Bergh RC, Wolters T, van Leeuwen PJ. Performance of prostate cancer antigen 3 (PCA3) and prostate-specific antigen in Prescreened men: reproducibility and detection

characteristics for prostate cancer patients with high PCA3 scores (≥ 100). *Eur Urol.* 2010 Dec;58(6):893-9. doi: 10.1016/j.eururo.2010.09.030. Epub 2010 Sep 26. PMID: 20933321.

32. Ploussard G, Haese A, Van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Bastien L, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, Van Gils MP, Schalken JA, de La Taille A. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int.* 2010 Oct;106(8):1143-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09286.x. PMID: 20230386.

33. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, Schalken JA. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate.* 2010 Jan 1;70(1):10-6. doi: 10.1002/pros.21032. PMID: 19708043.

34. Stephan C, Jung K, Lein M, Rochow H, Friedersdorff F, Maxeiner A. PHI density prospectively improves prostate cancer detection. *World J Urol.* 2021 Jan 20. doi: 10.1007/s00345-020-03585-2. Epub ahead of print. PMID: 33471165.

35. McKiernan J, Noerholm M, Tadigotla V, Kumar S, Torkler P, Sant G, Alter J, Donovan MJ, Skog J. A urine-based Exosomal gene expression test stratifies risk of high-grade prostate Cancer in men with prior negative prostate biopsy undergoing repeat biopsy. *BMC Urol.* 2020 Sep 1;20(1):138. doi: 10.1186/s12894-020-00712-4. PMID: 32873277; PMCID: PMC7466797.

36. Stejskal J, Adamcová V, Záleský M, Novák V, Čapoun O, Fiala V, Dolejšová O, Sedláčková H, Veselý Š, Zachoval R. The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. *World J Urol.* 2021 Jun;39(6):1889-1895. doi: 10.1007/s00345-020-03397-4. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761380.

37. Shore ND, Pieczonka CM, Henderson RJ, Bailen JL, Saltzstein DR, Concepcion RS, Beebe-Dimmer JL, Ruterbusch JJ, Levin RA, Wissmueller S, Le TH, Gillatt D, Chan DW, Campbell DH, Walsh BJ. Development and evaluation of the MiCheck test for aggressive prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020 Aug;38(8):683.e11-683.e18. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.03.010. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32305266.

38. Poulsen MH, Feddersen S, Albitar M, Poulsen CA, Lund M, Pedersen TB, Mortensen MA, Lund L. A prospective study of a urine and plasma biomarker test for the prediction of gleason $\geq 3 + 4$ prostate cancer in a mixed cohort. *Scand J Urol.* 2020 Aug;54(4):323-327. doi: 10.1080/21681805.2020.1782979. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32608296.

39. Ried K, Tamanna T, Matthews S, Eng P, Sali A. New Screening Test Improves Detection of Prostate Cancer Using Circulating Tumor Cells and Prostate-Specific Markers. *Front Oncol.* 2020 Apr 23;10:582. doi: 10.3389/fonc.2020.00582. PMID: 32391268; PMCID: PMC7192049.

40.	Wu ZY, Yang C, Luo J, Deng SL, Wu B, Chen M. Establishment of reference intervals for serum [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA and prostate health index in healthy men. <i>Onco Targets Ther.</i> 2019 Aug 13;12:6453-6460. doi: 10.2147/OTT.S212340. PMID: 31616156; PMCID: PMC6698779.
41.	Gilani S, Shakery M, Shoureshi P, Salimi H, Maleki H, Alavi A, Khodadadi F. How is the association between urinary prostate cancer antigen 3 (PCA3) levels and Gleason scores in patients suspicious of prostate cancer? <i>Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.</i> 2019 Dec 15;11(6):283-288. PMID: 31993103; PMCID: PMC6971503.
42.	Alshalalfa M, Verhaegh GW, Gibb EA, Santiago-Jiménez M, Erho N, Jordan J, Yousefi K, Lam LLC, Kolisnik T, Chelissery J, Seiler R, Ross AE, Karnes RJ, Schaeffer EM, Lotan TT, Den RB, Freedland SJ, Davicioni E, Klein EA, Schalken JA. Low PCA3 expression is a marker of poor differentiation in localized prostate tumors: exploratory analysis from 12,076 patients. <i>Oncotarget.</i> 2017 Feb 7;8(31):50804-50813. doi: 10.18632/oncotarget.15133. PMID: 28881605; PMCID: PMC5584206.
43.	Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Miller K, Semjonow A. 2133 [-2] proPSA and Prostate Health Index (PHI) improve detection of prostate cancer at initial and repeated biopsies in young men (< 60 year old) preferentially detecting clinically significant cancer. <i>The Journal of Urology.</i> 2013 Apr;189(4S):e873-4.
Intervención	
1.	Wang WW, Sorokin I, Aleksic I, Fisher H, Kaufman RP Jr, Winer A, McNeill B, Gupta R, Tilki D, Fleshner N, Klotz L, DiRienzo AG, Tenniswood M. Expression of Small Noncoding RNAs in Urinary Exosomes Classifies Prostate Cancer into Indolent and Aggressive Disease. <i>J Urol.</i> 2020 Sep;204(3):466-475. doi: 10.1097/JU.0000000000001020. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191585.
2.	Connell SP, O'Reilly E, Tuzova A, Webb M, Hurst R, Mills R, Zhao F, Bapat B, Cooper CS, Perry AS, Clark J, Brewer DS. Development of a multivariable risk model integrating urinary cell DNA methylation and cell-free RNA data for the detection of significant prostate cancer. <i>Prostate.</i> 2020 May;80(7):547-558. doi: 10.1002/pros.23968. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32153047; PMCID: PMC7383590.
3.	Larsen LK, Jakobsen JS, Abdul-AI A, Guldberg P. Noninvasive Detection of High Grade Prostate Cancer by DNA Methylation Analysis of Urine Cells Captured by Microfiltration. <i>J Urol.</i> 2018 Oct;200(4):749-757. doi: 10.1016/j.juro.2018.04.067. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29702096.
4.	Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, Stearn S, Warren A, Barrett T, Koo B, Gallagher FA, Doble A, Kastner C, Parker RA. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. <i>Sci Rep.</i> 2016 Oct 17;6:35364. doi: 10.1038/srep35364. PMID: 27748407; PMCID: PMC5066204.
5.	Stephan C, Lein M, Matalon J, Kilic E, Zhao Z, Busch J, Jung K. Serum Vitamin D is Not Helpful for Predicting Prostate Cancer Aggressiveness Compared with the

Prostate Health Index. *J Urol.* 2016 Sep;196(3):709-14. doi: 10.1016/j.juro.2016.03.009. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26976204.

6. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, Belzer S, Skog J, O'Neill V, Cochran JS, Brown GA. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015 Dec;18(4):370-5. doi: 10.1038/pcan.2015.40. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26345389.
7. Zhang W, Ren SC, Shi XL, Liu YW, Zhu YS, Jing TL, Wang FB, Chen R, Xu CL, Wang HQ, Wang HF, Wang Y, Liu B, Li YM, Fang ZY, Guo F, Lu X, Shen D, Gao X, Hou JG, Sun YH. A novel urinary long non-coding RNA transcript improves diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate.* 2015 May;75(6):653-61. doi: 10.1002/pros.22949. Epub 2015 Jan 18. PMID: 25597901.
8. Guo J, Liu D, Zhang X, Johnson H, Feng X, Zhang H, Wu AHB, Chen L, Fang J, Xiao Z, Xiao K, Persson JL, Zou C. Establishing a Urine-Based Biomarker Assay for Prostate Cancer Risk Stratification. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Dec 10;8:597961. doi: 10.3389/fcell.2020.597961. PMID: 33363151; PMCID: PMC7758396.
9. Montoya Perez I, Jambor I, Pahikkala T, Airola A, Merisaari H, Saunavaara J, Alinezhad S, Väänänen RM, Tallgrén T, Verho J, Kiviniemi A, Ettala O, Knaapila J, Syvänen KT, Kallajoki M, Vainio P, Aronen HJ, Pettersson K, Boström PJ, Taimen P. Prostate Cancer Risk Stratification in Men With a Clinical Suspicion of Prostate Cancer Using a Unique Biparametric MRI and Expression of 11 Genes in Apparently Benign Tissue: Evaluation Using Machine-Learning Techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2020 May;51(5):1540-1553. doi: 10.1002/jmri.26945. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31588660.
10. Bhakdi SC, Suriyaphol P, Thaicharoen P, Grote STK, Komoltri C, Chaiyaprasithi B, Charnkaew K. Accuracy of Tumour-Associated Circulating Endothelial Cells as a Screening Biomarker for Clinically Significant Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 27;11(8):1064. doi: 10.3390/cancers11081064. PMID: 31357651; PMCID: PMC6721410.
11. Ankerst DP, Goros M, Tomlins SA, Patil D, Feng Z, Wei JT, Sanda MG, Gelfond J, Thompson IM, Leach RJ, Liss MA. Incorporation of Urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2:ERG into Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator. *Eur Urol Focus.* 2019 Jan;5(1):54-61. doi: 10.1016/j.euf.2018.01.010. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29422418; PMCID: PMC6077104.
12. O'Reilly E, Tuzova AV, Walsh AL, Russell NM, O'Brien O, Kelly S, Dhomhnallain ON, DeBarra L, Dale CM, Brugman R, Clarke G, Schmidt O, O'Meachair S, Patil D, Pellegrini KL, Fleshner N, Garcia J, Zhao F, Finn S, Mills R, Hanna MY, Hurst R, McEvoy E, Gallagher WM, Manecksha RP, Cooper CS, Brewer DS, Bapat B, Sanda MG, Clark J, Perry AS. epiCaPture: A Urine DNA Methylation Test for Early Detection of Aggressive Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019;2019:PO.18.00134. doi: 10.1200/PO.18.00134. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30801051; PMCID: PMC6383793.
13. Gu CY, Huang YQ, Han CT, Zhu Y, Bo D, Meng J, Qin XJ, Ye DW. Clinical significance of urine prostatic exosomal protein in the diagnosis of prostate cancer.

Am J Cancer Res. 2019 May 1;9(5):1074-1078. PMID: 31218113; PMCID: PMC6556599.

14. Roberts MJ, Richards RS, Chow CW, Doi SA, Schirra HJ, Buck M, Samaratunga H, Perry-Keene J, Payton D, Yaxley J, Lavin MF, Gardiner RA. Prostate-based biofluids for the detection of prostate cancer: A comparative study of the diagnostic performance of cell-sourced RNA biomarkers. *Prostate Int.* 2016 Sep;4(3):97-102. doi: 10.1016/j.pnil.2016.04.002. Epub 2016 May 5. PMID: 27689066; PMCID: PMC5031901.
15. Albitar M, Ma W, Lund L, Albitar F, Diep K, Fritsche HA, Shore N. Predicting Prostate Biopsy Results Using a Panel of Plasma and Urine Biomarkers Combined in a Scoring System. *J Cancer.* 2016 Feb 2;7(3):297-303. doi: 10.7150/jca.12771. PMID: 26918043; PMCID: PMC4747884.

Protocolo

16. Johnston E, Pye H, Bonet-Carne E, Panagiotaki E, Patel D, Galazi M, Heavey S, Carmona L, Freeman A, Trevisan G, Allen C, Kirkham A, Burling K, Stevens N, Hawkes D, Emberton M, Moore C, Ahmed HU, Atkinson D, Rodriguez-Justo M, Ng T, Alexander D, Whitaker H, Punwani S. INNOVATE: A prospective cohort study combining serum and urinary biomarkers with novel diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction and characterization of prostate cancer. *BMC Cancer.* 2016 Oct 21;16(1):816. doi: 10.1186/s12885-016-2856-2. PMID: 27769214; PMCID: PMC5073433.

Abstract

1. Schwen ZR, Mamawala M, Tosoian JJ, Druskin SC, Ross AE, Sokoll LJ, Epstein JI, Carter HB, Gorin MA, Pavlovich CP. Prostate Health Index and multiparametric magnetic resonance imaging to predict prostate cancer grade reclassification in active surveillance. *BJU Int.* 2020 Sep;126(3):373-378. doi: 10.1111/bju.15101. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32367635.
2. Lopes Vendrami C, McCarthy RJ, Chatterjee A, Casalino D, Schaeffer EM, Catalona WJ, Miller FH. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. *Urology.* 2019 Jul;129:153-159. doi: 10.1016/j.urology.2019.03.018. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30926382; PMCID: PMC6592745.
3. Busetto GM, Del Giudice F, Maggi M, De Marco F, Porreca A, Sperduti I, Magliocca FM, Salciccia S, Chung BI, De Berardinis E, Sciarra A. Prospective assessment of two-gene urinary test with multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy. *World J Urol.* 2021 Jun;39(6):1869-1877. doi: 10.1007/s00345-020-03359-w. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681273.
4. Chiu PK, Teoh JY, Cho CC, Lam YT, Hong YL, Wong SY, Chu WC, Sung JJ, Roobol MJ, Ng CF. Prostate cancer screening program with PSA, Prostate Health Index and MRI in a prospective cohort of Hong Kong Chinese men—an interim result. *European Urology Open Science.* 2020 Jul 1;19:e162.

5. Vlaeminck V, Rebillard X, Lamy PJ, Potiron E, Colin P, Irani J, Roumiguié M, Vincendeau S, Cussenot O, Colombel M, De La Taille A. Clinical value of the integration of Prostate Health Index (PHI) in multiparametric MRI-based diagnostic strategies to detect clinically-significant prostate cancer. Results from the French prospective multicenter PHI-1 study. *European Urology Open Science*. 2020 Jul 1;19:e523-4.
6. Guzman EF, Esteban MD, Hermosa PC, Figuero CR, Malo RV, Mediavilla EA, Formoso NG, Barseló ER, Blanco EH, Díez GV, Juanatey FC. Optimization in screening and diagnosis of Prostate Cancer (PCa): Use of Prostate Health Index (PHI) and mMRI in biopsy-naïve patients. *European Urology Open Science*. 2020 Jul 1;19:e163-4.
7. Noerholm M, Torkler P, Donovan MJ, Skog J, Mckiernan JM. Use of a urine exosome RNA test to assess risk of high-grade prostate cancer in men with a prior negative biopsy. *European Urology Open Science*. 2020 Jul 1;19:e169.
8. Song WH, Baek SR, Nam JK, Park SW, Lee SD. Clinical implication of prostate health index density in patients with Prostate Image Reporting and Data System 3 lesion. *European Urology Open Science*. 2020 Jul 1;19:e513.
9. Kohaar I, Banerjee S, Chen Y, Ali A, Kagan J, Srivastava S, Cullen J, Rosner I, Srivastava S, Petrovics G. Urine-based gene expression panels with focus on prostate cancer in African Americans. In cancer epidemiology biomarkers & prevention 2020 Jun 1 (Vol. 29, No. 6). 615 Chestnut st, 17th floor, Philadelphia, pa 19106-4404 USA: Amer Assoc Cancer Research.
10. Nolte A, Wayne* G, Nagoda E, Wong V, Cedeno J, Perez A, Nieder A. MP27-08 Urinary exosome test and mp-mri for prostate cancer screening: balancing costs and benefits. *The Journal of Urology*. 2020 Apr;203(Supplement 4):e412-3.
11. Richgels* J, Wackerbarth J, Helfand B, Glaser A. PD48-07 Clinical use of prostate health index (phi) for detection of prostate cancer in 3,318 patients. *The Journal of Urology*. 2020 Apr;203(Supplement 4):e996-7.
12. Hendriks* R, van der Leest M, Israël B, Hannink G, Setiasti AY, Cornel E, Hulsbergen-van de Kaa C, Klaver S, Sedelaar M, Van Criekinge W, de Jong H. PD53-04 The SelectMDx urinary-biomarker test: role in the detection of high-grade prostate cancer and in combination with multi-parametric magnetic resonance imaging in a contemporary prospective cohort of biopsy-naïve men. *The Journal of Urology*. 2020 Apr;203(Supplement 4):e1097-8.
13. Fernández* E, Domínguez M, Calleja P, Ramos E, Varea R, Alonso E, Herrero E, Velilla G, Campos F, Ballester R, Azueta A. PD53-08 Prostate Health Index (PHI): Usefulness in biopsy-naïve patients. *The Journal of Urology*. 2020 Apr;203(Supplement 4):e1099-100.
14. Pan* P, Fan YH, Lin TP, Chen WR, Huang TH, Wei TC, Huang IS, Lin CC, Huang EY, Chung HJ, Huang WJ. PD53-12 The Prostate Health Index improves predictive value in patients with pi-rads 3 lesions. *The Journal of Urology*. 2020 Apr;203(Supplement 4):e1101-2.

15. Cani AK, Hu K, Liu CJ, Siddiqui J, Zheng Y, Han S, Nallandhighal S, Hovelson DH, Xiao L, Pham T, Eyrich NW, Zheng H, Vince R Jr, Tosoian JJ, Palapattu GS, Morgan TM, Wei JT, Udager AM, Chinnaiyan AM, Tomlins SA, Salami SS. Development of a Whole-urine, Multiplexed, Next-generation RNA-sequencing Assay for Early Detection of Aggressive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021 Mar 31:S2588-9311(21)00046-8. doi: 10.1016/j.euo.2021.03.002. Epub ahead of print. PMID: 33812851.
16. De La Calle C, Fasulo V, Cowan J, Herlemann A, Chu C, Gadzinski A, et al. Cooperberg MR, Shinohara K, Carroll P. Clinical utility of biomarkers 4K score, SelectMDx and ExoDx with MRI for the detection of high-grade prostate cancer. *J Urol*. 2020:203
17. Becher E, Wysock JS, Persily J, Loeb S, Lepor H. Concordance and Performance of 4Kscore and SelectMDx for Informing Decision to Perform Prostate Biopsy and Detection of Prostate Cancer. *Urology*. 2020 Jul;141:119-124. doi: 10.1016/j.urolgy.2020.02.032. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32294481.
18. Lantz A, Falagario UG, Jambor I, Martini A, Ratnani P, Wagaskar V, Treacy PJ, Veccia A, Bravi CA, Bashorun HO, Phillip D, Lewis S, Haines K, Cormio L, Carrieri G, Tewari A. Using biomarkers in patients with positive multiparametric magnetic resonance imaging: 4Kscore predicts the presence of cancer outside the index lesion. *Int J Urol*. 2021 Jan;28(1):47-52. doi: 10.1111/iju.14385. Epub 2020 Sep 27. PMID: 32985040.
19. Oune N, Nguyentat MT, Sasani A, Bhattar P, Chahine C, Kohanteb PA, Glavis-Bloom J, Uchio E, Houshyar R. Radiogenomic model for detecting prostate cancer. *Injournal of investigative medicine* 2020 jan 1 (vol. 68, pp. A46-a46). British Med Assoc House, Tavistock Square, London Wc1h 9jr, England: BMJ Publishing Group.
20. Garrido MM, Bernardino RM, Ribeiro RM, Pereira MH, Pinheiro LC, Guimarães JT. Prostate health index improves prostate cancer detection. En: 11th National Scientific Congress SPML. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), vol. 58, no. 1, 2020, pp. eA1-eA77. doi:10.1515/cclm-2019-1173.
21. Fasulo V, Lazzeri M, Corbetta M, Paciotti M, Maffei D, Soldà G, Domanico L, Frego N, Regis F, Diana P, Asselta R. TMPRSS2: ERG expression in prostate cancer—Imaging and clinicopathological correlations.
22. McKiernan JM, Tutrone RF, Donovan MJ, Torkler P, Noerholm M, Alter J, Skog J. Urine exosome gene expression assay net benefit analysis in a large pooled cohort.
23. Lee KM, Jones JA, Efimova O, DuVall SL, Lynch JA. The use of DNA promoter methylation testing for prostate cancer diagnosis in the Department of Veterans Affairs.
24. Li L, Tao W, He Y, He T, Li Q, Wu Z, Deng W, Zhang L. A urine exosomal circRNA classifier for detection of high-grade prostate cancer at initial biopsy: A multicenter, retrospective study.

25. Fairey AS, Paproski RJ, Pink D, Sosnowski DL, Vasquez C, Donnelly B, Hyndman ME, Aprikian AG, Beatty P, Lewis JD. Clinical analysis of the extracellular vesicle-fingerprint score blood test to refine the prediction of clinically significant prostate cancer and avoid prostate biopsy
26. Busetto G, Del Giudice F, Maggi M, De Marco F, De Berardinis E, Sciarra A. Implementation of Select-MDx urinary test in the pre-biopsy setting for prostate cancer detection: Preliminary results from a prospective single-center pilot-study. *European Urology Supplements*. 2019 Oct 1;18(9):e3342.
27. Woo J, Santasusagna S, Banks J, Dominguez-Andres A, Yadav K, Pippa R, Carceles-Cordon M, Lallas CD, Luyao G, Rodriguez-Bravo V, Tewari A. Urine extracellular vesicle GATA2 mRNA alone and in a multigene test predicts initial prostate biopsy result. *Annals of Oncology*. 2019 Oct 1;30:v349.
28. Akdogan N, Aridogan IA, Izol V, Deger M, Gokalp F, Bayazit Y, Tansug MZ. Use of the prostate health index in the detection of prostate cancer at all PSA levels (use of prostate health index in prostate cancer). *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13922. doi: 10.1111/ijcp.13922. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33300224.
29. Leow J, Yeow Y, Tan T. Utility of MRI fusion-targeted transrectal prostate biopsy and prostate health index in detection of clinically significant prostate cancer. In *International Journal of Urology* 2019 Aug 1 (Vol. 26, pp. 84-85). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
30. Li TR, Hsieh PF. Prostate Health Index (PHI) for cancer detection: its correlation with gleason score, and pathological variables after radical prostatectomy in Taiwanese cohort. In *International Journal of Urology* 2019 Aug 1 (Vol. 26, pp. 180-180). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
31. Filella X, Foj L, Augé JM, Molina R. Prostate Health Index density in prostate cancer detection. En: 45th Annual Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): Abstract book. *Tumor biol*. 2019 Jul 3; 41(3):1337-1347. doi: 10.1177/1010428319842942.
32. Cani AK, Hu K, Liu CJ, Siddiqui J, Zheng Y, Han S, Nallandhighal S, Hovelson DH, Xiao L, Pham T, Eyrich NW, Zheng H, Vince R Jr, Tosoian JJ, Palapattu GS, Morgan TM, Wei JT, Udager AM, Chinnaiyan AM, Tomlins SA, Salami SS. Development of a Whole-urine, Multiplexed, Next-generation RNA-sequencing Assay for Early Detection of Aggressive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021 Mar 31:S2588-9311(21)00046-8. doi: 10.1016/j.euo.2021.03.002. Epub ahead of print. PMID: 33812851.
33. Thandapani K, Chau TW, Hui WQ, Lincoln T, Chiong E. Is it necessary to biopsy indeterminate lesions on multiparametric MRI (mpMRI) scan of prostate?. In *BJU INTERNATIONAL* 2019 Apr 1 (Vol. 123, pp. 34-34). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
34. Pan PH, Lin TP, Fan YH, Wei TC, Huang YS, Lin CC, et al. Prostate health index for prostate cancer detection in patient underwent magnetic resonance

imaging transrectal ultrasound fusion prostate biopsy. J Urol. 2019 May 4; 201(4):e653–e654. doi:10.1097/01.JU.0000556342.55323.6f.

35. Whelan* P, Tan WP, Poirier J, Deane L. MP28-17 The addition of biomarkers to PSA and mpMRI may improve prostate cancer detection rate. The Journal of Urology. 2019 Apr;201(Supplement 4):e410-1.
36. Cheng YT, Chiu ST, Chiang CH, Chen CH, Pu YS, Hong JH, et al. Prostate health index density significantly improves the accuracy of predicting clinically significant prostate cancer in men undergoing prostate biopsy. J Urol. 2019 May 4; 201(4):e411. doi:10.1097/01.JU.0000557534.75965.1d.
37. Haese A, Brawer M, Hessels D, Steyaert S, Trooskens G, Vlaeminck-Guillem V, et al. A 2-gene mRNA urine test for detection of high-grade prostate cancer prior to initial prostate biopsy. European Urology Supplements. 2019 Mar 1;18(1):e133-4.
38. Gnanapragasam VJ, Barret T, Starling L, George A, Burling K, Saeb-Parsy K, Kastner C, Lamb B, Kim L. Use of the PHI assay as a first line triaging test in an image-guided prostate cancer diagnostic pathway. The PHI in Refining MRI (PRIM) study. European Urology Supplements. 2019 Mar 1;18(1):e129.
39. Niknafs Y, Tosoian J, Morgan T, Tomlins S, Chinnaiyan AM. Identification of clinically significant prostate cancer using a novel multiplexed urine biomarker panel. European Urology Supplements. 2019 Mar 1;18(1):e135.
40. Noerholm M, McKiernan J, Donovan MJ, Partin A, Carter B, Brown G, Margolis E, Torkler P, Skog J, Shore N, Andriole G. Pooled analysis of > 1000 patients enrolled in two independent prospective validation studies show consistent performance of a urine exosome gene expression assay to rule-out benign and low-grade prostate cancer at initial biopsy. European Urology Supplements. 2019 Mar 1;18(1):e132.
41. Law MC, Lo KK, Wong KH, Kwok SC, Liu PL. Use of prostate health index (phi) before repeated transrectal ultrasound biopsy in Chinese population: a prospective study. In BJU International 2019 Mar 1 (Vol. 123, pp. 7-8). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
42. Donovan MJ, Noerholm M, Torkler P, Skog J, Margolis E, Brown GA, McKiernan JM. Performance of a validated urine exosome gene expression test (EPI) in men within the USPSTF suggested age-group of 55 to 69 years at initial biopsy with a PSA 2-10 ng/ml.
43. Woo J, Santasusagna S, Leiby B, Yadav KK, Dominguez-Andres A, Pippa R, Wang KR, Carceles-Cordon M, Fields S, Weil R, Stolovitzky GA. GATA2 exosomal mRNA: A novel urine biomarker for the diagnosis of clinically significant prostate cancer.
44. Hoyer G, Crawford ED, Arangua P, Stanton W, La Rosa FG, Poage W, Lucia MS, van Bokhoven A, Werahera PN. SelectMDx versus Prostate Health Index in the identification of high-grade prostate cancer.

45. Govers T, Resnick MJ, Trooskens G, Van Criekinge W, Schalken JA. Cost-effectiveness of a two-gene urine biomarker assay in MRI strategies for the initial detection of prostate cancer.
46. Tilki D, Hessels D, Trooskens G, Mulders S, Brawer M, Van Criekinge W, Groskopf J, Haese A. Validation of a two-gene mRNA urine test for detection of high-grade prostate cancer in German men.
47. Porzycki P, Ciszkowicz E. Initial experience with SelectMDx test in patients considered for prostate biopsy. *European Urology Supplements*. 2019 May 1;18(2):e2316.
48. Barisiene M, Stanciute D, Jurkeviciene J, Zelvy A, Ulys A, Jankevicius F. Whether p2PSA,% p2PSA and Prostate Health Index improves clinically significant prostate cancer detection in men with PSA range 2-10 ng/ml. *European Urology Supplements*. 2019 May 1;18(3):e2437.
49. Sanchis-Bonet A, Ortega-Polledo L, Garcia-Loarte EE, Rodriguez-Elena L, Bajo-Chueca A, Roman-Curto I, Sanchez-Chapado M. Utility of Prostate Health Index and Prostate Health Index Density in predicting detection of clinically significant prostate cancer in a cohort of patients with PSA in the grey zone and normal digital rectal examination. *European Urology Supplements*. 2019 Nov 1;18(11):e3420.
50. Teoh JY, Leung CH, Wang MH, Chiu PK, Yee CH, Ng CF, Wong MC. The cost-effectiveness of prostate health index for prostate cancer detection in Chinese men. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2020 Dec;23(4):615-21.
51. Barisiene M, Stanciute D, Bakavicius A, Jurkeviciene J, Zelvy A, Ulys A, Jankevicius F. Diagnostic accuracy of [-2] proPSA,% p2PSA and Prostate Health Index for prostate cancer detection.
52. Woon D, Cáceres JOH, Vangala S, Goldberg H, Chandrasekar T, Klaassen Z, et al. 4Kscore and PCA3 tests concordance in predicting positive biopsy for clinically significant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2018 Jun; 12 (6Suppl2): S51-S136.
53. Pchejetski D, Shah TT, Alshaker H, Ramadass A, Hunter E, Akoulitchiev A, Winkler M. MP35-13 White blood cells from prostate cancer patients carry distinct chromosome conformations. *The Journal of Urology*. 2018 Apr;199(4S):e452-.
54. McKiernan J, Donovan M, Margolis E, Partin A, Brown G, Torkler P, Noerholm M, Bentis C, Skog J, Shore N, Carroll P. MP46-05 Development of a clinical implementation plan (carepath) for a novel urine exosome gene expression assay as part of a two-cohort, adaptive decision impact utility trial. *The Journal of Urology*. 2018 Apr;199(4S):e607-.
55. McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, Partin A, Carter B, Brown G, Torkler P, Noerholm M, Skog J, Shore N, Andriole G. A prospective adaptive utility trial to validate performance of a novel urine exosome gene expression assay to predict

high-grade prostate cancer in patients with prostate-specific antigen 2–10 ng/ml at initial biopsy. *European urology*. 2018 Dec 1;74(6):731-8.

56. Trooskens G, Yantisetiasti A, Hendriks R, Van Oort I, Mulders P, Hulsbergen-van de Kaa C, Van Criekinge W, Schalken J. MP46-11 Evaluation of two urinary rna biomarker tests with an epigenetic dna assay for the identification of men with high-grade prostate cancer. *The Journal of Urology*. 2018 Apr;199(4S):e610-.

57. Sanda M, Huang E, Patil D, Sokoll L, Chan D, Scherr D, Siddiqui J, Wei J. MP40-13 Optimized clinical algorithm to combine testing of serum phi and urinary PCA3 to improve prostate cancer detection by reducing unnecessary biopsy. *The Journal of Urology*. 2018 Apr;199(4S):e524-.

58. Hessels D, Govers TM, Vlaeminck-Guillem V, Schmitz-Dräger BJ, Stief CG, Martinez-Ballesteros C, Ferro M, Borque-Fernando A, Rubio-Briones J, Sedelaar JM, van Criekinge W. Cost-effectiveness of SelectMDx for prostate cancer in four European countries: a comparative modeling study. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2019 Mar;22(1):101-9.

59. Lee M, Siddiqui J, Wei JT, Palapattu GS, Chinnaiyan AM, Tomlins SA, Salami SS. MP35-19 Association of urinary PCA3 and TMPRSS2:ERG risk groups with detection of prostate cancer at repeat biopsy in men with an initial negative prostate biopsy. *The Journal of Urology*. 2018 Apr;199(4S):e455-.

60. Pang ST, Chang YH, Lin PH, Chang Y, Watson D, Segurado O, Lu SH, Lai JC, Shao HJ, Chang SE, Hsieh B. ProsPective clinical study of Prostate cancer (Pca) rule-out Blood test for Psa Gray Zone Patients usinG sensitive circulatinG tumor cell assay. *Age*. 2018 Feb 20;7(1):0-049.

61. Dolejsova O, Fuchsova R, Topolcan O, Kucera R, Hora M, Svobodova H, et al. Can PHI better separate Gleason score 6 tumors and facilitate decision for right management for patients with prostate cancer? *Tumor biol*. 2017 Dec 22; 9-10. doi: 10.1177/1010428317742551.

62. Dragomir A, Bonnevier E, Kassouf W, Aprikian A, Palenius E, Nazha S. Integrating Novel Screening Methods For Prostate Cancer, Cost-Utility Interventions. *Value in Health*. 2017 Oct 1;20(9):A589-90.

63. Cheng YT, Chiang CH, Lu YC, Pu YS, Huang CY. The application of prostate health index in Tawanese prostate cancer detection-a prospective validation. In *International Journal of Urology* 2017 Aug 1 (Vol. 24, pp. 11-11). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.

64. Partin A, Torkler P, Noerholm M, Skog J, Donovan M. Interim results of a novel 'adaptive' registration-utility trial assessing the performance of exoDX®(prostate) Intelliscore (epi); a non-dre urine exosome gene expression assay to predict high grade disease on initial biopsy.: PNFLBA-15. *The Journal of Urology*. 2017 Apr;197(4).

65. Donovan M, Torkler P, Skog J, Noerholm M, Carroll P. Performance of a validated urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate

cancer utilizing the International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 grading system. *J. Clin. Oncol.* 2017 Feb 20;35:49.

66. Higgins CE, Neybold P, Barnes CR, Mathur V, Dong Y, Reeve M, et al. Validation of serum-based 4Kscore Test for detection of high grade prostate cancer. *Clinical Chemistry*. 2017; 63 (1): S5.

67. Fiala V, Čapoun O, Sobotka R, Pešl M, Soukup V, Bernard O, Zámečník L, Dvořáček J, Hanuš T. The use of the prostate health index in daily clinical practice. *European Urology Supplements*. 2016 Dec 1;15(11):e1366.

68. Sivkov A, Efremov G, Mihaylenko D, Grigoryeva M, Kaprin A, Apolikhin O. PCA3 and TMPRSS2-ERG for prostate cancer diagnosis. *European Urology Supplements*. 2016;13(15):e1561.

69. Qian K. Integrating phi into prostate cancer detection. *Malays J Pathol*. 2016; 38 (2):187.

70. PUN T, MAN C, CHU S, YEUNG V, YU T. The application of prostate health index in the patient selection for prostatic biopsies in a Hong Kong centre: C-OPRO-8631. *International Journal of Urology*. 2016 Jul;23.

71. Lughezzani G;Lazzeri M;Hurle R;Buffi NM;Casale P;Fiorini G, et al. Clinical utility of PHI (Prostate Health Index) in men with tpsa> 10 ng/ml. results from a multicentric european study.

72. Hendriks R, Dijkstra S, Cornel E, Jannink S, de Jong H, Hessels D, et al. Multicenter validation study of a molecular urine test to predict high-grade prostate cancer. *J Urol*. 2016 May 6; 195 (4S): e9-e10. doi:10.1016/j.juro.2016.02.1874.

73. Glaser A, Cooper P, Roehl K, Catalona W. Comparison of prostate health index (PHI) and multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) in detection of clinically-significant prostate cancer. *J Urol*. 2016 May 6; 195 (4S): e162-e163. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.2570.

74. Shi T, Gao Y, Qian WJ, Leach R, Thompson I, Quek SI, Ellis W, Vitello E, Liu A. S&T-10 Prostate cancer diagnosis by multiple secreted protein biomarkers in voided urine. *The Journal of Urology*. 2016 Apr;195(4S):e312-.

75. Van Neste L, Trooskens G, Hendriks RJ, Schalken J, Van Criekinge W. MP53-04 Identification of high-grade prostate cancer using urine-based molecular biomarkers combined with clinical risk factors. *The Journal of Urology*. 2016 Apr;195(4S):e698.

76. Donovan M, Bentink S, Noerholm M, O'Neill V, Skog J. 389 Performance of a validated urine-exosome gene signature on initial biopsy in the 4-10ng/ml PSA gray zone: Assessment of avoided biopsies and impact of an adjusted cut-point. *European Urology Supplements*. 2016;3(15):e389.

77. Donovan M, Bentink S, Noerholm M, O'Neill V, Skog J. Extended analysis of a validated urine-exosome signature to predict high grade prostate cancer on initial biopsy: Performance across multiple sub-groups.
78. Feibus AH, Sartor AO, Moparty K, Kattan MW, Chagin KM, Ledet EM, Levy J, Lee B, Thomas R, Silberstein JL. Utility of PCA3 and TMPRSS2: ERG urinary biomarkers in African American men undergoing prostate biopsy.
79. Richard R, Gingras ME, Savoie M, Breault G, Fournier S, Daigle M, et al., A novel urinary EV-based prostate cancer assay that correctly predicts cancer grade as identified in the biopsy sample. *J Extracell Vesicles*. 2016; 5: 38. doi: 10.3402/jev.v5.31552.
80. Gauhaar V, Tan GLL, Goh YSB. Prospective evaluation of the utility of % P2psa and the Prostate Health Index (PHI), in predicting prostate cancer in initial prostate biopsies of Singaporean men, with total PSA between 4.0 and 10 ng/ml. In *BJU International* 2015 Mar 1 (Vol. 115, pp. 3-3). 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
81. Nickens K, Ali A, Scoggin T, Tan SH, Ravindranath L, McLeod D, Tacha D, Sesterhenn I, Dobi A, Srivastava S, Petrovics G. Evaluation of a multiplex biomarker assay for the detection of prostate cancer cells in urine.
82. De Luca S, Passera R, Bollito E, Vatrano S, Sottile A, Amparore D, Cattaneo G, Ottaviano G, Checcucci E, Bertolo R, Porpiglia F. Prostate Cancer Gene 3 Score, Prostate Health Index and percentage-free prostate-specific antigen: which is the best in differentiating histological inflammation from prostate cancer and other non-neoplastic alterations of the prostate at initial biopsy?. In *Anticancer Research* 2015 Jun 1 (Vol. 35, No. 6, pp. 3723-3724). Editorial Office 1st Km Kapandritiou-Kalamou Rd Kapandriti, Po Box 22, Athens 19014, Greece: Int Inst Anticancer Research.
83. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, Belzer S, Skog J, Brown GA, Cochran JS, O'Neill V. Interim performance of a non-DRE urine exosome gene signature to predict Gleason ≥ 7 prostate cancer on initial prostate needle biopsy from patients enrolled in a prospective observational trial. *J. Clin. Oncol.*. 2015 May 20;33(Suppl 15):5064.
84. Rubio-Briones J, Casanova J, Dumont R, Rubio L, Fernandez-Serra A, Casanova-Salas I, Domínguez-Escrig J, Ramírez-Backhaus M, Collado A, Gómez-Ferrer A, Iborra I. 315 prospective randomized controlled study of the role of PSA and PCA3 testing in a sequential manner in an opportunistic screening program for early diagnosis of prostate cancer. *European Urology Open Science*. 2015 Apr 1;14(2):e315.
85. Wei J, Siddiqui J, Siddiqui R, Chinnaiyan AM, Kunju LP, Mehra R, Snyder D, Tomlins SA. PD44-07 Effectiveness of serum PSA, urine PCA3 and urine TMPRSS2:ERG fusion as a novel urinary biomarker panel in clinical practice. *The Journal of Urology*. 2015 Apr;193(4S):e899-900.
86. Sanda M, Feng Z, Wei J, Howard D, Rubin M, Groskopf J, Sokoll L, Chan D, Regan M, Patil D, Salami S. PI-08 Combining urine PCA3 and TMPRSS2:ERG

tests to refine prostate cancer detection-validation study and health economic analysis. *The Journal of Urology*. 2015 Apr;193(4S):e982-3.

87. Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, Belzer S, Skog J, Brown GA, Cochran JS, O'Neill V. A first catch, non-DRE urine exosome gene signature to predict Gleason 7 prostate cancer on an initial prostate needle biopsy. In *Genitourinary Cancers Symposium*. Orlando, FL 2015 Mar 1.
88. SANT G. The 4Kscore test-a new blood biomarker for aggressive prostate cancer. *Bju International*. 2015 Feb;115:1-2.
89. Skog J, Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, Belzer S, Brown GA, et al., A urine exosome gene signature predictive of aggressive prostate cancer (Gleason = 7). *J Extracell Vesicles*. 2015; 4(1): 190.
90. Albitar M, Ma W, Albitar FS, Diep K, Fritsche HA, Shore ND. Using a combination of plasma and urine biomarkers along with serum PSA in predicting prostate cancer and screening for high-risk cancer.
91. Fukabori Y, Yamazaki H, Yanagibayashi A, Yashi M, Abe H, Betsunoh H, Masuda A, Yuki H, Arai K, Kamai T. FGF7 as a candidate urine biomarker for prostate cancer detection.
92. Nordström T, Vickers AJ, Lilja HG, Grönberg H, Eklund M. 339 A head to head comparison between a 4-kallikrein panel and a [-2] proPSA derivative model. *European Urology Supplements*. 2014 Apr 1;13(1):e339.
93. Abrate A, Lazzeri M, Buffi N, Haese A, De La Taille A, McNicholas T, Palou Redorta J, Lughezzani G, Gadda GM, Lista G, Kinzikeeva E. Accuracy of p2PSA and derivatives (% p2PSA and PHI) in predicting prostate cancer in obese men from a multicenter European study.
94. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, De Jong H, Melchers WJ, Cornel EB, De Reijke TM, Vergunst H, Kil P, Knipscheer BC. 351 QUATTRO, a four gene prognostic biomarker panel for prostate cancer. *European Urology Supplements*. 2014 Apr 1;13(1):e351.
95. Ohigashi T, Yamashita H, Koshida T, Arakawa T, Mizuno R, Nakashima J. The efficacy of pca3 for predicting significant prostate cancer before biopsy. *Urology*. 2013; 82(3): S278-S279.
96. Stephan C, Semjonow A, Schulze-Forster K, Cammann H, Hu X, Miller K, Jung K, Friedersdorff F. 859 Parallel measurement of urinary PCA3 and TMPRSS2: ERG with serum [- 2] proPSA based Phi for prostate cancer detection. *European Urology Supplements*. 2013;1(12):e859.
97. De Luca S, Passera R, Milillo A, Coda R, Squeo MS, Randone DF. Chronic prostatitis and high-grade prostate intraepithelial neoplasia (HG-PIN) do not influence urinary PCA3 score. In *Anticancer Research* 2013 May 1 (Vol. 33, No. 5, pp. 2255-2256). Editorial Office 1st Km Kapandritiou-Kalamou Rd Kapandriti, Po Box 22, Athens 19014, Greece: Int Inst Anticancer Research.

98. Ferro M, Marino A, Gargiulo L, Cosimato V, Mazzarella C, Perruolo G, Bruzzese D, Terracciano D, Cimmino A, Scafuro C, Mastella F. Increasing prostate cancer detection by a model including prostate health index (PHI) and prostate cancer antigen 3 (PCA3). In *Anticancer Research*. 2013 May 1 (Vol. 33, No. 5, pp. 2275-2276). Editorial Office 1st Km Kapandritiou-Kalamou Rd Kapandriti, Po Box 22, Athens 19014, Greece: Int Inst Anticancer Research.
99. Semjonow A. Added value of new tests for prostate cancer detection. *Biochim Clin*. 2013; 37: S28-S29.
100. Fukabori Y, Yamazaki H, Kambara T, Arai K, Kamai T. 2050 FGFR2IIIB, PSGR AND EZH2 as candidate urine biomarkers for prostate cancer detection. *The Journal of Urology*. 2013 Apr;189(4S):e841-.
101. Rubio-Briones J, Casanova J, Dumont R, Rubio L, Fernandez-Serra A, Casanova-Salas I, Domínguez-Escrig J, Ramírez-Backhaus M, Collado A, Gómez-Ferrer A, Iborra I. Optimizing prostate cancer screening; prospective randomized controlled study of the role of PSA and PCA3 testing in a sequential manner in an opportunistic screening program. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2014 May 1;38(4):217-23.
102. McNicholas T, Lazzeri M, Haese A, De La Taille A, Palou J, Lughezzani G, Scattoni V, Lista G, Larcher A, Cestari A, Buffi N. 137 PHI (Prostate Health Index) and % p2PSA for prediction of prostate cancer in men younger than 60 years of age. A nested-case control study from PROpsa Multicentric European Study (PROMetheuS project).
103. Apolikhin OI, Sivkov AV, Severin SE, Keshishev NG. Panel of Molecular Markers for Prostate Cancer Diagnosis. *Annals of Oncology*. 2014 Sep 1;25:iv78.
104. Zhang W, Wang Z, Gupta M. Diagnostic and prognostic value of urinary PCA3 for prostate cancer: Comparison with, total and free PSA, and with PSA velocity. *Clin Chem*. 2012; 58(10): A101.
105. Groskopf J, Ward J, Hertzman B, Bailen J, Franco N, Williams T, Koziol I, Henderson J, Bidair M, Gittelman M. PCA3 Molecular Urine Assay Pivotal US Clinical Study Confirms Utility for Predicting Repeat Biopsy Outcome. In *Urology* 2012 Sep 1 (Vol. 80, No. 3, pp. S30-S31). 360 Park Ave. South, New York, NY 10010-1710 USA: Elsevier Science INC.
106. Fukabori Y, Yamazaki H, Kambara T, Yanagibayashi A, Arai K, Kamai T. FGFR2IIIB as a Candidate Urine Biomarker for Prostate Cancer Detection. In *Urology*. 2012 Sep 1 (Vol. 80, No. 3, pp. S281-S281). 360 Park Ave. South, New York, NY 10010-1710 USA: Elsevier Science INC.
107. Chi-Fai N, KF CP, Ny L, Hc L, WM LK, Eddie S, Simon H. Role of prostate health index (phi) for prostate cancer detection in patients with serum PSA level between 4 to 10 ng/ml receiving first transrectal ultrasound guided biopsy: OP2504P-02. *International Journal of Urology*. 2012 Aug;19.
108. Busetto GM, Salciccia S, Sciarra A, Giovannone R, Panebianco V, De Berardinis E, Gentile V, Di Silverio F. Multiparametric magnetic resonance imaging of the

prostate and PCA3 urinary test: is time to re-evaluate prostate biopsy?. In Anticancer Research 2012 May 1 (Vol. 32, No. 5, pp. 1867-1867). Editorial Office 1st Km Kapandritiou-Kalamou Rd Kapandriti, Po Box 22, Athens 19014, Greece: Int Inst Anticancer Research.

109. Wei JT, Sanda MG, Thompson IM, Partin A, Feng Z, Sokoll L, Groskopf J, Brown E, Lotan Y, Kibel A, Lin D. The NCI Early Detection Research Network (EDRN) urinary PCA3 validation trial.

110. Nepple K, Strobe S, Kibel A, Sandhu G, Wiegand L, Kymes S. 135 Cost-analysis of PCA3 versus PSA in the detection of prostate cancer in men with a prior negative biopsy. The Journal of Urology. 2012 Apr;187(4S):e55-6.

111. Chevli KK, Duff M, Yu C, Capuder B, Elshafei A, Malczewski S, Kattan M, Jones JS. 1208 Urinary PCA3 as a predictor for prostate cancer in a cohort of 1928 men undergoing initial prostate biopsy. The Journal of Urology. 2012 Apr;187(4S):e489.

112. Tombal B, ANDRIOLE G, Groskopf J, Smets L, Stoevelaar H. PCA3 surpasses Best Clinical Judgment in selecting men requiring a repeat prostate biopsy: application of a RAND Decision Model to the REDUCE Trial Placebo Cohort: 03. Bju International. 2012 Apr;109.

113. Tombal B, Andriole GL, Smets L, Stoevelaar H. Impact of PCA3 on the number of repeat prostate biopsies and sensitivity to detect high-grade cancer in the placebo cohort of the REDUCE study. Journal of Clinical Oncology. 2012 Feb 10;30(5_suppl):111-.

114. Heijnsdijk EA, Huang JT, Denham D, De Koning HJ. 260 The cost-effectiveness of prostate cancer detection using Beckman Coulter Prostate Health Index. European Urology Supplements. 2012 Feb 1;11(1):e260.

115. Di Silverio F, Salciccia S, Busetto GM, Panebianco V, Lisi D, Alfaroni A, Parente U, Gentilucci A, Cattarino S, Innocenzi M, Giovannone R. Is prostate biopsy still necessary. Anticancer Res. 2011 May 1;31:1929-30.

116. Tombal B, Andriole GL, Smets L, Stoevelaar H. 262 PCA3 can reduce repeat prostate biopsies with maintained sensitivity of detecting high-grade cancer: Application of an expert recommendations model to the placebo cohort of the REDUCE study. European Urology Supplements. 2012 Feb 1;11(1):e262.

117. Lista G, Lughezzani G, Lazzeri M, Scattoni V, Nava L, Centemero A, Losa A, Fabbri F, Bini V, Rigatti P, Guazzoni G. Isoform [-2] proPSA (p2PSA) and its derivatives, % p2PSA and PHI values differ between BPH, ASAP, HG-PIN and PCa in a set of contemporary men undergoing prostate biopsy.

118. Šimunović D, Galić J. Repeated biopsy: limitations of prognostic factors in everyday clinical practice. European Urology Supplements. 2011 Oct 1.

119. Kalogeropoulos T, Velaeti S, Dimitriadis E, Fliatouras C, Karaolides T, Klapsas V, Fasoulis L, Koutsiaris E, Arvanitakis T, Pappas A, Pandis N. S28 Study of multiple biomaRkeRS in uRine SampleS aS pRediCtive toolS foR pRoState CanCeR

diagnoSiS-lateSt ReSuItS. European Urology Supplements. 2011 Oct 1;10(9):583.

120. Sokoll LJ, Marks L, Sanda M, Wei J, Klee G, Bangma C, et al. Value of the prostate health index (PHI)1 for prostate cancer detection in men undergoing first or repeat biopsy. A multi-center prospective clinical study. Clinical Chemistry. 2011; 57(10): A6

121. Segaran S, McMeekin F, Speakman M. The prostate cancer gene 3 (PCa3) urine test: Improving prediction of initial biopsy and management. Urology. 2011 Sep 1;78(3): S307-S308. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.956

122. Szalay I, Bordás N, Pajor L, Farkas G, Salgó L. A new way in the early detection of prostate cancer: the [-2] pro prostate specific antigen. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011;49(Suppl.):S276.

123. Vincendeau S, Ramirez J, Durand X, Deligne E, Houlgatte A. 986 The Beckman Coulter Prostate Health Index (PHI) improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. European Urology Supplements. 2010 Apr 1;9(2):309.

124. Lan W, Horn MJ, Truong W, LaSalle M, Ditrolio J. Enhancement of prostate cancer diagnosis through distribution analysis of a biomarker for apoptosis within subcellular fractions of prostate biopsy cores.

Medidas de resultado

1. Kopecký J, Navláčilová V, Janoutová J, Janout V. Epidemiological study on more accurate diagnosis of prostate cancer. Cent Eur J Public Health. 2020 Mar;28(1):65-69. doi: 10.21101/cejph.a5720. PMID: 32228820.

2. Ito K, Yokomizo A, Tokunaga S, Arai G, Sugimoto M, Akakura K, Hasumi H, Sakai H, Ouraji A, Oki R, Kashiwagi E, Kobori Y, Hirama H, Kitoh H, Uemura H, Hakariya T, Suzuki K; Members of PROPHET. Diagnostic Impacts of Clinical Laboratory Based p2PSA Indexes on any Grade, Gleason Grade Group 2 or Greater, or 3 or Greater Prostate Cancer and Prostate Specific Antigen below 10 ng/ml. J Urol. 2020 Jan;203(1):83-91. doi: 10.1097/JU.0000000000000495. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430244.

3. Jagarlamudi KK, Zupan M, Kumer K, Fabjan T, Hlebič G, Eriksson S, Osredkar J, Smrkolj T. The combination of AroCell TK 210 ELISA with Prostate Health Index or prostate-specific antigen density can improve the ability to differentiate prostate cancer from noncancerous conditions. Prostate. 2019 Jun;79(8):856-863. doi: 10.1002/pros.23791. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30889628.

4. Rodon N, Trias I, Verdú M, Calvo M, Banus JM, Puig X. Correlation of mRNA-PCA3 urine levels with the new grading system in prostate cancer. Rev Esp Patol. 2019 Jan-Mar;52(1):20-26. doi: 10.1016/j.patol.2018.04.003. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30583827.

5. Wang J, Koo KM, Wang Y, Trau M. "Mix-to-Go" Silver Colloidal Strategy for Prostate Cancer Molecular Profiling and Risk Prediction. Anal Chem. 2018 Nov

- 6;90(21):12698-12705. doi: 10.1021/acs.analchem.8b02959. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30260630.
6. Hsieh PF, Chang CH, Yang CR, Huang CP, Chen WC, Yeh CC, Chou EC, Chen KL, Lien CS, Chen GH, Hsiao PJ, Chang YH, Wu HC. Prostate Health Index (PHI) improves prostate cancer detection at initial biopsy in Taiwanese men with PSA 4-10 ng/ml. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018 Aug;34(8):461-466. doi: 10.1016/j.kjms.2018.02.007. Epub 2018 Apr 4. PMID: 30041764.
 7. Maccini MA, Westfall NJ, Van Bokhoven A, Lucia MS, Poage W, Maroni PD, Wilson SS, Glodé LM, Arangua P, Newmark J, Steiner M, Werahera PN, Crawford ED. The effect of digital rectal exam on the 4Kscore for aggressive prostate cancer. *Prostate*. 2018 May;78(7):506-511. doi: 10.1002/pros.23495. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29460452; PMCID: PMC6237549.
 8. Sanchis-Bonet A, Barrionuevo-González M, Bajo-Chueca A, Morales-Palacios N, Sanchez-Chapado M. Does [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Meet the Criteria to Justify Its Inclusion in the Clinical Decision-Making Process? *Urol Int*. 2018;100(2):146-154. doi: 10.1159/000481439. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29346783.
 9. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LI, Saltzstein DR, Harmon WJ, Broyles DL, Roddy TE, Lofaro LR, Paoli CJ, Denham D, Reynolds MA. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Apr;21(1):78-84. doi: 10.1038/s41391-017-0008-7. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29158509; PMCID: PMC5895603.
 10. Tosoian JJ, Patel HD, Mamawala M, Landis P, Wolf S, Elliott DJ, Epstein JI, Carter HB, Ross AE, Sokoll LJ, Pavlovich CP. Longitudinal assessment of urinary PCA3 for predicting prostate cancer grade reclassification in favorable-risk men during active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Sep;20(3):339-342. doi: 10.1038/pcan.2017.16. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28417979; PMCID: PMC5555773.
 11. Vukovic I, Djordjevic D, Bojanic N, Babic U, Soldatovic I. Predictive value of [-2]proPSA (p2psa) and its derivatives for the prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0ng/ml PSA range. *Int Braz J Urol*. 2017 Jan-Feb;43(1):48-56. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0256. PMID: 28124526; PMCID: PMC5293383.
 12. Okcelik S, Soydan H, Ates F, Berber U, Saygin H, Sonmez G, Karademir K. Evaluation of PCA3 and multiparametric MRI's: collective benefits before deciding initial prostate biopsy for patients with PSA level between 3-10ng/ml. *Int Braz J Urol*. 2016 May-Jun;42(3):449-55. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0155. PMID: 27286106; PMCID: PMC4920560.
 13. Feibus AH, Sartor O, Moparty K, Chagin K, Kattan MW, Ledet E, Levy J, Lee B, Thomas R, Silberstein JL. Clinical Use of PCA3 and TMPRSS2:ERG Urinary Biomarkers in African-American Men Undergoing Prostate Biopsy. *J Urol*. 2016 Oct;196(4):1053-60. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.075. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27140073.

14. Hendriks RJ, Dijkstra S, Jannink SA, Steffens MG, van Oort IM, Mulders PF, Schalken JA. Comparative analysis of prostate cancer specific biomarkers PCA3 and ERG in whole urine, urinary sediments and exosomes. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Mar;54(3):483-92. doi: 10.1515/cclm-2015-0599. PMID: 26630694.
15. Kaufmann S, Bedke J, Gatidis S, Hennenlotter J, Kramer U, Notohamiprodjo M, Nikolaou K, Stenzl A, Kruck S. Prostate cancer gene 3 (PCA3) is of additional predictive value in patients with PI-RADS grade III (intermediate) lesions in the MR-guided re-biopsy setting for prostate cancer. *World J Urol*. 2016 Apr;34(4):509-15. doi: 10.1007/s00345-015-1655-8. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26267808.
16. Zhu Y, Han CT, Zhang GM, Liu F, Ding Q, Xu JF, Vidal AC, Freedland SJ, Ng CF, Ye DW. Development and external validation of a prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer. *Sci Rep*. 2015 Oct 16;5:15341. doi: 10.1038/srep15341. PMID: 26471350; PMCID: PMC4607975.
17. Yang S, Pinney SM, Mallick P, Ho SM, Bracken B, Wu T. Impact of Oxidative Stress Biomarkers and Carboxymethyllysine (an Advanced Glycation End Product) on Prostate Cancer: A Prospective Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Oct;13(5):e347-51. doi: 10.1016/j.clgc.2015.04.004. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25972296; PMCID: PMC4564335.
18. Nickens KP, Ali A, Scoggin T, Tan SH, Ravindranath L, McLeod DG, Dobi A, Tacha D, Sesterhenn IA, Srivastava S, Petrovics G. Prostate cancer marker panel with single cell sensitivity in urine. *Prostate*. 2015 Jun 15;75(9):969-75. doi: 10.1002/pros.22981. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25808739; PMCID: PMC4424114.
19. Nygård Y, Haukaas SA, Eide GE, Halvorsen OJ, Gravdal K, Frugård J, Akslen LA, Beisland C. Prostate cancer antigen-3 (PCA3) and PCA3-based nomograms in the diagnosis of prostate cancer: an external validation of Hansen's nomogram on a Norwegian cohort. *Scand J Urol*. 2015 Feb;49(1):8-15. doi: 10.3109/21681805.2014.949841. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25141128.
20. Delongchamps NB, Younes P, Denjean L, Zerbib M, Bories PN. TMPRSS2-ERG fusion transcripts expression in patients referred for prostate biopsy: combining detection in urine and needle rinse material. *World J Urol*. 2015 Jun;33(6):807-11. doi: 10.1007/s00345-014-1359-5. Epub 2014 Jul 5. PMID: 24997128.
21. Fossati N, Lazzeri M, Haese A, McNicholas T, de la Taille A, Buffi NM, Lughezzani G, Gadda GM, Lista G, Larcher A, Abrate A, Mistretta F, Bini V, Redorta JP, Graefen M, Guazzoni G. Clinical performance of serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), and its derivatives %p2PSA and the Prostate Health Index, in men aged <60 years: results from a multicentric European study. *BJU Int*. 2015 Jun;115(6):913-20. doi: 10.1111/bju.12718. Epub 2015 Mar 26. PMID: 24589357.
22. Wang F, Ren S, Chen R, Lu J, Shi X, Zhu Y, Zhang W, Jing T, Zhang C, Shen J, Xu C, Wang H, Wang H, Wang Y, Liu B, Li Y, Fang Z, Guo F, Qiao M, Wu C, Wei Q, Xu D, Shen D, Lu X, Gao X, Hou J, Sun Y. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic

- urinary biomarker for prostate cancer. *Oncotarget*. 2014 Nov 30;5(22):11091-102. doi: 10.18632/oncotarget.2691. PMID: 25526029; PMCID: PMC4294360.
23. De Luca S, Passera R, Bollito E, Manfredi M, Scarpa RM, Sottile A, Randone DF, Porpiglia F. Comparison of prostate cancer gene 3 score, prostate health index and percentage free prostate-specific antigen for differentiating histological inflammation from prostate cancer and other non-neoplastic alterations of the prostate at initial biopsy. *Anticancer Res*. 2014 Dec;34(12):7159-65. PMID: 25503144.
 24. Filella X, Foj L, Alcover J, Augé JM, Molina R, Jiménez W. The influence of prostate volume in prostate health index performance in patients with total PSA lower than 10 µg/L. *Clin Chim Acta*. 2014 Sep 25;436:303-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.06.019. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24978824.
 25. Foj L, Milà M, Mengual L, Luque P, Alcaraz A, Jiménez W, Filella X. Real-time PCR PCA3 assay is a useful test measured in urine to improve prostate cancer detection. *Clin Chim Acta*. 2014 Aug 5;435:53-8. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.025. Epub 2014 May 5. PMID: 24803095.
 26. Friedersdorff F, Manus P, Miller K, Lein M, Jung K, Stephan C. Serum testosterone improves the accuracy of Prostate Health Index for the detection of prostate cancer. *Clin Biochem*. 2014 Jul;47(10-11):916-20. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.02.002. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24530341.
 27. Lughezzani G, Lazzeri M, Haese A, McNicholas T, de la Taille A, Buffi NM, Fossati N, Lista G, Larcher A, Abrate A, Mistretta A, Bini V, Palou Redorta J, Graefen M, Guazzoni G. Multicenter European external validation of a prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *Eur Urol*. 2014 Nov;66(5):906-12. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.005. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24361258.
 28. Rubio-Briones J, Casanova J, Dumont R, Rubio L, Fernandez-Serra A, Casanova-Salas I, Domínguez-Escrig J, Ramírez-Backhaus M, Collado A, Gómez-Ferrer A, Iborra I, Monrós JL, Ricós JV, Solsona E, Salas D, Martínez F, Lopez-Guerrero JA. Optimizing prostate cancer screening; prospective randomized controlled study of the role of PSA and PCA3 testing in a sequential manner in an opportunistic screening program. *Actas Urol Esp*. 2014 May;38(4):217-23. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2013.09.007. Epub 2013 Oct 27. PMID: 24169211.
 29. Ng CF, Chiu PK, Lam NY, Lam HC, Lee KW, Hou SS. The Prostate Health Index in predicting initial prostate biopsy outcomes in Asian men with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/ml. *Int Urol Nephrol*. 2014 Apr;46(4):711-7. doi: 10.1007/s11255-013-0582-0. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24136184.
 30. Chan SW, Nguyen PN, Violette P, Brimo F, Taguchi Y, Aprikian A, Chen JZ. Early detection of clinically significant prostate cancer at diagnosis: a prospective study using a novel panel of TMPRSS2:ETS fusion gene markers. *Cancer Med*. 2013 Feb;2(1):63-75. doi: 10.1002/cam4.49. Epub 2013 Feb 3. PMID: 24133629; PMCID: PMC3797559.

31. Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, D'Esposito V, Cosimato V, Buonerba C, Di Lorenzo G, Musi G, De Cobelli O, Chun FK, Terracciano D. Prostate Health Index (Phi) and Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PLoS One*. 2013 Jul 4;8(7):e67687. doi: 10.1371/journal.pone.0067687. PMID: 23861782; PMCID: PMC3701535.
32. Lazzeri M, Haese A, Abrate A, de la Taille A, Redorta JP, McNicholas T, Lughezzani G, Lista G, Larcher A, Bini V, Cestari A, Buffi N, Graefen M, Bosset O, Le Corvoisier P, Breda A, de la Torre P, Fowler L, Roux J, Guazzoni G. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheuS project. *BJU Int*. 2013 Aug;112(3):313-21. doi: 10.1111/bju.12217. PMID: 23826841.
33. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K, Oikawa T, Shimazui T, Murayama S, Tomita K, Umekawa T, Uemura H, Miki T. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int*. 2013 May;111(6):928-33. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11683.x. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23331404.
34. Dimitriadis E, Kalogeropoulos T, Velaeti S, Sotiriou S, Vassiliou E, Fasoulis L, Klapsas V, Synesiou M, Apostolaki A, Trangas T, Pandis N. Study of genetic and epigenetic alterations in urine samples as diagnostic markers for prostate cancer. *Anticancer Res*. 2013 Jan;33(1):191-7. PMID: 23267145.
35. Stephan C, Jung K, Semjonow A, Schulze-Forster K, Cammann H, Hu X, Meyer HA, Bögemann M, Miller K, Friedersdorff F. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2013 Jan;59(1):280-8. doi: 10.1373/clinchem.2012.195560. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23213079.
36. Loeb S, Sokoll LJ, Broyles DL, Bangma CH, van Schaik RH, Klee GG, Wei JT, Sanda MG, Partin AW, Slawin KM, Marks LS, Mizrahi IA, Shin SS, Cruz AB, Chan DW, Roberts WL, Catalona WJ. Prospective multicenter evaluation of the Beckman Coulter Prostate Health Index using WHO calibration. *J Urol*. 2013 May;189(5):1702-6. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.149. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23206426; PMCID: PMC4273580.
37. Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, Koike H, Matsui H, Shibata Y, Suzuki K. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/ml range. *World J Urol*. 2013 Apr;31(2):305-11. doi: 10.1007/s00345-012-0927-9. Epub 2012 Aug 18. PMID: 22903772.
38. Perdonà S, Bruzzese D, Ferro M, Autorino R, Marino A, Mazzarella C, Perruolo G, Longo M, Spinelli R, Di Lorenzo G, Oliva A, De Sio M, Damiano R, Altieri V, Terracciano D. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate

- biopsy. *Prostate*. 2013 Feb 15;73(3):227-35. doi: 10.1002/pros.22561. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22821756.
39. Ramos CG, Valdevenito R, Vergara I, Anabalón P, Sánchez C, Fulla J. PCA3 sensitivity and specificity for prostate cancer detection in patients with abnormal PSA and/or suspicious digital rectal examination. First Latin American experience. *Urol Oncol*. 2013 Nov;31(8):1522-6. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.05.002. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22687565.
 40. Katafigiotis I, Tyritzis SI, Stravodimos KG, Alamanis C, Pavlakis K, Vlahou A, Makridakis M, Katafigioti A, Garbis SD, Constantinides CA. Zinc α 2-glycoprotein as a potential novel urine biomarker for the early diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B):E688-93. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11501.x. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23020913.
 41. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, Huisman TK, Bilowus ML, Freedman SJ, Glover WL Jr, Bostwick DG. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol*. 2012 Nov;188(5):1726-31. doi: 10.1016/j.juro.2012.07.023. Epub 2012 Sep 19. PMID: 2298901.
 42. Ferro M, Bruzzese D, Perdonà S, Mazzarella C, Marino A, Sorrentino A, Di Carlo A, Autorino R, Di Lorenzo G, Buonerba C, Altieri V, Mariano A, Macchia V, Terracciano D. Predicting prostate biopsy outcome: prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) are useful biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2012 Aug 16;413(15-16):1274-8. doi: 10.1016/j.cca.2012.04.017. Epub 2012 Apr 20. PMID: 22542564.
 43. Klatte T, Waldert M, de Martino M, Schatzl G, Mannhalter C, Remzi M. Age-specific PCA3 score reference values for diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. 2012 Jun;30(3):405-10. doi: 10.1007/s00345-011-0749-1. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21877172.
 44. de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de Reijke T, Kil P, Gontero P, Mottaz A, Haese A. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2119-25. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.075. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21496856.
 45. Perdonà S, Cavadas V, Di Lorenzo G, Damiano R, Chiappetta G, Del Prete P, Franco R, Azzarito G, Scala S, Arra C, De Sio M, Autorino R. Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):81-7. doi: 10.1016/j.eururo.2010.09.036. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20947244.
 46. Henderson J, Ghani KR, Cook J, Fahey M, Schalken J, Thilagarajah R. The role of PCA3 testing in patients with a raised prostate-specific antigen level after Greenlight photoselective vaporization of the prostate. *J Endourol*. 2010 Nov;24(11):1821-4. doi: 10.1089/end.2010.0196. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20964483.

47. Rigau M, Morote J, Mir MC, Ballesteros C, Ortega I, Sanchez A, Colás E, Garcia M, Ruiz A, Abal M, Planas J, Reventós J, Doll A. PSGR and PCA3 as biomarkers for the detection of prostate cancer in urine. *Prostate*. 2010 Dec 1;70(16):1760-7. doi: 10.1002/pros.21211. PMID: 20672322.
48. Galasso F, Giannella R, Bruni P, Giulivo R, Barbini VR, Disanto V, Leonardi R, Pansadoro V, Sepe G. PCA3: a new tool to diagnose prostate cancer (PCa) and a guidance in biopsy decisions. Preliminary report of the UrOP study. *Arch Ital Urol Androl*. 2010 Mar;82(1):5-9. PMID: 20593708.
49. Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, Catalona WJ. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol*. 2010 Apr;183(4):1355-9. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.056. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20171670; PMCID: PMC3537165.
50. Rice KR, Chen Y, Ali A, Whitman EJ, Blase A, Ibrahim M, Elsamanoudi S, Brassell S, Furusato B, Stingle N, Sesterhenn IA, Petrovics G, Miick S, Rittenhouse H, Groskopf J, McLeod DG, Srivastava S. Evaluation of the ETS-related gene mRNA in urine for the detection of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Mar 1;16(5):1572-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2191. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20160063.
51. Yaseen SJ, Balindy SS, Mbchb, Facs, Fibms. Evaluation of prostatic health index (PHI) and -2proPSA in the diagnosis of prostatic cancer. *Pak J Med Health Sci*. 2020 Oct-Dec; 14(4): 1410-1413.
52. Stanton WN, Crawford ED, Arangua PB, La Rosa FG, van Bokhoven A, Lucia MS, Poage WL, Partin A, Maroni P, Werahera PN. Assessment of high-grade prostate cancer risk using prostate cancer biomarkers. *Can J Urol*. 2020 Feb;27(1):10080-10085. PMID: 32065862.
53. Akdogan N, Aridogan IA, Izol V, Deger M, Gokalp F, Bayazit Y, Tansug MZ. Use of the prostate health index in the detection of prostate cancer at all PSA levels (use of prostate health index in prostate cancer). *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13922. doi: 10.1111/ijcp.13922. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33300224.
54. Huang Y, Gu X, Wang Y, Hou J, Qi X. Prostate health index is useful for prostate cancer detecting in Chinese people. *Translational Cancer Research*. 2019 Jun 1;8(3):836-9.
55. Sriplakich S, Lojanapiwat B, Chongruksut W, Phuriyaphan S, Kitiattakarn P, Jun-Ou J, Amantakul A. Prospective performance of the Prostate Health Index in prostate cancer detection in the first prostate biopsy of men with a total prostatic specific antigen of 4-10 ng/ml and negative digital rectal examination. *Prostate Int*. 2018 Dec;6(4):136-139. doi: 10.1016/j.pnil.2018.02.002. Epub 2018 Feb 15. PMID: 30505815; PMCID: PMC6251939.
56. Nordström T, Adolfsson J, Grönberg H, Eklund M. Effects of increasing the PSA cutoff to perform additional biomarker tests before prostate biopsy. *BMC Urol*.

2017 Oct 3;17(1):92. doi: 10.1186/s12894-017-0281-8. PMID: 28974201; PMCID: PMC5627473.

57. Puche-Sanz I, Alvarez-Cubero MJ, Pascual-Geler M, Rodríguez-Martínez A, Delgado-Rodríguez M, García-Puche JL, Expósito J, Robles-Fernández I, Entrala-Bernal C, Lorente JA, Cózar-Olmo JM, Serrano MJ. A comprehensive study of circulating tumour cells at the moment of prostate cancer diagnosis: biological and clinical implications of EGFR, AR and SNPs. *Oncotarget*. 2017 Jul 31;8(41):70472-70480. doi: 10.18632/oncotarget.19718. PMID: 29050295; PMCID: PMC5642570.

58. Osredkar J, Kumer K, Fabjan T, Hlebič G, Podnar B, Lenart G, Smrkolj T. The performance of [-2] proPSA and prostate health index tumor markers in prostate cancer diagnosis. *Journal of Laboratory Medicine*. 2016 Dec 1;40(6):419-24.

59. Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, Williamsen S, Hodge P, Meinke J, Blase A, Penabella Y, Day JR, Varambally R, Han B, Wood D, Wang L, Sanda MG, Rubin MA, Rhodes DR, Hollenbeck B, Sakamoto K, Silberstein JL, Fradet Y, Amberson JB, Meyers S, Palanisamy N, Rittenhouse H, Wei JT, Groskopf J, Chinnaiyan AM. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med*. 2011 Aug 3;3(94):94ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001970. PMID: 21813756; PMCID: PMC3245713.

60. Essawi ML, El-Azim SA, Morsy AA, Hassan HA. Glutathione S-transferase Pi-1 gene methylation in early detection of prostate cancer in Egyptian patients. *Minerva Biotechnologica*. 2010 Jun 1;22(2):47.

Coste-efectividad

Diseño / tipo de estudio	
1.	Malavaud B, Cussenot O, Mottet N, Rozet F, Ruffion A, Smets L, Stoevelaar H. Impact of adoption of a decision algorithm including PCA3 for repeat biopsy on the costs for prostate cancer diagnosis in France. <i>J Med Econ.</i> 2013; 16(3): 358 - 63. doi: 10.3111/13696998.2012.757552. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23231342.
2.	Mathieu R, Castelli C, Fardoun T, Peyronnet B, Shariat SF, Bensalah K, Vincendeau S. Costo analysis of prostate cancer detection including the prostate health index (phi). <i>World J Urol.</i> 2019 Mar; 37(3): 481 -487. doi: 10.1007/s00345-018-2362-z. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980838.
Población	
1.	Nicholson A, Mahon J, Boland A, Beale S, Dwan K, Fleeman N, Hockenhull J, Dundar Y. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2015 Oct;19(87):i-xxxi, 1-191. doi: 10.3310/hta19870. PMID: 26507078; PMCID: PMC4780983.
Intervención	
1.	Nichol MB, Wu J, Huang J, Denham D, Frencher SK, Jacobsen SJ. Cost-effectiveness of Prostate Health Index for prostate cancer detection. <i>BJU Int.</i> 2012 Aug;110(3):353-62. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10751.x. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22077934.
2.	Heijnsdijk EA, Denham D, de Koning HJ. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index. <i>Value Health.</i> 2016 Mar-Apr;19(2):153-7. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.002. Epub 2016 Jan 14. PMID: 27021748.
3.	Teoh JY, Leung CH, Wang MH, Chiu PK, Yee CH, Ng CF, Wong MC. The cost-effectiveness of prostate health index for prostate cancer detection in Chinese men. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2020 Dec;23(4):615-621. doi: 10.1038/s41391-020-0243-1. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606435.
4.	Fridhammar A, Axelsson U, Persson U, Bjartell A, Borrebaeck CAK. The Value of a New Diagnostic Test for Prostate Cancer: A Cost-Utility Analysis in Early Stage of Development. <i>Pharmacoecon Open.</i> 2021 Mar;5(1):77-88. doi: 10.1007/s41669-020-00226-7. PMID: 32780268; PMCID: PMC7895873.
Abstract	
1.	Nepple K, Strobe S, Kibel A, Sandhu G, Wiegand L, Kymes S. Cost-analysis of pca3 versus psa in the detection of prostate cancer in men with a prior negative biopsy. <i>The Journal of Urology</i> 187.4S (2012): e55-e56.

2. Heijnsdijk EAM, Huang JT, Denham D, De Koning HJ. The cost-effectiveness of prostate cancer detection using Beckman Coulter Prostate Health Index. *European Urology Supplements* 1.11 (2012): e260.
3. Sivkov A, Efremov G, Mihaylenko D, Grigoryeva M, Kaprin A, Apolikhin O. A comparison of economic effectiveness of two diagnostic strategies for prostate cancer: PSA versus PSA+ PCA3. *European Urology Supplements* 13.15 (2016): e1620.
4. Dragomir A, Bonnevier E, Kassouf W, Aprikian A, Palenius E, Nazha S. Integrating Novel Screening Methods For Prostate Cancer, Cost-Utility Interventions. *Value in Health* 20.9 (2017): A589-A590.
5. Hessels D, Govers T, Van Criekinge W, Vlaeminck-Guillem V, Schmitz-Drager B, Stief C, Schalken J. Cost-effectiveness of SelectMDx for prostate cancer in four European countries: a comparative modeling study. *Prostate cancer and prostatic diseases* 22.1 (2019): 101-109.
6. Teoh JYC, Chiu PKF, Yip SY, Yee CH, Li SY, Ng CF. The cost-effectiveness of prostate health index for prostate cancer detection in Chinese men. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 23.4 (2020): 615-621.
7. Govers T, Resnick MJ, Trooskens G, Van Criekinge W, Schalken JA. Cost-effectiveness of a two-gene urine biomarker assay in MRI strategies for the initial detection of prostate cancer. (2019): 91-91.
8. Gnanapragasam VJ, Kim L, Boxall NE, Archer P, Aning J, McCracken S, Page T, George A. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: the PRIM (Phi to Refine Mri) study. *BMC medicine* 18.1 (2020): 1-9.
9. Nolte A, Wayne G, Nagoda E, Wong V, Cedeno J, Perez A, Nieder A. Urinary exosome test and mp-MRI for prostate cancer screening: Balancing costs and benefits. *The Journal of Urology* 203.Supplement 4 (2020): e412-e413.

Anexo 6. Estudios en marcha.

Nº registro/ Evaluación	Test/Biomarcado r	Població n	Diseñ o	IP Localizació n	Fecha de registro
NCT03423303	4Kscore® test	Adultos varones entre 50 y 63 años	ECA	Anssi Auvinen, Universidad de Tampere	06/02/2018
NCT01632930	Progenesa® PCA3	Adultos varones mayores de 18 años	ECA	Hospicios Civils de Lyon	03/07/2012
NCT04732156	Prostate Health Index y mpMRI	Adultos varones de entre 18 y 80 años	ECA	Hospices Civils de Lyon	01/02/2021
NCT04320147	Prostate Health Index y mpMRI	Adultos varones de entre 50 y 80 años	ECA	In Gab Jeong, Asan Medical Center	24/03/2020
NCT04556916	CellSearch® Circulation Tumor Cells	Adultos varones mayores de 40 años	ECA	Hospital Universitario de Montpellier	21/09/2020
NCT04581109	CellSearch® Circulation Tumor Cells	Adultos varones mayores de 18 años	ECA	University Hospital, Montpellier	09/10/2020
ECA: ensayo clínico aleatorizado; mpMRI: Resonancia magnética multiparamétrica del <i>inglés multi-parametric magnetic resonance imaging</i>					

Anexo 7. Tablas de evidencia de los estudios incluidos.

Estudio	Abrate, 2015 [186]	
	País: Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido	
	Financiación: Beckman Coulter Inc. y Beckman Coulter Italia	
Diseño	Estudio de casos y controles poblacional	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >45 años	
	2. Con o sin DRE sospechoso	
	3. Obesos (IMC ≥30)	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis bacteriana (3 meses previos) o sometidos a cirugía endoscópica transuretral previa	
	2. Insuficiencia renal crónica, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas (rango normal plasmático de 6 a 8 g/100ml), hemofílicos o aquellos que recibieron transfusiones múltiples previamente	
	N pacientes reclutados: 142	
	N pacientes con CaP: 65	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 44	
	Edad*: 65,40±7,52 (NI)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35,60	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,89
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; IMC: índice de masa corporal; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Babajide, 2021 [197]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: subvención traslacional de la Fundación V (2016) y el Premio al Desarrollo de Ideas del Departamento de Defensa W81XWH-16-PCRP-IDA	
Diseño	Estudio casos y controles	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa	
	3. DRE sospechoso	
	4. PSA >10 ng/ml	
	5. Biopsia de próstata previa	
	N pacientes reclutados: 293	
	N pacientes con CaP: 158	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2	
	N pacientes con CaPcs: 52	
	Edad*: 59,96 $\pm$ 6,57 (NI)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 27,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	52
	Verdadero negativo	23
	Falso positivo	218
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	9,40
	Valor predictivo positivo	19,23
	Valor predictivo negativo	100,00
Biomarcador	AUC	0,63
	PHI (Beckman Coulter)	
Biomarcador	Punto de corte: 28,00	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	52
	Verdadero negativo	25
	Falso positivo	216

	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	10,40
	Valor predictivo positivo	19,41
	Valor predictivo negativo	100,00
	AUC	1,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 28,60	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	51
	Verdadero negativo	25
	Falso positivo	216
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	98,10
	Especificidad	10,40
	Valor predictivo positivo	19,11
	Valor predictivo negativo	96,21
	AUC	2,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 29,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	50
	Verdadero negativo	25
	Falso positivo	216
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	96,20
	Especificidad	10,40
	Valor predictivo positivo	18,81
	Valor predictivo negativo	92,69
	AUC	3,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 30,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	49
	Verdadero negativo	36
	Falso positivo	205
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	94,20
	Especificidad	15,10
	Valor predictivo positivo	19,32

	Valor predictivo negativo	95,35
	AUC	4,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 31,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	48
	Verdadero negativo	46
	Falso positivo	195
	Falso negativo	4
	Sensibilidad	92,30
	Especificidad	18,90
	Valor predictivo positivo	19,72
	Valor predictivo negativo	91,92
	AUC	5,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 32,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	48
	Verdadero negativo	48
	Falso positivo	193
	Falso negativo	4
	Sensibilidad	92,30
	Especificidad	19,80
	Valor predictivo positivo	19,89
	Valor predictivo negativo	92,26
	AUC	6,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 33,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	47
	Verdadero negativo	52
	Falso positivo	189
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	90,40
	Especificidad	21,70
	Valor predictivo positivo	19,94
	Valor predictivo negativo	91,29
	AUC	7,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 34,00	

Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	47
	Verdadero negativo	54
	Falso positivo	187
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	90,40
	Especificidad	22,60
	Valor predictivo positivo	20,13
	Valor predictivo negativo	91,60
	AUC	8,63
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	47
	Verdadero negativo	63
	Falso positivo	178
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	90,40
	Especificidad	26,20
	Valor predictivo positivo	20,90
	Valor predictivo negativo	92,67
	AUC	9,63
Biomarcador	PHID (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,74
Nota: ∓: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Barisiene, 2020 [198]	
	País: Korea	
	Financiación: NI	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >50 años	
	2. PSA elevado (2,5-10 ng/ml)	
	3. DRE negativo	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Historia de cirugía prostática endoscópica o abierta	
	3. Biopsia de próstata previa (3 meses)	
	4. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos)	
	5. Prostatitis aguda o UTI	
	N pacientes reclutados: 210	
	N pacientes con CaP: 112	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2 (ISUP)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 44,71	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	30
	Verdadero negativo	123
	Falso positivo	47
	Falso negativo	10
	Sensibilidad	75,00
	Especificidad	72,40
	Valor predictivo positivo ^y	39,00 (28,10-50,80)
	Valor predictivo negativo ^y	92,50 (86,60-96,30)
Biomarcador	AUC	0,77
	PHI (Beckman Coulter)	
Biomarcador	Punto de corte: 33,20	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	36
	Verdadero negativo	59
	Falso positivo	111

	Falso negativo	4
	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	34,70
	Valor predictivo positivo ^y	4,50 (17,54-31,40)
	Valor predictivo negativo ^y	93,70 (87,60-100,00)
	AUC	0,77
Biomarcador	PHID (PHI/volumen prostático) (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 1,06	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	30
	Verdadero negativo	113
	Falso positivo	57
	Falso negativo	10
	Sensibilidad	75,00
	Especificidad	66,50
	Valor predictivo positivo ^y	34,50 (24,60-45,40)
	Valor predictivo negativo ^y	91,90 (85,60-96,00)
	AUC	0,75
Biomarcador	PHID (PHI/volumen prostático) (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 0,63	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	36
	Verdadero negativo	58
	Falso positivo	112
	Falso negativo	4
	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	34,10
	Valor predictivo positivo ^y	24,30 (17,40-31,20)
	Valor predictivo negativo ^y	93,50 (87,40-98,20)
	AUC	0,8
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >50 años 2. PSA elevado (2,5-10 ng/ml) 3. DRE negativo Criterios de exclusión: 1. Antecedentes de CaP 2. Historia de cirugía prostática endoscópica o abierta 3. Biopsia de próstata previa (3 meses) 4. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos) 5. Prostatitis aguda o UTI	

	N pacientes reclutados: 210	
	N pacientes con CaP: 112	
	Definición de CaPcs: clínicamente significativo según la clasificación de Epstein	
	N pacientes con CaPcs: 81	
	Edad*: 63±7,09 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) [†] : 4,32±1,85	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml) [†] : 4,85±2,00	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 44,71	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	56
	Verdadero negativo	105
	Falso positivo	24
	Falso negativo	25
	Sensibilidad	69,10
	Especificidad	81,40
	Valor predictivo positivo [‡]	70,00 (58,70-79,70)
	Valor predictivo negativo [‡]	80,80(72,90-87,20)
	AUC	0,77
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 31,92	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	73
	Verdadero negativo	46
	Falso positivo	83
	Falso negativo	8
	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	35,70
	Valor predictivo positivo [‡]	46,80 (39,00-54,60)
	Valor predictivo negativo [‡]	85,20 (75,70-94,70)
	AUC	0,77
Biomarcador	PHID (PHI/volumen prostático) (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 1,06	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	58
	Verdadero negativo	101
	Falso positivo	28
	Falso negativo	23

	Sensibilidad	71,60
	Especificidad	78,30
	Valor predictivo positivo [†]	67,40 (56,50-77,20)
	Valor predictivo negativo [‡]	81,50 (73,50-87,90)
	AUC	0,75
Biomarcador	PHID (PHI/volumen prostático) (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 0,61	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	73
	Verdadero negativo	47
	Falso positivo	82
	Falso negativo	8
	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	36,40
	Valor predictivo positivo [†]	47,10 (39,00-55,30)
	Valor predictivo negativo [‡]	85,5 (73,30-93,50)
	AUC	0,80
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés <i>urinary tract infection</i>		

Estudio	Bertok, 2020 [130]
	País: Austria
	Financiación: subvención ERC Proof of Concept (no. 825586)
Diseño	EO retrospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. Muestras de suero archivadas de hombres que participaron en el programa de detección temprana del cáncer de próstata tirolés del Departamento de Urología de la Universidad Médica de Innsbruck, Austria, entre 2013 y 2015
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 140
	N pacientes con CaP: 70
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7
	N pacientes con CaPcs: 42
	Edad*: 62,15±NI (NI)
	Etnia: NI
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) [‡] : (2,00-10,00)
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)

	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,568
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico;		

Estudio	Boegemann, 2016 [187]	
	País: Alemania y Francia	
	Financiación: subvención de la Asociación de Apoyo del Centro de Próstata de Munster	
Diseño	EO ambispectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (1,6-8 ng/ml)	
	2. Con o sin DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis aguda o crónica	
	2. UTI	
	3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (6 meses previos)	
	4. Antecedentes de CaP	
	N pacientes reclutados: 769	
	N pacientes con CaP: 347	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
Biomarcador	N pacientes con CaPcs: 111	
	Edad*: 59±NI (39-65)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 4,60 (4,40-4,71)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Comparador	Punto de corte: NA	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI

	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,72

Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés *urinary tract infection*

Estudio	Busetto, 2020 [170]	
	País: Italia	
	Financiación: no	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Programados a biopsia por PSA elevado (>3 ng/ml) y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP u otra neoplasia en tratamiento activo	
	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA y la glándula prostática	
	3. Tratamiento invasivo para la HBP	
	4. Biopsia de próstata previa	
	N pacientes reclutados: 52	
	N pacientes con CaP: 17	
	Definición de CaPcs: grado ISUP ≥2 (Gleason ≥7)	
	N pacientes con CaPcs: 7	
	Edad*: 64±8,70 (44-79)	
Biomarcador	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,80±3,90 (1,00-19,90)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 12,80±5,50 (5,80-19,90)	
Biomarcador	SelectMDXr (SelectMDx)	
	Punto de corte: PSA >3 ng/ml, PSAD ≥0,15 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	7
	Verdadero negativo	33
	Falso positivo	12
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00

	Especificidad	73,30
	Valor predictivo positivo [¥]	36,80 (15,20-58,50)
	Valor predictivo negativo [¥]	100,00 (100,00-100,00)
	AUC	NI
Biomarcador	SelectMDXr (SelectMDx) + mpMRI (PI-RADS-v2)	
	Punto de corte: PSA >3 ng/ml, PSAD ≥0,15 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	7
	Verdadero negativo	34
	Falso positivo	11
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100
	Especificidad	75,60
	Valor predictivo positivo [¥]	38,90 (16,40-61,40)
	Valor predictivo negativo [¥]	100,00 (100,00-100,00)
	AUC	NI
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; IMC: índice de masa corporal; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica del inglés, <i>International Society of Urological Pathology</i> ; mpMRI: imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, del inglés <i>multi-parametric magnetic resonance imaging</i> ; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico; PSAD: densidad PSA		

Estudio	Cao, 2018 [139]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: no	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión:	
	1. Resultados de biopsia no disponibles	
	N pacientes reclutados: 271	
	N pacientes con CaP: 77	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 52	
	Edad [†] : 63,333 ± 6,667	
	Etnia: afroamericanos (14,4%)	
	PSA valor pacientes reclutados: NI	
Biomarcador	PCA3 (Progensis® PCA3)	
	Punto de corte: 30,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI

	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,72
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; EO: estudio observacional; NI: no informa; NA: no aplica; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; * Media±SD (rango); † Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ±: rango		

Estudio	Catalona, 2011 [140]
	País: EE. UU.
	Financiación: Beckman Coulter Incorporated, Carlsbad, California; y apoyado en parte por los Institutos Nacionales de Salud / Instituto Nacional del Cáncer (NIH / NCI) Johns Hopkins Prostate SPORE Grant # P50CA58236, Early Detection Research Network NIH / NCI Grant # U01-CA86323, y NIH / NCI U01 CA86323, NIH / NCI U24 CA115102 al Dr. Chan; NIH / NCI U01CA113913, la Fundación de Investigación Urológica, la subvención SPORE de próstata de la Northwestern-University of Chicago (NIH / NCI P50 CA90386-05S2), la subvención Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center (NIH / NCI P30 CA60553) y Beckman Coulter Incorporated, la subvención de Mayo Clinic Prostate SPORE NIH / NCI CA091956
Diseño	Estudio casos y controles
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. Sin antecedentes de CaP
	2. DRE negativo
	3. PSA elevado (1,5-11 ng/ml)
	4. Biopsia de próstata de ≥6 núcleos dentro de los 6 meses posteriores a la extracción de sangre
	Criterios de exclusión:
	1. PSA fuera de 2-10 ng/ml
	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA
	3. Intervenciones previas como la resección transuretral de la próstata
	4. Prostatitis aguda
	5. UTI
	6. Extracción de sangre o biopsia en un intervalo de tiempo inapropiado
	7. Terapia previa de reemplazo de andrógenos
	N pacientes reclutados: 892
	N pacientes con CaP: 430
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7

	N pacientes con CaPcs: 139	
	Edad*: 62,8±7,00 (50-84)	
	Etnia: caucásicos (81%), afroamericanos (5%), otra raza/etnia (4%) y desconocida (10%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 5,40±1,90 (2,00-10,00)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 21,30	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	132
	Verdadero negativo	120
	Falso positivo	633
	Falso negativo	7
	Sensibilidad	95,00
	Especificidad	16,00
	Valor predictivo positivo	17,27
	Valor predictivo negativo	94,55
	AUC	0,724
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; EO: estudio observacional; NI: no informa; NA: no aplica; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; * Media±SD (rango)		

Estudio	Chiu, 2016 [131]
	País: China
	Financiación: Beckman Coulter Limited proporcionó los instrumentos y reactivos de prueba para el estudio, pero no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, el análisis de datos o la preparación del manuscrito
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. PSA elevado (10-20 ng/ml) y DRE negativo
	2. Biopsia de próstata guiada por ETR y recolección prospectiva de muestras de sangre
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 312
	N pacientes con CaP: 53
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 24
	Edad*: 68,1±6,2 (51,00-82,00)
	Etnia: asiáticos
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 13,27±2,71 (9,95-20,01)
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)

	Punto de corte: 35,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,84
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; ETR: ecografía transrectal; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Chiu, 2016 [132]	
	País: China	
	Financiación: Beckman Coulter Limited proporcionó los instrumentos y reactivos de prueba para el estudio, pero no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, el análisis de datos o la preparación del manuscrito	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (4–10 ng/ml) y DRE negativo	
	2. Con o sin síntomas del tracto urinario inferior	
	3. Antes de la biopsia de próstata	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Cualquier hallazgo rectal sospechoso	
	3. Terapia de privación o inhibidores de la 5-alfa reductasa	
	N pacientes reclutados: 569	
	N pacientes con CaP: 62	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 16	
Biomarcador	Edad*: 66±7,41 (NI)	
	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)¥: 6,73 (5,64-8,03)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI

	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,85

Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Chiu, 2019 [188]	
	País: Francia, Alemania, Singapur, China y Taiwán	
	Financiación: Beckman Coulter Hybritech	
Cohorte 1: europea		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Biopsia de próstata guiada por ETR de 10 a 12 núcleos	
	2. PSA elevado (2–20 ng/ml)	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 503	
	N pacientes con CaP: 262	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 115	
	Edad*: 63 ± 7,41 (NI)	
	Etnia: caucásicos	
Biomarcador	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)†: 2,00-10,00	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Comparador	Punto de corte: 25,00	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	114
	Verdadero negativo	39
	Falso positivo	349
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	99,00
	Especificidad	10,00
	Valor predictivo positivo	24,59
	Valor predictivo negativo	97,12
AUC		NI

Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 32,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	109
	Verdadero negativo	109
	Falso positivo	279
	Falso negativo	6
	Sensibilidad	95,00
	Especificidad	28,00
	Valor predictivo positivo	28,11
	Valor predictivo negativo	94,97
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	108
	Verdadero negativo	144
	Falso positivo	244
	Falso negativo	7
	Sensibilidad	94,00
	Especificidad	37,00
	Valor predictivo positivo	30,66
	Valor predictivo negativo	95,41
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 40,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	104
	Verdadero negativo	186
	Falso positivo	202
	Falso negativo	12
	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	48,00
	Valor predictivo positivo	33,91
	Valor predictivo negativo	94,18
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 45,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	90

	Verdadero negativo	229
	Falso positivo	159
	Falso negativo	25
	Sensibilidad	78,00
	Especificidad	59,00
	Valor predictivo positivo	36,06
	Valor predictivo negativo	90,05
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 55,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	61
	Verdadero negativo	279
	Falso positivo	109
	Falso negativo	54
	Sensibilidad	53,00
	Especificidad	72,00
	Valor predictivo positivo	35,94
	Valor predictivo negativo	83,79
	AUC	NI
Cohorte 2: asiática		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal de 10 a 12 núcleos	
	2. PSA elevado (2–20 ng/ml)	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 1149	
	N pacientes con CaP: 151	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 66	
	Edad*: 65,67 $\pm$ 7,71 (NI)	
	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 2,00–10,00	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 25,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	63
	Verdadero negativo	374

	Falso positivo	664
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	96,00
	Especificidad	36,00
	Valor predictivo positivo	8,71
	Valor predictivo negativo	99,30
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 30,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	59
	Verdadero negativo	612
	Falso positivo	426
	Falso negativo	7
	Sensibilidad	89,00
	Especificidad	59,00
	Valor predictivo positivo	12,13
	Valor predictivo negativo	98,83
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	54
	Verdadero negativo	768
	Falso positivo	270
	Falso negativo	12
	Sensibilidad	82,00
	Especificidad	74,00
	Valor predictivo positivo	16,70
	Valor predictivo negativo	98,48
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 45,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	36
	Verdadero negativo	955
	Falso positivo	83
	Falso negativo	30
	Sensibilidad	55,00
	Especificidad	92,00

	Valor predictivo positivo	30,42
	Valor predictivo negativo	96,98
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 55,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	18
	Verdadero negativo	996
	Falso positivo	42
	Falso negativo	48
	Sensibilidad	27,00
	Especificidad	96,00
	Valor predictivo positivo	30,03
	Valor predictivo negativo	95,39
	AUC	NI
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; ETR: ecografía transrectal; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Choi, 2020 [174]	
	País: Korea	
	Financiación: NI	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Sometidos a biopsia con PSA y PHI previos	
	2. PSA elevado (2,5-10 ng/ml)	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 114	
	N pacientes con CaP: 37	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 28	
	Edad*: 62,81±7,87 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PHI ≥27 y PSA ≥2,5	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	3
	Verdadero negativo	11
	Falso positivo	75

	Falso negativo	25
	Sensibilidad	10,00
	Especificidad	13,00
	Valor predictivo positivo	3,61
	Valor predictivo negativo	30,73
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PHI ≥ 36 y PSA $\geq 2,5$	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	25
	Verdadero negativo	25
	Falso positivo	61
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	89,00
	Especificidad	29,00
	Valor predictivo positivo	28,98
	Valor predictivo negativo	89,01
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PHI ≥ 55 y PSA $\geq 2,5$	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	12
	Verdadero negativo	62
	Falso positivo	24
	Falso negativo	16
	Sensibilidad	43,00
	Especificidad	72,00
	Valor predictivo positivo	33,33
	Valor predictivo negativo	79,51
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PHI ≥ 36 y PSA ≥ 4	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	17
	Verdadero negativo	43
	Falso positivo	43
	Falso negativo	11
	Sensibilidad	61,00
	Especificidad	50,00
	Valor predictivo positivo	28,43

	Valor predictivo negativo	79,75
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PHI $\geq 36,0$ y PSAD $\geq 0,18$	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	14
	Verdadero negativo	65
	Falso positivo	21
	Falso negativo	14
	Sensibilidad	50,00
	Especificidad	76,00
	Valor predictivo positivo	40,42
	Valor predictivo negativo	82,36
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PHI ≥ 36 y PSAD $\geq 0,18$ y %fPSA ≤ 13	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	12
	Verdadero negativo	68
	Falso positivo	18
	Falso negativo	16
	Sensibilidad	43,00
	Especificidad	79,00
	Valor predictivo positivo	40,00
	Valor predictivo negativo	80,98
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PHI $\geq 40,7$ & PSAD $\geq 0,1$ y %fPSA= 2,87	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,681
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; ETR: ecografía transrectal; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i> ; NI: no informa; NA: no aplica; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; PSA: antígeno prostático específico; PSAD: densidad PSA		

Estudio	De la Calle, 2015 [141]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: subvención del Centro de Validación Clínica Emory EDNRN y subvenciones JHU BRL CA115102, U01 CA111275-09 y U24CA115102	
Cohorte 1: Entrenamiento		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: biopsia y extracción de sangre completadas	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Biopsia de próstata previa positiva	
	N pacientes reclutados: 561	
	N pacientes con CaP: 233	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 114	
	Edad*: 62,1±8,3 (38-87)	
	Etnia: caucásicos (85,2%), afroamericanos (10,2%), hispanos (4,5%) y otra etnia/raza (2,7%)	
Biomarcador	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,50±12,20 (0,30-232,80)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 12,80±25,50 (0,90-232,80)	
	PHI (Beckman Coulter)	
Comparador	Punto de corte: 34,30 (80% de sensibilidad)	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	91
	Verdadero negativo	77
	Falso positivo	42
	Falso negativo	23
	Sensibilidad	80,00
	Especificidad	64,80
	Valor predictivo positivo	68,53
	Valor predictivo negativo	77,18
	AUC	0,815
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 27,50 (90% de sensibilidad)	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	103
	Verdadero negativo	54
	Falso positivo	65
	Falso negativo	11

	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	45,20
	Valor predictivo positivo	61,14
	Valor predictivo negativo	77,18
	AUC	0,815
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 24,40 (95% de sensibilidad)	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	108
	Verdadero negativo	43
	Falso positivo	76
	Falso negativo	6
	Sensibilidad	95,00
	Especificidad	36,00
	Valor predictivo positivo	58,71
	Valor predictivo negativo	88,26
	AUC	0,815
Cohorte 2: validación		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: biopsia y extracción de sangre completadas	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Biopsia de próstata previa positiva	
	N pacientes reclutados: 395	
	N pacientes con CaP: 205	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 122	
	Edad*: 62,8 $\pm$ 8,6 (33-85)	
	Etnia: caucásicos (87,8%), afroamericanos (8,4%), hispanos (3,8%) y otra etnia/raza (5,8%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 5,90 $\pm$ 10,09 (0,30-208,80)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 8,50 $\pm$ 19,10 (1,80-208,80)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 24,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	112
	Verdadero negativo	82
	Falso positivo	191
	Falso negativo	10
	Sensibilidad	92,00

	Especificidad	30,00
	Valor predictivo positivo	37,00
	Valor predictivo negativo	89,35
	AUC	0,783
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Druskin, 2018 [142]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: premio DOD PRTA (W81XWH-13-1-0445), premio PCF Young Investigator y subvención Patrick C. Walsh Investigator	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (<10 ng/ml) y DRE negativo	
	Criterios de exclusión: DRE sospechoso	
	N pacientes reclutados: 241	
	N pacientes con CaP: NI	
	Definición de CaPcs: grupo grado 1 detectado en >2 núcleos o en >50% de cualquier núcleo o grupo grado ≥2 (ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 91	
	Edad*: 65,03 ± 8,52 (NI)	
	Etnia: afroamericanos (11,6%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)¥: 7,00 (4,90-10,20)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
Biomarcador	PHI, PHID (PHI/volumen prostático) (Beckman Coulter) y mpMRI	
	Punto de corte: 0,44	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	84
	Verdadero negativo	53
	Falso positivo	97
	Falso negativo	7
	Sensibilidad	92,30
	Especificidad	35,30
	Valor predictivo positivo¥	46,40 (39,00-54,00)
	Valor predictivo negativo¥	88,30 (77,40-95,20)
	AUC	0,78
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (<10 ng/ml) y DRE negativo	
	Criterios de exclusión:	
	1. DRE sospechoso	
	N pacientes reclutados: 241	

	N pacientes con CaP: NI	
	Definición de CaPcs:	
	Grupo grado ≥ 2 (International Society of Urological Pathology)	
	N pacientes con CaPcs: 71	
	Edad*: $65,03 \pm 8,52$ (NI)	
	Etnia: afroamericanos (11,6%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) ^y : 7,00 (4,90-10,20)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
Biomarcador	PHID (PHI/volumen prostático) (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 0,44	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	66
	Verdadero negativo	55
	Falso positivo	115
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	93,00
	Especificidad	32,40
	Valor predictivo positivo ^y	36,50 (29,50-43,90)
	Valor predictivo negativo ^y	91,70 (81,60-97,20)
	AUC	0,78
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (<10 ng/ml) y DRE negativo	
	Criterios de exclusión: DRE sospechoso	
	N pacientes reclutados: 241	
	N pacientes con CaP: NI	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 3 (ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 38	
	Edad*: $65,03 \pm 8,52$ (NI)	
	Etnia: afroamericanos (11,6%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) ^y : 7,00 (4,90-10,20)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
Biomarcador	PHID (PHI/volumen prostático) (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 0,44	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	37
	Verdadero negativo	59
	Falso positivo	144
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	97,40
	Especificidad	29,10
	Valor predictivo positivo ^y	20,40 (14,80-27,10)

	Valor predictivo negativo ^y	98,30 (91,10-100,00)
	AUC	0,78
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica del inglés, <i>International Society of Urological Pathology</i> ; mpMRI: imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, del inglés <i>multi-parametric magnetic resonance imaging</i> ; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Falagario, 2021 [143]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: NI	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 256	
	N pacientes con CaP: 153	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 94	
	Edad*: 65,63±8,07 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) ^y : 5,90 (4,20-8,50)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	4K score (4Kscore® test)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,87
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Fan, 2019 [185]	
	País: Taiwán	
	Financiación: Taipei Veterans General Hospital (VGH-107-C-195)	
Diseño	EO prospectivo	

Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia por PSA 4-10 ng/ml con o sin DRE sospechoso o PSA <4 ng/ml y un DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis aguda o UTI	
	2. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos)	
	3. Biopsia de próstata previa	
	4. Resección transuretral de la próstata previa	
	N pacientes reclutados: 307	
	N pacientes con CaP: 95	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 52	
	Edad*: $66 \pm 12,34$ (NI)	
Biomarcador	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)†: 4,00-10,00	
Biomarcador	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Biomarcador	Punto de corte: 36,96	
	Comparador	
Resultados	Biopsia	
	Verdadero positivo	47
	Verdadero negativo	133
	Falso positivo	122
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	52,10
	Valor predictivo positivo	27,70
	Valor predictivo negativo	96,23
Biomarcador	AUC	
	NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 27	
Biomarcador	Comparador	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	52
	Verdadero negativo	39
	Falso positivo	216
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	15,30
	Valor predictivo positivo	19,40
	Valor predictivo negativo	100,00
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	

	Punto de corte: 36	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	48
	Verdadero negativo	116
	Falso positivo	139
	Falso negativo	4
	Sensibilidad	92,30
	Especificidad	45,50
	Valor predictivo positivo	25,67
	Valor predictivo negativo	96,66
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 55,00	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	22
	Verdadero negativo	236
	Falso positivo	19
	Falso negativo	30
	Sensibilidad	42,30
	Especificidad	92,50
	Valor predictivo positivo	53,49
	Valor predictivo negativo	88,72
	AUC	NI
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés <i>urinary tract infection</i>		

Estudio	Filella, 2014 [199]
	País: España
	Financiación: no financiado
Diseño	EO ambispectivo
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado y/o DRE sospechoso
	Criterios de exclusión:
	1. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA
	2. Prostatitis aguda o UTI
	3. Tratamiento invasivo para la HBP
	N pacientes reclutados: 354
	N pacientes con CaP: 175
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 80
	Edad*: 63±40,74 (NI)

	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,17 (1,92-36,90)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,866
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i>; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés <i>urinary tract infection</i>		

Estudio	Foj, 2020 [160]
	País: España
	Financiación: fundación Rosa María Concustell desde la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio
Diseño	EO retrospectivo.
Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia por PSA elevado y/o DRE sospechoso
	Criterios de exclusión:
	1. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA
	2. Insuficiencia renal crónica
	3. Prostatitis aguda o UTI
	4. Tratamiento invasivo para la HBP
	N pacientes reclutados: 276
	N pacientes con CaP: 151
	Definición de CaPcs: Riesgo intermedio y alto CaP, según la clasificación de D'Amico
	N pacientes con CaPcs: 80
	Edad*: 66,65±7,29 (NI)
	Etnia: NI
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,14 ±NI (0,50 - 36,90)
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 6,65 ±NI (2,83-36,90)

Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,774 (0,71-0,84)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i>; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés <i>urinary tract infection</i>		

Estudio	Foley, 2016 [195]	
	País: Irlanda	
	Financiación: Sociedad Irlandesa del Cáncer como parte del Consorcio de Investigación del Cáncer de Próstata, y la Facultad de Medicina de la UCD a través del Programa de Becas Intercaladas de Ciencias Médicas de Maestría.	
Diseño	EO retrospectivo (análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva)	
Participantes	Criterios de inclusión: disponibilidad de una muestra de suero biobancado antes de la biopsia	
	Criterios de exclusión:	
	1. <40 años	
	2. Antecedentes de CaP	
	N pacientes reclutados: 250	
	N pacientes con CaP: 112	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 77	
	Edad*: 63,87±NI (NI)	
	Etnia: NI	
Biomarcador	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: NI ±NI (0,50-1400,00)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Comparador	Punto de corte: NA	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI

	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,776 (0,71–0,84)

Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Furuya, 2017 [173]	
	País: Japón	
	Financiación: NI	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (2-10 ng/ml)	
	2. mpMRI antes de la biopsia	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis bacteriana (3 meses previos)	
	2. Cirugía endoscópica previa de próstata	
	3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa, fármacos antiandrógenos o análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante.	
	N pacientes reclutados: 50	
	N pacientes con CaP: 33	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 21	
	Edad*: 67,83 ± 21,48 (NI)	
Biomarcador	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): 6,92 ± 1,69 (3,74-9,96)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Comparador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 30,7	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	18
	Verdadero negativo	10
	Falso positivo	19
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	85,70 (63,70–970)
	Especificidad	34,50 (17,90–54,30)

	Valor predictivo positivo	48,60 (31,90–65,60)
	Valor predictivo negativo	76,90 (46,20–95,00)
	AUC	0,791 (0,65–0,93)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i> ; mpMRI: imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, del inglés <i>multi-parametric magnetic resonance imaging</i> ; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Guazzoni, 2011 [171]	
	País: Italia	
	Financiación: Beckman Coulter Italy	
Diseño	EO prospectivo.	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (2-10 ng/ml)	
	2. DRE negativo	
	3. Consentimiento informado	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis bacteriana aguda o crónica (3 meses previos)	
	2. Tratamiento invasivo para la HBP	
	3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA	
	N pacientes reclutados: 268	
	N pacientes con CaP: 107	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 52	
Biomarcador	Edad*: 63,30±8,20 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 5,70 (2,00–9,90)	
Comparador	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Resultados	Punto de corte: NI	
	Biopsia	
	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,72 (0,63–0,81)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango		

AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Haese, 2019 [189]	
	País: Países Bajos, Francia y Alemania	
	Financiación: no financiado	
Cohorte 1: Entrenamiento		
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (6 meses previos)	
	3. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 1039	
	N pacientes con CaP: 521	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7 (Grupo grado ≥2 ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 282	
	Edad*: 64±7,41 (NI)	
	Etnia: NI	
Biomarcador	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,20 (4,60-9,40)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
	SelectMDXr (SelectMDx)	
Comparador	Punto de corte: PSA <10 ng/ml	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	135
	Verdadero negativo	298
	Falso positivo	265
	Falso negativo	17
	Sensibilidad	89
	Especificidad	53
	Valor predictivo positivo	34
	Valor predictivo negativo	95
AUC		0,800 (0,79-0,86)
Cohorte 2: Validación		
Diseño	Criterios de inclusión: NI	
Participantes	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (6 meses previos)	

	3. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 916	
	N pacientes con CaP: 467	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7 (Grupo grado ≥ 2 ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 258	
	Edad*: $65 \pm 7,41$ (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) †: 6,40 (4,50-9,20)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	SelectMDXr (SelectMDx)	
	Punto de corte: cualquier PSA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	240
	Verdadero negativo	322
	Falso positivo	363
	Falso negativo	18
	Sensibilidad	93
	Especificidad	47
	Valor predictivo positivo	34
	Valor predictivo negativo	95
	AUC	0,85 (0,83-0,88)
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica del inglés, <i>International Society of Urological Pathology</i> ; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Hansen, 2013 [144]
	País: EE. UU.
	Financiación: Gen-Probe
Diseño	EO retrospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: 1. DRE sospechoso 2. Biopsia de próstata de 10 núcleos 3. PSA elevado (2,5-10 ng/ml) 4. Consentimiento informado
	Criterios de exclusión: 1. UTI 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 3. Antecedentes de CaP 4. Tratamiento invasivo para la HBP 5. Falta de información sobre el volumen prostático
	N pacientes reclutados: 692

	N pacientes con CaP: 318	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 137	
	Edad*: 63,67 $\pm$ 8,15 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 5,20 (4,30–7,20)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 6,30 (4,80–8,30)	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 15	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	99,30
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	99
	AUC	0,729 (0,70–0,73)
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 20	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	98,5
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	99
	AUC	0,729 (0,70–0,73)
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 25	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	98,5
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI

	Valor predictivo negativo	99
	AUC	0,729 (0,70-0,73)
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 30	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	98
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	99
	AUC	0,729 (0,70-0,73)
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	8
	Sensibilidad	94
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	97
	AUC	0,729 (0,70-0,73)
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 40	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	11
	Sensibilidad	92
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	96
	AUC	0,729 (0,70-0,73)

Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango
 AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés *urinary tract infection*

Estudio	Hsieh, 2020 [184]	
	País: Taiwán	
	Financiación: subvención del China Medical University Hospital, Taiwan (DMR-108-228; PFH)	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >40 años	
	2. Programados a biopsia por sospecha de CaP debido a PSA elevado (PSA >4 ng/ml) y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Prostatitis bacteriana (3 meses previos)	
	3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa	
	4. Incapacidad o falta de voluntad para firmar el consentimiento informado	
	N pacientes reclutados: 102	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2 (ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 39	
	Edad*: 65,17 $\pm$ 7,41 (NI)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: ≥ 25	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	23
	Verdadero negativo	18
	Falso positivo	60
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	95,80
	Especificidad	23,10
	Valor predictivo positivo	27,70
	Valor predictivo negativo	94,70
	AUC	0,735 (0,62–0,85)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: ≥ 30	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	22
	Verdadero negativo	34

	Falso positivo	44
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	91,70
	Especificidad	43,60
	Valor predictivo positivo	33,30
	Valor predictivo negativo	94,40
	AUC	0,735 (0,62–0,85)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: ≥ 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	19
	Verdadero negativo	40
	Falso positivo	38
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	79,20
	Especificidad	51,30
	Valor predictivo positivo	33,30
	Valor predictivo negativo	88,90
	AUC	0,735 (0,62–0,85)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: ≥ 40	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	17
	Verdadero negativo	44
	Falso positivo	34
	Falso negativo	7
	Sensibilidad	70,80
	Especificidad	56,40
	Valor predictivo positivo	33,30
	Valor predictivo negativo	86,20
	AUC	0,735 (0,62–0,85)
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica del inglés, <i>International Society of Urological Pathology</i> ; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Kim, 2020 [177]
	País: Reino Unido
	Financiación: Addenbrookes Charitable Trust y Beckman Coulter.
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:

	1. PSA elevado	
	Criterios de exclusión:	
	1. Biopsia de próstata previa	
	2. Metal pélvico que interfiere con la calidad de mpMRI	
	3. No se realizó una biopsia después de mpMRI	
	N pacientes reclutados: 545	
	N pacientes con CaP: 349	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2 (ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 258	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 3 (CPG)	
	N pacientes con CaPcs: 174	
	Edad: NI	
	Etnia: NI	
Biomarcador	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) [†] : 8,00 (6,00-13,00)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Biomarcador	Grupo grado ≥ 2 (ISUP)	
	Punto de corte: 20	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	255
	Verdadero negativo	29
	Falso positivo	258
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	99
	Especificidad	10
	Valor predictivo positivo	49,72
	Valor predictivo negativo	90
	AUC	NI
Biomarcador	Grupo grado ≥ 2 (ISUP)	
	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 25	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	248
	Verdadero negativo	72
	Falso positivo	215
	Falso negativo	10
	Sensibilidad	96
	Especificidad	25
	Valor predictivo positivo	53,50
	Valor predictivo negativo	87
	AUC	NI

Biomarcador	Grupo grado ≥ 2 (ISUP)	
	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 30	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	237
	Verdadero negativo	115
	Falso positivo	172
	Falso negativo	21
	Sensibilidad	92
	Especificidad	40
	Valor predictivo positivo	57,95
	Valor predictivo negativo	85
	AUC	NI
Biomarcador	Grupo grado ≥ 2 (ISUP)	
	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	224
	Verdadero negativo	158
	Falso positivo	129
	Falso negativo	34
	Sensibilidad	87
	Especificidad	55
	Valor predictivo positivo	46,52
	Valor predictivo negativo	93
	AUC	NI
Biomarcador	Grupo grado ≥ 3 (CPG)	
	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 20	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	176
	Verdadero negativo	30
	Falso positivo	339
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100
	Especificidad	8
	Valor predictivo positivo	34,14
	Valor predictivo negativo	100
	AUC	NI
Biomarcador	Grupo grado ≥ 3 (CPG)	

	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 25	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	174
	Verdadero negativo	81
	Falso positivo	288
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	99
	Especificidad	22
	Valor predictivo positivo	37,71
	Valor predictivo negativo	99
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Grupo grado ≥ 3 (CPG)	
	Punto de corte: 30	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	167
	Verdadero negativo	129
	Falso positivo	240
	Falso negativo	9
	Sensibilidad	95
	Especificidad	35
	Valor predictivo positivo	41,08
	Valor predictivo negativo	94
	AUC	NI
Biomarcador	Grupo grado ≥ 3 (CPG)	
	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	164
	Verdadero negativo	181
	Falso positivo	188
	Falso negativo	12
	Sensibilidad	93
	Especificidad	49
	Valor predictivo positivo	46,52
	Valor predictivo negativo	93
	AUC	NI

Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica del inglés, *International Society of Urological Pathology*; mpMRI: imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, del inglés *multi-parametric magnetic resonance imaging*; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Kotova, 2020 [178]	
	País: Rusia	
	Financiación: ministerio de Educación y Ciencia de la Federación de Rusia (subvención n°. 14.607.21.0068, 23 de septiembre de 2014, ID RFMEFI60714×0068), la Fundación Rusa para la Investigación Básica (subvención n°. 17-29-06076\18, 05 de diciembre de 2018 y subvención n°. 18-315-00363\19, 07 de marzo de 2019)	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado ($\geq 2,0$ ng/ml)	
	2. 40-90 años	
	Criterios de exclusión:	
	1. Tratamiento previo con antiandrógenos	
	2. Cateterismo/cistostomía vesical	
	N pacientes reclutados: 128	
	N pacientes con CaP: 61	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 33	
	Edad*: $66,00 \pm 8,20$ (NI)	
Biomarcador	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) ¥: 8 (2,06–76,80)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml) ¥: 9,46 (2,09–62,79)	
Comparador	PCA3	
	Punto de corte: 78,61	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	19
	Verdadero negativo	94
	Falso positivo	1
	Falso negativo	39
	Sensibilidad	33
	Especificidad	76,80
	Valor predictivo positivo	16,78
	Valor predictivo negativo	1,86
	AUC	0,632 (0,51–0,75)
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Lazzeri, 2013 [200]	
	País: Italia, Alemania, Francia, España y Reino Unido	
	Financiación: Beckman Coulter Europa	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >45 años	
	2. DRE sospechoso	
	3. PSA elevado (2-10 ng/ml)	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis bacteriana (3 meses previos)	
	2. Cirugía endoscópica previa;	
	3. Biopsia de próstata previa	
	4. Tratados con dutasterida o finasterida	
	5. Insuficiencia renal crónica, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas (rango normal plasmático de 6 a 8g/100 ml), hemofílicos o aquellos que recibieron transfusiones múltiples previamente	
	N pacientes reclutados: 646	
	N pacientes con CaP: 264	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 27,60	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,650 (0,59-0,71)
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Lazzeri, 2016 [191]	
	País: Italia, Francia, España, Alemania, Reino Unido	
	Financiación: Beckman Coulter	
Diseño	Estudio casos y controles poblacional	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >45 años	
	2. PSA 4-10 ng/ml	
	3. Con o sin DRE sospechoso	
	4. Con o sin biopsia previa negativa	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis bacteriana	
	2. Cirugía endoscópica previa de próstata	
	3. Tratados con dutasterida o finasterida	
	4. Insuficiencia renal crónica	
	5. Alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas (rango normal plasmático: 6-8 g/100 ml), hemofílicos o con múltiples transfusiones previas	
	N pacientes reclutados: 262	
	N pacientes con CaP: 136	
Biomarcador	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 106	
	Edad*: 67,30 $\pm$ 8,10 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)†: 15,30 (11,90-22,50)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Comparador	Punto de corte: NI	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,84
EO: estudio observacional; CaP: cáncer de próstata; AUC: área bajo la curva; ROC; NI: no se informa; NA: no aplicable; *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ±: rango		

Estudio	Leyten, 2015 [167]	
	País: Países Bajos	
	Financiación: EFRO, Ultrasense MR y NovioGendix.	
Diseño	EO prospectivo.	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (6 meses previos)	
	3. Biopsias de próstata (3 meses previos)	
	4. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 358	
	N pacientes con CaP: 157	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 93	
	Edad*: 65 $\pm$ 31,11 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,680 (0,62-0,75)
Nota: *: Media$\pm$SD (rango); †: Media$\pm$SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i>; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Loeb, 2015 [145]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: Beckman Coulter Incorporated, Carlsbad, California; y apoyado en parte por los Institutos Nacionales de Salud / Instituto Nacional del Cáncer (NIH/NCI) Johns Hopkins Prostate SPORC Grant # P50CA58236, Early Detection Research Network NIH/NCI Grant # U01-	

	CA86323, y NIH/NCI U01CA86323 al Dr. Parte en; NIH/NCI U24CA115102 al Dr. Chan; NIH / NCI U01CA113913 al Dr. Sanda; la Fundación de Investigación Urológica, la subvención SPORE de próstata Northwestern-University of Chicago (NIH/NCI P50CA90386-05S2), la subvención Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center (NIH/NCI P30CA60553) y Beckman Coulter Incorporated al Dr. Catalana; la subvención NIH/NCI CA091956 de Mayo Clinic Prostate SPORE al Dr. Klee.	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >50 años	
	2. PSA 2-10 ng/ml	
	3. DRE negativo	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 658	
	N pacientes con CaP: 324	
	Definición de CaPcs: clasificación de Epstein	
	N pacientes con CaPcs: 160	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 109	
	Edad*: 65,67 $\pm$ 25,19 (NI)	
	Etnia: caucásicos (81,2%), afroamericanos (5,3%) y otra etnia/raza (13,5%)	
Biomarcador	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 6,00 (4,10-9,80)	
	PHI (Beckman Coulter)	
Biomarcador	Clasificación de Epstein	
	Punto de corte: 33,8	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	128
	Verdadero negativo	227
	Falso positivo	271
	Falso negativo	32
	Sensibilidad	80
	Especificidad	45,50 (36,00-55,40)
	Valor predictivo positivo	32,05
	Valor predictivo negativo	87,63
	AUC	0,708 (0,67-0,75)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Clasificación de Epstein	

	Punto de corte: 31	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	136
	Verdadero negativo	185
	Falso positivo	313
	Falso negativo	24
	Sensibilidad	85
	Especificidad	37,20 (27,90-47,50)
	Valor predictivo positivo	30,31
	Valor predictivo negativo	88,53
	AUC	0,708 (0,67-0,75)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Clasificación de Epstein	
	Punto de corte: 28,6	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	144
	Verdadero negativo	150
	Falso positivo	348
	Falso negativo	16
	Sensibilidad	90
	Especificidad	30,1 (21,00-41,00)
	Valor predictivo positivo	29,26
	Valor predictivo negativo	90,36
	AUC	0,708 (0,67-0,75)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Clasificación de Epstein	
	Punto de corte: 24,1	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	152
	Verdadero negativo	81
	Falso positivo	417
	Falso negativo	8
	Sensibilidad	95
	Especificidad	16,30 (9,30-26,90)
	Valor predictivo positivo	26,72
	Valor predictivo negativo	91,03
	AUC	0,708 (0,67-0,75)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Gleason ≥ 7	
	Punto de corte: 34,4	

Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	87
	Verdadero negativo	255
	Falso positivo	294
	Falso negativo	22
	Sensibilidad	80
	Especificidad	46,40 (35,30-57,80)
	Valor predictivo positivo	22,86
	Valor predictivo negativo	92,12
	AUC	0,698 (0,65-0,75)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Gleason ≥ 7	
	Punto de corte: 31,9	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	93
	Verdadero negativo	214
	Falso positivo	335
	Falso negativo	16
	Sensibilidad	85
	Especificidad	38,90 (27,90-51,00)
	Valor predictivo positivo	21,64
	Valor predictivo negativo	92,89
	AUC	0,698 (0,65-0,75)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Gleason ≥ 7	
	Punto de corte: 28,9	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	98
	Verdadero negativo	163
	Falso positivo	386
	Falso negativo	11
	Sensibilidad	90
	Especificidad	29,70 (19,40-42,60)
	Valor predictivo positivo	20,27
	Valor predictivo negativo	93,73
	AUC	0,698 (0,65-0,75)
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Gleason ≥ 7	
	Punto de corte: 28,1	
Comparador	Biopsia	

Resultados	Verdadero positivo	104
	Verdadero negativo	150
	Falso positivo	399
	Falso negativo	150
	Sensibilidad	95
	Especificidad	27,40 (15,90-42,90)
	Valor predictivo positivo	20,62
	Valor predictivo negativo	96,50
	AUC	0,698 (0,65-0,75)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Loeb, 2017 [146]
	País: EE. UU.
	Financiación: Beckman Coulter Incorporated, Chaska, MN, EE. UU., Laura y Isaac Perlmutter Cancer Center de la Universidad de Nueva York (Stacy Loeb), Louis Feil Charitable Lead Trust (Stacy Loeb), los Institutos Nacionales de Salud / Cáncer Nacional Instituto (NIH/NCI) Johns Hopkins Prostate SPORE Grant # P50CA58236, la Red de Investigación de Detección Temprana NIH/ Subvención NCI # U01CA86323 y NIH/NCI U01CA86323 (Alan W. Partin); NIH/NCI U24CA115102 (Daniel W. Chan), NIH/NCI U01CA113913 (Martin Sanda), la Fundación de Investigación Urológica, Northwestern-University of Chicago-NorthShore University Próstata SPORE subvención (NIH/NCI P50CA90386-05S2), beca del Centro de Cáncer el Robert H. Lurie Comprehensive (NIH/NCI P30CA60553) y Beckman Coulter Incorporated (William J. Catalona).
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. PSA elevado (2-10 ng/ml) y DRE negativo
	2. Biopsia de próstata con ≥6 núcleos <6 meses después de la extracción de sangre
	Criterios de exclusión:
	1. Cirugía de próstata
	2. UTI
	3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (por ejemplo, inhibidores de la 5-alfa reductasa)
	N pacientes reclutados: 728
	N pacientes con CaP: 334
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 118

	Edad*: 62,80±6,90 (NI)	
	Etnia: caucásicos (83%), afroamericanos (5%) y otra etnia/raza (12%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 5,40 ±1,90 (2,00–10,00)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 5,70 ± 20 (2,20–9,80)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 15	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	118
	Verdadero negativo	9
	Falso positivo	601
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	99,70
	Especificidad	1,5
	Valor predictivo positivo	16,37
	Valor predictivo negativo	98,10
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 16	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	117
	Verdadero negativo	22
	Falso positivo	595
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	99,20
	Especificidad	2,50
	Valor predictivo positivo	16,44
	Valor predictivo negativo	96,80
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 17	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	116
	Verdadero negativo	22
	Falso positivo	588
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	98,30
	Especificidad	3,60
	Valor predictivo positivo	16,48
	Valor predictivo negativo	95,70
	AUC	NI

Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 18	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	115
	Verdadero negativo	35
	Falso positivo	575
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	97,50
	Especificidad	5,70
	Valor predictivo positivo	16,67
	Valor predictivo negativo	95,90
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 19	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	115
	Verdadero negativo	35
	Falso positivo	575
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	97,50
	Especificidad	7,20
	Valor predictivo positivo	16,89
	Valor predictivo negativo	96,70
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 20	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	115
	Verdadero negativo	62
	Falso positivo	548
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	97,50
	Especificidad	10,20
	Valor predictivo positivo	17,36
	Valor predictivo negativo	97,60
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 21	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	114

	Verdadero negativo	72
	Falso positivo	538
	Falso negativo	4
	Sensibilidad	96,60
	Especificidad	11,80
	Valor predictivo positivo	17,48
	Valor predictivo negativo	97,30
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 22	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	112
	Verdadero negativo	99
	Falso positivo	511
	Falso negativo	6
	Sensibilidad	94,90
	Especificidad	16,20
	Valor predictivo positivo	17,97
	Valor predictivo negativo	97,10
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 23	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	111
	Verdadero negativo	122
	Falso positivo	488
	Falso negativo	7
	Sensibilidad	94,10
	Especificidad	20,00
	Valor predictivo positivo	18,54
	Valor predictivo negativo	97,20
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 24	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	110
	Verdadero negativo	142
	Falso positivo	468
	Falso negativo	8
	Sensibilidad	93,20

	Especificidad	23,30
	Valor predictivo positivo	19,03
	Valor predictivo negativo	97,30
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 25	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	107
	Verdadero negativo	156
	Falso positivo	454
	Falso negativo	11
	Sensibilidad	90,70
	Especificidad	25,60
	Valor predictivo positivo	19,08
	Valor predictivo negativo	96,60
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 26	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	106
	Verdadero negativo	175
	Falso positivo	435
	Falso negativo	12
	Sensibilidad	89,80
	Especificidad	28,70
	Valor predictivo positivo	19,59
	Valor predictivo negativo	96,70
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 27	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	105
	Verdadero negativo	202
	Falso positivo	408
	Falso negativo	13
	Sensibilidad	89,00
	Especificidad	33,10
	Valor predictivo positivo	20,47
	Valor predictivo negativo	96,90
	AUC	NI

Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 28	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	103
	Verdadero negativo	223
	Falso positivo	387
	Falso negativo	15
	Sensibilidad	87,30
	Especificidad	36,60
	Valor predictivo positivo	21,03
	Valor predictivo negativo	96,80
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 29	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	98
	Verdadero negativo	242
	Falso positivo	368
	Falso negativo	20
	Sensibilidad	83,10
	Especificidad	39,70
	Valor predictivo positivo	21,05
	Valor predictivo negativo	96,00
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 30	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	95
	Verdadero negativo	262
	Falso positivo	348
	Falso negativo	23
	Sensibilidad	80,50
	Especificidad	43,00
	Valor predictivo positivo	21,46
	Valor predictivo negativo	95,80
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 31	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	92

	Verdadero negativo	285
	Falso positivo	325
	Falso negativo	26
	Sensibilidad	78,00
	Especificidad	46,70
	Valor predictivo positivo	22,06
	Valor predictivo negativo	95,60
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 32	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	89
	Verdadero negativo	305
	Falso positivo	305
	Falso negativo	29
	Sensibilidad	75,40
	Especificidad	50,00
	Valor predictivo positivo	22,58
	Valor predictivo negativo	95,50
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 33	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	89
	Verdadero negativo	319
	Falso positivo	291
	Falso negativo	29
	Sensibilidad	75,40
	Especificidad	52,30
	Valor predictivo positivo	23,42
	Valor predictivo negativo	95,70
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 34	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	87
	Verdadero negativo	341
	Falso positivo	269
	Falso negativo	31
	Sensibilidad	73,70

	Especificidad	55,90
	Valor predictivo positivo	24,43
	Valor predictivo negativo	95,70
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	91
	Verdadero negativo	361
	Falso positivo	249
	Falso negativo	37
	Sensibilidad	68,60
	Especificidad	59,20
	Valor predictivo positivo	24,54
	Valor predictivo negativo	95,10
	AUC	NI
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	McKiernan, 2016 [147]
	País: EE. UU.
	Financiación: Exosome Diagnostics
Cohorte 1: entrenamiento	
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: 1. >50 años 2. Programados a biopsia (iniciales o repetidas) por PSA elevado (2-20 ng/ml) y/o DRE sospechoso
	Criterios de exclusión: 1. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos) 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (3-6 meses previos)
	N pacientes reclutados: 255
	N pacientes con CaP: 120
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 78
	Edad*: 63,67±21,48 (NI)
	Etnia: NI
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 4,95 (2,00-10,00)
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI

Biomarcador	ExoDx Prostate IntelliScore	
	Punto de corte: 15,6	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	76
	Verdadero negativo	49
	Falso positivo	128
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	97,44 (93,93-100,00)
	Especificidad	27,68 (21,09-34,28)
	Valor predictivo positivo	37,25 (30,62-43,89)
	Valor predictivo negativo	96,08 (90,75-100,00)
	AUC	0,78 (0,72-0,83)
Cohorte 2: validación		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >50 años	
	2. Programados a biopsia (iniciales o repetidas) por PSA elevado (2-20 ng/ml) y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión:	
	1. Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	
	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA (3-6 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 519	
	N pacientes con CaP: 250	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 148	
	Edad *: 67,67 $\pm$ 29,63 (NI)	
	Etnia: Caucásicos (70%), afroamericanos (19%), hispanos (6%), asiáticos (2%) y otra etnia/raza (2%)	
Biomarcador	ExoDx Prostate IntelliScore	
	Punto de corte: 15,6	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	371
	Verdadero negativo	245
	Falso positivo	136
	Falso negativo	12
	Sensibilidad	91,89 (87,49-96,29)
	Especificidad	33,97 (229,14-38,78)

	Valor predictivo positivo	35,7 (30,88-40,51)
	Valor predictivo negativo	91,30 (86,60-96,01)
	AUC	0,73 (0,68-0,77)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Mearini, 2014 [172]	
	País: Italia	
	Financiación: NI	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (2–10 ng/ml)	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis aguda o crónica	
	2. Cirugía o biopsia de próstata previa	
	3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA	
	N pacientes reclutados: 275	
	N pacientes con CaP: 86	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 26	
	Edad*: 65,40±6,80 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: NI ±NI (2,00–10,00)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,600 (0,49–0,70)
Biomarcador	PHID (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI

	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,590 (0,48–0,69)

Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NA: no aplica; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Morote, 2016 [161]	
	País: España	
	Financiación: NI	
Diseño	EO Prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. <75 años	
	2. PSA elevado (3-10 ng/ml)	
	3. Programados a biopsia (inicial)	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 183	
	N pacientes con CaP: 68	
	Definición de CaPcs:	
	1. Gleason ≥7	
	2. Cualquier patrón Gleason 4 en la biopsia o cT3.	
	N pacientes con CaPcs: 45	
	Edad*: 63,33 ± 20,00 (NI)	
Biomarcador	Etnia: NI (españoles)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)‡: 5,10 (3,00-10,00)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 5,40 (3,00-9,60)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 17,83	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	43
	Verdadero negativo	34
	Falso positivo	104
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	95,00
	Especificidad	24,40
	Valor predictivo positivo	29,50

	Valor predictivo negativo	94,00
	AUC	0,786
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 27,99	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	45
	Verdadero negativo	9
	Falso positivo	129
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	6,50
	Valor predictivo positivo	25,90
	Valor predictivo negativo	100,00
	AUC	0,786
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Mortezavi, 2020 [182]
	País: Suecia
	Financiación: Swiss Cancer League (BIL KLS-4558-08-2018), la Sociedad Sueca del Cáncer (Cancerfonden), el Consejo Sueco de Investigación (Vetenskapsrådet), el Consejo Sueco de Investigación para la Salud, la Vida Laboral y el Bienestar (FORTE), el Programa de Investigación Estratégica sobre el Cáncer (StratCan) y el Karolinska Institutet y el Centro de Investigación Sueco en e-Ciencia (SeRC). El estudio STHLM3 es parte del CRISP del Centro Linnaeus: "Predicación y prevención del cáncer de mama y de próstata" financiado por el Consejo de Investigación Sueco
Diseño	EO Prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: 1. 45-75 años 2. Sin diagnóstico previo de CaP 3. PSA elevado o DRE sospechoso
	Criterios de exclusión: 1. Enfermedades graves como cánceres metastásicos, enfermedad cardiovascular grave o demencia 2. Contraindicaciones para la resonancia magnética
	N pacientes reclutados: 532
	N pacientes con CaP: 291
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 194

	Edad*: 64,00±7,00 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,10 (4,10-8,80)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 7,50 (4,90-10,00)	
Biomarcador	Stockholm3 (variables clínicas: edad, historia familiar, biopsias previas, volumen prostático; niveles de proteínas: PSA total, PSA libre, Kallikrein2, MSMB y HOXB13)	
	Punto de corte: predefinido	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,860 (0,830-0,890)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i>; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Na, 2014 [134]
	País: China
	Financiación: National Key Basic Research Program (973; 2012CB518301); Key Project of the National Natural Science Foundation of China (81130047); National Natural Science Foundation of China (81202001; 81272835); Fudan University and Huashan Hospital y Beckman Coulter, Inc.
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. PSA >4,0 ng/ml
	2.% de relación de fPSA <0,16
	3. Densidad de PSA >0,15
	4. Presencia de nódulos prostáticos detectadas por DRE o ecografía
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 636
	N pacientes con CaP: 274
	Definición de CaPcs: Gleason 4+3 y ≥7
	N pacientes con CaPcs: 158
	Edad*: 64,33±55,56 (NI)

	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados: NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 56,36 (2,64-2006,25)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,850 (0,780-0,930)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Na, 2017 [133]
	País: China
	Financiación: Shanghai Hospital Development Center
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. PSA >10,0 ng/ml
	2. PSA >4 ng/ml después de 2-3 meses
	3. %fPSA <0,16 cuando los pacientes tenían un nivel de PSA total >4 ng/ml
	4. Lesiones sospechosas detectadas DRE o ecografía con cualquier nivel de PSA
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 1538
	N pacientes con CaP: 618
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 488
	Edad†: 66,95 ± 8,89
	Etnia: asiáticos
Biomarcador	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 11,42 (7,00-24,04)
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI
	PHI (Beckman Coulter)
	Punto de corte: NA

Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,91
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 31	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	439
	Verdadero negativo	629
	Falso positivo	421
	Falso negativo	49
	Sensibilidad	90,00
	Especificidad	59,90
	Valor predictivo positivo	51,05
	Valor predictivo negativo	92,80
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: PSA = 4 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	485
	Verdadero negativo	629
	Falso positivo	969
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	99,39
	Especificidad	7,71
	Valor predictivo positivo	33,36
	Valor predictivo negativo	96,45
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 18	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	487
	Verdadero negativo	141
	Falso positivo	909

	Falso negativo	1
	Sensibilidad	99,80
	Especificidad	13,43
	Valor predictivo positivo	34,89
	Valor predictivo negativo	99,31
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 24	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	484
	Verdadero negativo	301
	Falso positivo	749
	Falso negativo	4
	Sensibilidad	99,18
	Especificidad	28,67
	Valor predictivo positivo	39,25
	Valor predictivo negativo	98,69
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 28	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	482
	Verdadero negativo	402
	Falso positivo	648
	Falso negativo	6
	Sensibilidad	98,77
	Especificidad	38,29
	Valor predictivo positivo	42,66
	Valor predictivo negativo	98,53
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 32	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	476
	Verdadero negativo	503
	Falso positivo	547
	Falso negativo	12
	Sensibilidad	97,54
	Especificidad	47,90
	Valor predictivo positivo	46,53

	Valor predictivo negativo	97,67
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	470
	Verdadero negativo	581
	Falso positivo	469
	Falso negativo	18
	Sensibilidad	96,31
	Especificidad	55,33
	Valor predictivo positivo	50,05
	Valor predictivo negativo	96,99
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 18 o PSA = 10 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	487
	Verdadero negativo	141
	Falso positivo	909
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	99,8
	Especificidad	13,43
	Valor predictivo positivo	34,89
	Valor predictivo negativo	99,31
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 24 o PSA = 10 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	488
	Verdadero negativo	232
	Falso positivo	818
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	22,10
	Valor predictivo positivo	37,37
	Valor predictivo negativo	100,00
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 28 o PSA = 10 ng/ml	

Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	488
	Verdadero negativo	309
	Falso positivo	741
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	29,43
	Valor predictivo positivo	39,71
	Valor predictivo negativo	100,00
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 32 o PSA = 10 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	486
	Verdadero negativo	379
	Falso positivo	671
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	99,59
	Especificidad	36,1
	Valor predictivo positivo	42,01
	Valor predictivo negativo	99,47
	AUC	NI
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 35 o PSA = 10 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	482
	Verdadero negativo	424
	Falso positivo	626
	Falso negativo	6
	Sensibilidad	98,77
	Especificidad	40,38
	Valor predictivo positivo	43,50
	Valor predictivo negativo	98,60
	AUC	NI
Nota: ¨: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i> ; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Nordström, 2015 [261]	
	País: Suecia	
	Financiación: subvenciones del Programa de Investigación Estratégica sobre el Cáncer (StratCan), Karolinska Institutet; el Centro Linné para el cáncer de mama y de próstata (CRISP, número 70867901), Karolinska Institutet; el Consejo de Investigación Sueco (número K2010-70X-20430-04-3) y la Sociedad Sueca del Cáncer (números 11-0287 y 11-0624); Stiftelsen Johanna Hagstrand och Sigfrid Linnérs minne; Consejo Sueco para la Vida Laboral y la Investigación Social (FAS), número 2012-0073; Instituto Nacional del Cáncer (R33CA127768-03, R01CA160816 y P50-CA92629); el Centro Sidney Kimmel para cánceres de próstata y urológicos; David H. Koch a través de la Prostate Cancer Foundation; el Programa del Centro de Investigación Biomédica de Oxford del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR); y Fundación Federico SA.	
Diseño	Estudio caso-control	
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (3-15 ng/ml)	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 531	
	N pacientes con CaP: 271	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 134	
	Edad*: 66,39 $\pm$ 8,68 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC*	0,711 (0,660-0,762)
Biomarcador	4K score (4Kscore® test)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	

Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC*	0,718 (0,668-0,767)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Nordström, 2021 [181]	
	País: Suecia	
	Financiación: subvenciones del Programa de Investigación Estratégica sobre el Cáncer (StratCan), Karolinska Institutet; el Centro Linné para el cáncer de mama y de próstata (CRISP, 70867901), Karolinska Institutet; el Consejo de Investigación de Suecia (K2010-70X-20430-04-3; 2015-03292); la Sociedad Sueca del Cáncer (11-0287; 2015/649); Stiftelsen Johanna Hagstrand och Sigfrid Linners Minne; y FORTE 2015-00184.	
Diseño	EO retrospectivo (análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva)	
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (>3 ng/ml)	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 1544	
	N pacientes con CaP: 509	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥2 (ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 213	
	Edad*: 66,39 ± 8,68 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): 4,2 (2,3)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	Stockholm3	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI

	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC*	0,77(0,73-0,80)
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (>3 ng/ml)	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 1544	
	N pacientes con CaP: 509	
	Definición de CaPcs: Grupo grado ≥ 3 (ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 213	
	Edad*: 66,39 $\pm$ 8,68 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): 4,2 (2,3)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	Stockholm3	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC*	0,77(0,71-0,83)
AUC: área bajo la curva ROC; NI: No se informa; NA: no aplicable; *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango		

Estudio	Nygard, 2016 [202]	
	País: Noruega	
	Financiación: beca de la Fundación de Investigación URO-BERGEN. Esta subvención se utilizó para comprar una sonda de fuego final para la máquina de ultrasonido. El Laboratorio Médico Fürst en Oslo realizó los análisis de PCA3 a un precio reducido ya que los resultados se utilizaron en un entorno de estudio. El organismo de financiación del estudio no participó en el diseño, la recopilación de datos, el análisis, la interpretación del estudio o en la redacción del manuscrito	
Diseño	EO Prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: 1. PSA elevado (3-25 ng/ml) 2. ≤ 75 años	

	3. Sin biopsias previas ≤5 años	
	4. Susceptibles de tratamiento radical	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 124	
	N pacientes con CaP: 70	
	Definición de CaPcs: riesgo alto según EAU	
	N pacientes con CaPcs: 17	
	Edad*: 65,10±12,37 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 7,20 (8,30-9,90)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	14
	Verdadero negativo	61
	Falso positivo	46
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	82,00
	Especificidad	57,00
	Valor predictivo positivo	23,00
	Valor predictivo negativo	95,00
	AUC	0,787
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (3-25 ng/ml)	
	2. ≤75 años	
	3. Sin biopsias previas ≤5 años	
	4. Susceptibles de tratamiento radical	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 124	
	N pacientes con CaP: 70	
	Definición de CaPcs: riesgo intermedio y alto según EAU	
	N pacientes con CaPcs: 49	
	Edad*: 65,10±12,37 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	

Resultados	Verdadero positivo	35
	Verdadero negativo	50
	Falso positivo	26
	Falso negativo	14
	Sensibilidad	71,00
	Especificidad	66,00
	Valor predictivo positivo	58,00
	Valor predictivo negativo	78,00
	AUC	0,826
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EAU: Sociedad Europea de Urología del inglés <i>European Association of Urology</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	O'Malley, 2017 [148]
	País: EE. UU.
	Financiación: Fondo Frederick J. y Theresa Dow Wallace del New York Community Trust; el Premio Ferdinand C. Valentine Fellowship de la Academia de Medicina de Nueva York; el Centro de Ciencias Clínicas y Traslacionales en Weill Cornell Medical College (UL1-TR000457-06) y la subvención NIH 5U01CA113913-07 como parte de la Red de investigación de detección temprana.
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. PSA elevado y/o en progresión, <15% de fPSA
	2. Antecedentes familiares de CaP
	3. Proliferación acinar pequeña atípica previa o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado y/o DRE sospechoso
	Criterios de exclusión:
	1.Participación en un ensayo para enfermedad de la próstata
	2. Biopsia de próstata (6 meses previos) y exposición previa a la prueba de PCA3
	N pacientes reclutados: 718
	N pacientes con CaP: 518
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 194
	Edad*: 62,67±8,15 (NI)
Biomarcador	Etnia: no afroamericanos (90%)
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)¥: 5,10 (3,80-7,00)
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI
	PCA3 (ProgenSA® PCA3)
	Punto de corte: NA

Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,77 (0,73-0,81)
Biomarcador	TMPRSS2:ERG (T2:ERG)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,73 (0,69-0,78)
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado y/o en progresión, <15% de PSA libre	
	2. Antecedentes familiares de CaP	
	3. Proliferación acinar pequeña atípica previa o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión:	
	1.Participación en un ensayo para enfermedad de la próstata	
	2. Biopsia de próstata (6 meses previos) y exposición previa a la prueba de PCA3	
	N pacientes reclutados: 718	
	N pacientes con CaP: 518	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 194	
	Edad*: 62,67 $\pm$ 8,15 (NI)	
	Etnia: afroamericanos (10%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 5,10 (3,80-7,00)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PCA3 (Progenisa® PCA3)	

	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,66 (0,53-0,79)
Biomarcador	TMPRSS2:ERG (T2:ERG)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,64 (0,51-0,77)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i> ; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; p2PSA: (-2) proantígeno prostático específico, del inglés <i>(-2)pro prostate-specific antigen</i> ; T2:ERG: fusión génica entre la proteasa 2 de la serina de la membrana (TMPRSS2) y el factor de transcripción ERG		

Estudio	Park, 2018 [175]
	País: Korea
	Financiación: NI
Diseño	EO Prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: 1. PSA elevado ($\geq 3,5$ ng/ml) y DRE negativo
	Criterios de exclusión: 1. Antecedentes de CaP u otros cánceres urogenitales 2. Cirugía endoscópica previa de la próstata, prostatitis aguda o crónica (3 meses previos) o UTI no tratada 3. Biopsia de próstata previa 4. Tratados con dutasterida o finasterida

	5. Fallo renal crónico, hemofílicos o aquellos que recibieron transfusiones múltiples previamente	
	N pacientes reclutados: 246	
	N pacientes con CaP: 125	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 29	
	Edad*: 69,60 $\pm$ 8,70 (NI)	
	Etnia: NI (asiáticos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 7,80 (3,50-387,20)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,97 (0,94-0,99)
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés <i>urinary tract infection</i>		

Estudio	Punnen, 2018 [149]
	País: EE. UU.
	Financiación: OPKO Diagnostics
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. Biopsia de próstata con ≥ 10 núcleo
	Criterios de exclusión:
	1. Antecedentes de CaP
	2. DRE dentro de las 96 horas posteriores a la flebotomía;
	3. Tratamiento invasivo de la próstata
	4. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (3 meses previos)
	N pacientes reclutados: 366
	N pacientes con CaP: 215
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2
	N pacientes con CaPcs: 131

	Edad*: 65,06±6,09 (NI)	
	Etnia: afroamericanos (56%), caucásicos (40%) y otra etnia/raza (4%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	4K score (4Kscore® test)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,72
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Roumigué, 2020 [163]	
	País: Francia	
	Financiación: No	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 117	
	N pacientes con CaP: 64	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥2 (ISUP)	
	N pacientes con CaPcs: 24	
	Edad*: 65,00±10,92 (NI)	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) ‡: 7,00 (6,50-8,00)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml) ‡: 7,00 (5,50-9,40)	
Biomarcador	Select MDXr-v2	
	Punto de corte: -2,8 (-4,35-4,90)	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	20
	Verdadero negativo	33
	Falso positivo	60

	Falso negativo	4
	Sensibilidad	84,40
	Especificidad	35,50
	Valor predictivo positivo	25,19
	Valor predictivo negativo	89,76
	AUC	0,67
Biomarcador	Select MDXr-v2	
	Punto de corte: -1,99 (-4,35-4,90)	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	14
	Verdadero negativo	70
	Falso positivo	23
	Falso negativo	10
	Sensibilidad	56,30
	Especificidad	75,30
	Valor predictivo positivo	37,04
	Valor predictivo negativo	86,97
	AUC	0,67
Biomarcador	SelectMDXr-V2 (SelectMDx) + mpMRI	
	SelectMDXr-V2 (SelectMDx)+ mpMRI (PI-RADS-v2): 0,22 (0-1)	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	19
	Verdadero negativo	53
	Falso positivo	40
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	78,10
	Especificidad	56,50
	Valor predictivo positivo	31,66
	Valor predictivo negativo	90,91
	AUC	0,73
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; mpMRI: imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, del inglés <i>multi-parametric magnetic resonance imaging</i> ; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Ruffion, 2013 [164]
	País: Francia
	Financiación: NI
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: 1. >55 años

	2. Consentimiento informado	
	Criterios de exclusión:	
	1. PSA ≥ 20 ng/ml;	
	2. Biopsia de próstata previa	
	3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA	
	4. Cirugía de próstata previa por HPB	
	5. <55 años	
	N pacientes reclutados: 594	
	N pacientes con CaP: 276	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 128	
	Edad*: 62,67 $\pm$ 6,67 (NI)	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 21	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,689 (0,64-0,74)
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. >55 años	
	2. Consentimiento informado	
	Criterios de exclusión:	
	1. PSA ≥ 20 ng/ml;	
	2. Biopsia de próstata previa	
	3. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA	
	4. Cirugía de próstata previa por HPB	
	5. <55 años	
	N pacientes reclutados: 594	
	N pacientes con CaP: 276	
	Definición de CaPcs: Criterios Epstein (>T1c, densidad de PSA $\geq 0,15$,	
	Gleason ≥ 7 y/o proporción de núcleos invadidos $\geq 33\%$)	

	N pacientes con CaPcs: 128	
	Edad*: 62,67±6,67 (NI)	
	Etnia: franceses	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)‡: 5,90 (4,70-7,90)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): 6,10 (5,10-8,90)	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 21	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,728 (0,59-0,77)
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i>; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i>; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Ruffion, 2014 [165]
	País: Francia
	Financiación: NI
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado y/o DRE sospechoso o antecedentes familiares de CaP.
	Criterios de exclusión:
	1. PSA >20 ng/ml
	2. ≥T2b
	3. Cirugía previa
	4. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa
	N pacientes reclutados: 595
	N pacientes con CaP: 274
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 125
	Edad*: 62,67±6,67 (NI)
	Etnia: NI (europeos)
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)‡: 5,90 (4,70-7,90)
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI

Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 5	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	124
	Verdadero negativo	42
	Falso positivo	428
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	99,00
	Especificidad	9,00
	Valor predictivo positivo	22,44
	Valor predictivo negativo	97,00
	AUC	NI
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 10	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	123
	Verdadero negativo	113
	Falso positivo	357
	Falso negativo	3
	Sensibilidad	98,00
	Especificidad	24,00
	Valor predictivo positivo	25,54
	Valor predictivo negativo	98,00
	AUC	NI
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 15	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	116
	Verdadero negativo	174
	Falso positivo	296
	Falso negativo	9
	Sensibilidad	93,00
	Especificidad	37,00
	Valor predictivo positivo	28,19
	Valor predictivo negativo	94,00
	AUC	NI
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 20	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	111

	Verdadero negativo	240
	Falso positivo	230
	Falso negativo	14
	Sensibilidad	89,00
	Especificidad	51,00
	Valor predictivo positivo	32,57
	Valor predictivo negativo	93,00
	AUC	NI

Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; EO: estudio observacional; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Sanchis-Bonet, 2018 [162]	
	País: España	
	Financiación: Beca de investigación de la Fundación para la Investigación Biomédica del Príncipe Hospital Universitario de Asturias	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (2-20 ng/ml) o DRE sospechoso	
	2. >45 años.	
	Criterios de exclusión:	
	1. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (6 meses previos)	
	2. UTI o manipulación del tracto urinario (3 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 197	
	N pacientes con CaP: 85	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 44	
Biomarcador	Edad*: 67,00±6,67 (NI)	
	Etnia: NI (españoles)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)¥: 5,80 (4,40-7,80)	
Biomarcador	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
	PHI (Beckman Coulter)	
Comparador	Punto de corte: NA	
	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI

	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,66 (0,54-0,77)

Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Sanda, 2017 [150]
	País: EE. UU.
	Financiación: Institutos Nacionales de Salud (NIH): NIH U01 CA113913 (Drs Sanda, Wei y Regan, Mr Chipman, Drs Patil, Salami y Scherr), NIH U01 CA111275 (Dr Rubin , Sr. Siddiqui, y Dres. Chinnayian y Tomlins), NIH U01 CA115102 (Dres. Chan y Sokoll), NIH U24 CA086368 (Dres. Feng y Joon) y NIH U01 CA086402 (Dr. Thompson). Además, Hologic proporcionó reactivos de ensayo para el estudio, y los Dres. Tomlins y Chinnayian cuentan con el apoyo del Instituto de Investigación Médica A. Alfred Taubman. El Dr. Patil cuenta con el apoyo de la Fundación de Hombres Mayores de Dunwoody Country Club
Cohorte 1: Cohorte de formación	
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión:
	1. Programados a biopsia por primera vez
	2. Consentimiento informado
	3. Muestras post-urinarias después del tacto rectal (DRE) previo a la biopsia
	Criterios de exclusión:
	1. Antecedentes de CaP
	2. Biopsia de próstata previa
	3. Prostatectomía previa
	4. Otro diagnóstico de cáncer
	5. Incapacidad para proporcionar una muestra de orina post-DRE
	N pacientes reclutados: 516
	N pacientes con CaP: 254
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
Biomarcador	N pacientes con CaPcs: 156
	Edad*: 60,00±38,52 (NI)
	Etnia: caucásicos (81%), afroamericanos (10%), asiáticos (4%) y otra etnia/raza (5%)
	PSA valor pacientes reclutados¥: 4,80 (0,30-460,40)
	PSA valor pacientes con CaPcs¥: 5,60 (1,10-460,40)
	Punto de corte: 6,3

Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	149
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	7
	Sensibilidad	95,50
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo ^y	29,20 (28,00-30,40)
	Valor predictivo negativo ^y	91,30 (83,10-95,70)
	AUC	NI
Biomarcador	TMPRSS2:ERG (T2:ERG)	
	Punto de corte: 0	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	156
	Verdadero negativo	0
	Falso positivo	405
	Falso negativo	0
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo ^y	0
	Valor predictivo negativo ^y	0
	AUC	NI
Cohorte 2: Cohorte de validación		
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Programados a biopsia por primera vez	
	2. Consentimiento informado	
	3. Muestras post-urinarias después del tacto rectal (DRE) previo a la biopsia	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Biopsia de próstata previa	
	3. Prostectomía previa	
	4. Otro diagnóstico de cáncer	
	5. Incapacidad para proporcionar una muestra de orina post-DRE	
	N pacientes reclutados: 561	
	N pacientes con CaP: 264	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 148	
	Edad*: 58,33 $\pm$ 43,70 (NI)	

	Etnia: caucásicos (79%), afroamericanos (14%), asiáticos (2%) y otra etnia/raza (5%)	
	PSA valor pacientes reclutados: 5,30 (0,20-274,90)	
	PSA valor pacientes con CaPcs [†] : 6,90 (1,60-274,90)	
Biomarcador	PCA3 (Progensa® PCA3)	
	Punto de corte: 7	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	143
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	96,60
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo [‡]	29,80 (28,60-30,90)
	Valor predictivo negativo [‡]	93,80 (86,20-97,30)
	AUC	NI
Biomarcador	TMPRSS2:ERG (T2:ERG)	
	Punto de corte: 0	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	148
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	100,00
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	0
	Valor predictivo negativo	0
	AUC	NI
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Schulze, 2020 [129]
	País: Alemania
	Financiación: no financiado
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia por PSA elevado y/o en progresión y/o DRE sospechoso
	Criterios de exclusión: NI
	N pacientes reclutados: 122
	N pacientes con CaP: 76

	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 50	
	Edad*: 65,41 $\pm$ NI (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) [†] : 9,55 (1,91 - 82,90)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): 12,95 (2,23-82,90)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: ≥ 40	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,757
Biomarcador	PHID (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: $\geq 0,9$	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,764
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Seisen, 2015 [166]
	País: Francia
	Financiación: reactivos proporcionados por Beckman Coulter Inc.
Diseño	EO prospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (4-20 ng/ml) y/o DRE sospechoso
	Criterios de exclusión: 1. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductora (3 meses previos)

	2. Tratamiento invasivo para la HBP y prostatitis bacteriana aguda (3 meses previos)	
	3. Fallo renal crónico, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas, hemofílicos o aquellos que reciben transfusiones múltiples previamente	
	N pacientes reclutados: 138	
	N pacientes con CaP: 62	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7 , más de 3 núcleos positivos o el 50% en un solo núcleo (Criterios Epstein)	
	N pacientes con CaPcs: 39	
	Edad: NI	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)¥: 7,8 (0,7 – 19,8)	
	valor pacientes con CaPcs (ng/ml)¥: 11,1 (0,8 – 19,9)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 40	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	26
	Verdadero negativo	26
	Falso positivo	73
	Falso negativo	13
	Sensibilidad	66,7
	Especificidad	73,7
	Valor predictivo positivo	50
	Valor predictivo negativo	84,9
	AUC	71,7
Biomarcador	PCA3	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	24
	Verdadero negativo	41
	Falso positivo	58
	Falso negativo	15
	Sensibilidad	61,5
	Especificidad	58,6
	Valor predictivo positivo	36,9
	Valor predictivo negativo	79,5
	AUC	59,4

Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango
AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés *digital rectal exam*; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico

Estudio	Shore, 2019 [151]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: no financiado	
Diseño	Criterios de inclusión: programados a biopsia	
Participantes	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 80	
	N pacientes con CaP: 27	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2	
	N pacientes con CaPcs: 21	
	Edad*: 67 $\pm$ 7,41 (NI)	
	Etnia: caucásicos (90%), afroamericanos (9%), y otra etnia/raza (1%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: NI	
Biomarcador	SelectMDXr (SelectMDx)	
	Punto de corte: NI	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	19
	Verdadero negativo	7
	Falso positivo	52
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	90,48
	Especificidad	11,86
	Valor predictivo positivo	19
	Valor predictivo negativo	52
	AUC	NI
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Steuber, 2021 [65]	
	País: Alemania	
	Financiación: Proteomedix	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (2-10 ng/ml)	
	2. DRE sospechosos (≥ 35 cm ³)	
	Criterios de exclusión:	
	1. Tratados con inhibidos de la 5-alfa reductora	
	2. Prostatitis, cistitis u otra alteración en la próstata	
	3. Biopsia de próstata previa	
	N pacientes reclutados: 362	

	N pacientes con CaP: NI	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2	
	N pacientes con CaPcs: 103	
	Edad*: $64 \pm 7,79$ (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,12 (4,61-7,65)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: 6,57 (4,61-8,39)	
Biomarcador	Ploclarix	
	Punto de corte: 10%	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	62
	Verdadero negativo	65
	Falso positivo	229
	Falso negativo	6
	Sensibilidad	91
	Especificidad	22,10
	Valor predictivo positivo	21
	Valor predictivo negativo	91
	AUC	NI
Biomarcador	Ploclarix	
	Punto de corte: 10%	
Comparador	Biopsia + mpMRI	
Resultados	Verdadero positivo	34
	Verdadero negativo	22
	Falso positivo	64
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	97
	Especificidad	25
	Valor predictivo positivo	35
	Valor predictivo negativo	98
	AUC	NI
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico; ; mpMRI: imágenes por resonancia magnética multiparamétrica, del inglés <i>multi-parametric magnetic resonance imaging</i>		

Estudio	Tan, 2017 [179]
	País: Singapur
	Financiación: subvención del Programa de Liderazgo en Medicina Académica del Sistema de Salud de la Universidad Nacional, Escuela de Medicina Yong Loo Lin.

Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. 50-75 años	
	2. DRE sospechoso	
	3. PSA elevado (4-10 ng/ml)	
	Criterios de exclusión:	
	1. Prostatitis bacteriana	
	2. UTI no tratada	
	3. Cirugía endoscópica previa de próstata	
	4. Antecedentes de CaP u otros cánceres urogenitales	
	5. Biopsia de próstata previa	
	6. Tratados con dutasterida o finasterida	
	N pacientes reclutados: 157	
	N pacientes con CaP: 30	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 19	
	Edad*: 65,4 $\pm$ 6,46 (NI)	
	Etnia: asiáticos (99%) y otra etnia/raza (1%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 6,71 $\pm$ 2,69	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 26,75	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	17
	Verdadero negativo	336
	Falso positivo	274
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	90
	Especificidad	55,1
	Valor predictivo positivo	5,88
	Valor predictivo negativo	99,44
	AUC	NI
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; UTI: infección de las vías urinarias del inglés <i>urinary tract infection</i>		

Estudio	Tomlins, 2016 [152]
	País: EE. UU.
	Financiación: Hologic/Gen-Probe Inc., la Red de Investigación de Detección Temprana (U01 CA111275 y U01 CA113913), NIH S.P.O.R.E. (P50 CA186786) y R01 CA132874. A.M.C. y S.A.T. cuentan con el apoyo de la Prostate Cancer Foundation y el A. Alfred Taubman Medical Research Institute. A.M.C. cuenta con el apoyo de la Doris Duke Foundation y es profesora de investigación clínica de la Sociedad

	Estadounidense del Cáncer. Hologic/Gen-Probe participó en el diseño y la realización del estudio, financió la recolección de muestras, realizó los ensayos T2: ERG y PCA3, ayudó en la preparación, revisó y aprobó el manuscrito.	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia y evaluación de orina T2: ERG y PCA3	
	Criterios de exclusión:	
	1. Tratamiento previo para CaP	
	2. Tratamiento quirúrgico de la próstata dentro de los 6 meses previos a la recolección de orina	
	Biopsia de próstata (6 semanas previas)	
	N pacientes reclutados: 711	
	N pacientes con CaP: NI	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: NI	
	Edad: NI	
	Etnia: NI	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) ^y : NI	
PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI		
Biomarcador	Mi-Prostate Score (MiPS)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,75
Diseño	Criterios de inclusión: programados a biopsia	
Participantes	Criterios de exclusión:	
	1. Tratamiento previo para CaP	
	2. Tratamiento quirúrgico de la próstata dentro de los 6 meses previos a la recolección de orina	
	3. Biopsia previa dentro de las 6 semanas	
	4. Antecedentes de CaP	
	N pacientes reclutados: 1225	
	N pacientes con CaP: 518	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 224	

	Edad*: 64±8,89 (NI)	
	Etnia: caucásicos (73%), no caucásicos (27%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 4,7 (3,3–6,5)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	Mi-Prostate Score (MiPS)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,77
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específicoT2:ERG: fusión génica entre la proteasa 2 de la serina de la membrana (TMPRSS2) y el factor de transcripción ERG		

Estudio	Tosoian, 2017 [155]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: premio DOD PRTA (W81XWH-13-1-0445) y la subvención E.M.S. (NIH U01CA196390-01)	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado, cinética de PSA y/o DRE anormal	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 135	
	N pacientes con CaP: 75	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥2	
	N pacientes con CaPcs: 46	
	Edad*: 64,43±8,29 (NI)	
	Etnia: afroamericanos (36%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: NI	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)*: NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI

	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,77
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Tosoian, 2021 [155]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: Prostate Cancer Foundation, la Early Detection Research Network (UO1 CA214170), el NCI Prostate SPORE (P50 CA186786) y un Premio al Investigador Destacado del NCI (R35CA231996).	
Cohorte 1		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 548	
	N pacientes con CaP: 262	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥2	
	N pacientes con CaPcs: 146	
	Edad*: 61,33±81,49 (NI)	
	Etnia: afroamericanos (14%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 4,9 (3,7-6,8)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
Biomarcador	Mi-Prostate Score (MiPS)	
	Punto de corte: <10	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	187
	Verdadero negativo	272
	Falso positivo	513
	Falso negativo	5
	Sensibilidad	97,4
	Especificidad	34,6
	Valor predictivo positivo	26,7
	Valor predictivo negativo	98,2
	AUC	NI
Cohorte 2		

Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 516	
	N pacientes con CaP: 253	
	N pacientes con CaPcs: 156	
	Edad *: 63,33 ± 8,89 (NI)	
	Etnia: afroamericanos (10%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) *: 4,8 (3,6-6,3)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	Mi-Prostate Score (MiPS)	
	Punto de corte: 10	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	186
	Verdadero negativo	261
	Falso positivo	524
	Falso negativo	6
	Sensibilidad	96,7
	Especificidad	33,3
	Valor predictivo positivo	26,1
	Valor predictivo negativo	97,7
	AUC	NI
Cohorte 3:		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 977	
	N pacientes con CaP: 435	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥ 2	
	N pacientes con CaPcs: 192	
	Edad *: 61,67±8,19 (NI)	
	Etnia: afroamericanos (7,5%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) *: 4,5 (3,1-6,0)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
Biomarcador	Mi-Prostate Score (MiPS)	
	Punto de corte: <10	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	141
	Verdadero negativo	115
	Falso positivo	287

	Falso negativo	5
	Sensibilidad	96,6
	Especificidad	28,6
	Valor predictivo positivo	32,9
	Valor predictivo negativo	95,8
	AUC	NI
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; T2:ERG: fusión génica entre la proteasa 2 de la serina de la membrana (TMPRSS2) y el factor de transcripción ERG		

Estudio	Van Neste, 2016 [168]	
	País: Países Bajos	
	Financiación: EFRO, Ultrasense MR (2010–013177) y PCMM (3-O-203). Jack A. Schalken, Wim Van Criekinge, Geert Trooskens, Sander A. Jannink, Hans de Jong, Daphne Hessels, Frank P. Smit, Leander Van Neste y Willem J.G. Melchers son empleados o consultores de MDxHealth y pueden tener acciones u opciones sobre acciones.	
	Cohorte 1: Formación	
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia (iniciales o repetidas) por PSA elevado PSA (3 ng/ml), DRE sospechoso o antecedentes familiares de CaP	
	Criterios de exclusión: 1. Antecedentes de CaP 2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA 3. Biopsia de próstata (3 meses previos)	
	Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 386	
	N pacientes con CaP: 181	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 90	
	Edad*: 64,9±7,41 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 7,3 (5,2–10,9)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PCA3 (Kit prototipo)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI

	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
Cohorte 2: Validación		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia (iniciales o repetidas) por PSA elevado PSA (3 ng/ml), DRE sospechoso o antecedentes familiares de CaP	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Tratamiento médico conocido por afectar los niveles séricos de PSA	
	3. Biopsia de próstata (3 meses previos)	
	Tratamiento invasivo para la HBP (6 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 519	
	N pacientes con CaP: 212	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 109	
	Edad*: 64,97 $\pm$ 7,41 (NI)	
	Etnia: NI (europeos)	
Biomarcador	PCA3 (Kit prototipo)	
	Punto de corte: 35	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,8
Nota: *: Media$\pm$SD (rango); †: Media$\pm$SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i>; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Wang, 2017 [135]	
	País: China	
	Financiación: financiado por el Consorcio Chino de Cáncer de Próstata, Programa para Becarios de Changjiang y el Equipo de Investigación Innovadora en la Universidad del Ministerio de Educación de China (No. IRT1111, Ying-Hao Sun) y el Programa Nacional de Investigación Básica de China (2012CB518300, 2012CB518306, Ying-Hao Sun).	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado (≥ 4 ng/ml) y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión:	
	1. Otro diagnóstico de cáncer	
	2. Instrumentación reciente o cateterismo de la uretra	
	3. Tratados con finasterida o tratamiento hormonal	
	N pacientes reclutados: 430	
	N pacientes con CaP: 165	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: NI	
	Edad: 66,29	
	Etnia: asiáticos	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: PSA = 4,0–10,0 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,71
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: PSA >4,0–10,0 ng/ml	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI

	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	NI
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i> ; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Wei, 2014 [156]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: subvenciones No. U01-CA-086402, U01-CA513913, U01-CA96368 y U24-CA115102. Gen-Probe proporcionó algunos de los reactivos para este ensayo.	
	Cohorte 1	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. Programados a biopsia (inicial)	
	2. PSA elevado y/o en progresión, <15% de fPSA	
	3. Antecedentes familiares de CaP	
	Proliferación acinar pequeña atípica previa o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado y/o DRE sospechoso.	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. Participación en un ensayo para enfermedad de la próstata	
	3. Cirugía de próstata previa	
	4. Biopsia de próstata previa (6 meses previos)	
	5. PCA3 previa	
	N pacientes reclutados: 562	
	N pacientes con CaP: 264	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
Biomarcador	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 60	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI

	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,78
Cohorte 2		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: 1. Programados a biopsia (repetida) 2. PSA elevado y/o en progresión, <15% de PSA libre 3. Antecedentes familiares de CaP 4. Proliferación acinar pequeña atípica previa o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado y/o DRE sospechoso.	
	Criterios de exclusión: 1. Antecedentes de CaP 2. Participación en un ensayo para enfermedad de la próstata 3. Cirugía de próstata previa 4. Biopsia de próstata previa (6 meses previos) 5. PCA3 previa	
	N pacientes reclutados: 297	
	N pacientes con CaP: 67	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 26	
	Edad*: 64 $\pm$ 8 (NI)	
	Etnia: caucásicos (82%), afroamericanos (11%), y otra etnia/raza (7%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) $\ddagger$: 10 $\pm$ 10	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
	PCA3 (ProgenSA® PCA3)	
	Punto de corte: 60	
Biomarcador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,79
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); $\ddagger$: Media $\pm$ SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); $\ddagger$: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i> ; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PHID: densidad PHI; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; PSAD: densidad PSA		

Estudio	Woo, 2020 [192]	
	País: EEUU y España	
	Financiación: financiado por National Cancer Institute (NCI) del National Institutes of Health (R01 CA207311) y la subvención del NCI Cancer Center Support (5P30CA056036-17)	
Cohorte 1: Entrenamiento		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia por PSA elevado y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión: 52	
	N pacientes reclutados: 20	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 13	
	Edad*: 67,27±23,70 (NI)	
	Etnia: caucásicos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)†: 8,60 (1,50-39,20)	
	PSA valor pacientes con CaPcs: NI	
Biomarcador	PCA3	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,79
Biomarcador	PCA3	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,62

Cohorte 2: Validación		
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: programados a biopsia por PSA elevado y/o DRE sospechoso	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 165	
	N pacientes con CaP: 107	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 83	
	Edad*: 65,17 $\pm$ 25,93 (NI)	
	Etnia: caucásicos (92,5%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)†: 7,90 (0,10-46,80)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PCA3 y PCA3 + TMPRSS2-ERG	
	Punto de corte: NI	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,80
Biomarcador	PCA3 + TMPRSS2-ERG	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,65
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; T2:ERG: fusión génica entre la proteasa 2 de la serina de la membrana (TMPRSS2) y el factor de transcripción ERG		

Estudio	Wu, 2019 [188]	
	País: China	
	Financiación: subvenciones del Proyecto de Innovación de Ciencia y Tecnología Clínica del Centro de Desarrollo del Hospital Shen Kang de Shanghai a QD (No. SHDC12015105), el Plan Nacional de Investigación y Desarrollo Clave de China, Proyecto de Medicina de Precisión (No. 2016YFC0902202), y el Proyecto de Investigación Científica del Hospital Huashan, Universidad de Fudan a YSW (No. 2016QD079)	
Cohorte 1: Formación		
Diseño	EO retrospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: NI	
	Criterios de exclusión: falta de datos clínicos esenciales: edad, PSA, %fPSA, p2PSA o PV.	
	N pacientes reclutados: 635	
	N pacientes con CaP: 272	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 207	
	Edad*: 68,67±11,11 (NI)	
	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml) [‡] : 13,3 (7,6–31,5)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,89
Cohorte 2: Validación		
Diseño	Criterios de inclusión: NI	
Participantes	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 1045	
	N pacientes con CaP: 449	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	

	N pacientes con CaPcs: 347	
	Edad*: 68±8,89 (NI)	
	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)‡: 11,7 (7,0–25,7)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,92
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i>; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; p2PSA: (-2) proantígeno prostático específico, del inglés <i>(-2)pro prostate-specific antigen</i>		

Estudio	Wu, 2019 [188]
	País: China
	Financiación: subvenciones del Proyecto de Innovación de Ciencia y Tecnología Clínica del Centro de Desarrollo del Hospital Shen Kang de Shanghai a QD (No. SHDC12015105), el Plan Nacional de Investigación y Desarrollo Clave de China, Proyecto de Medicina de Precisión (No. 2016YFC0902202), y el Proyecto de Investigación Científica del Hospital Huashan, Universidad de Fudan a YSW (No. 2016QD079)
Cohorte 1: Formación	
Diseño	EO retrospectivo
Participantes	Criterios de inclusión: NI
	Criterios de exclusión: falta de datos clínicos esenciales: edad, PSA, %fPSA, p2PSA o PV.
	N pacientes reclutados: 635
	N pacientes con CaP: 272
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7
	N pacientes con CaPcs: 207

	Edad*: 68,67±11,11 (NI)	
	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 13,3 (7,6–31,5)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,89
Cohorte 2: Validación		
Diseño	Criterios de inclusión: NI	
Participantes	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 1045	
	N pacientes con CaP: 449	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥7	
	N pacientes con CaPcs: 347	
	Edad*: 68±8,89 (NI)	
	Etnia: asiáticos	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 11,7 (7,0–25,7)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: NA	

Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,92
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; fPSA: antígeno prostático específico libre, del inglés <i>free prostate-specific antigen</i> ; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PSA: antígeno prostático específico; p2PSA: (-2) proantígeno prostático específico, del inglés <i>(-2)pro prostate-specific antigen</i>		

Estudio	Wysock, 2020 [157]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: NI	
Diseño	EO prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión: PSA elevado	
	Criterios de exclusión: biopsia	
	N pacientes reclutados: 50	
	N pacientes con CaP: 26	
	Definición de CaPcs: grupo grado ≥2	
	N pacientes con CaPcs: 22	
	Edad*: 63±16,30 (NI)	
	Etnia: caucásicos (74%), afroamericanos (14%), hispanos (4%) y otra etnia/raza (8%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml)*: 5,25 (3,8-8,13)	
	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml): NI	
Biomarcador	4K score (4Kscore® test)	
	Punto de corte: 7,5% de la detección de CaPcs	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	21
	Verdadero negativo	9
	Falso positivo	19
	Falso negativo	1
	Sensibilidad	95,5
	Especificidad	32,1

	Valor predictivo positivo	52,50
	Valor predictivo negativo	90,80
	AUC	0,83
Biomarcador	4K score (4Kscore® test)	
	Punto de corte: 12% de la detección de CaPcs	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	20
	Verdadero negativo	15
	Falso positivo	13
	Falso negativo	2
	Sensibilidad	90,1
	Especificidad	53,5
	Valor predictivo positivo	60,36
	Valor predictivo negativo	87,31
	AUC	1,83
Biomarcador	SelectMDXr (SelectMDx)	
	Punto de corte: 7,5% de la detección de CaPcs	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	12
	Verdadero negativo	21
	Falso positivo	7
	Falso negativo	10
	Sensibilidad	54,5
	Especificidad	75
	Valor predictivo positivo	63,14
	Valor predictivo negativo	67,72
	AUC	0,67
Biomarcador	SelectMDXr (SelectMDx)	
	Punto de corte: 12% de la detección de CaPcs	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	10
	Verdadero negativo	22
	Falso positivo	6
	Falso negativo	12
	Sensibilidad	45,4
	Especificidad	78,6
	Valor predictivo positivo	62,50
	Valor predictivo negativo	64,69
	AUC	1,67
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; NI: no informa; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico		

Estudio	Yu, 2016 [136]	
	País: China	
	Financiación: National Key Basic Research Program Grant 973 (2012CB518301), Key Project of the National Natural Science Foundation of China (81130047), National Natural Science Foundation of China (81202001, 81272835), China Scholarship Council (CSC), subvenciones de Fudan University y Huashan Hospital, y una beca de investigación de Beckman Coulter, Inc.	
	EO Prospectivo	
Participantes	Criterios de inclusión:	
	1. PSA elevado (>4 ng/ml)	
	2. % de relación de fPSA <0,16	
	3. PSAD >0,15	
	4. Presencia de nódulos prostáticos detectados por DRE o ecografía	
	Criterios de exclusión: NI	
	N pacientes reclutados: 261	
	N pacientes con CaP: 67	
	Definición de CaPcs: Gleason 4 + 3 y ≥8	
	N pacientes con CaPcs: 30	
	Edad*: 61±48,89 (NI)	
	Etnia: NI (asiáticos)	
Biomarcador	PHI (Beckman Coulter)	
	Punto de corte: 38,59	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,86
Nota: *: Media±SD (rango); †: Media±SD; ¥: mediana (rango intercuartílico); ‡: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; EO: estudio observacional; NI: no informa; PHI: índice de salud prostático; PCA3: antígeno de cáncer de próstata 3; PSA: antígeno prostático específico; PSAD: densidad PSA		

Estudio	Zappala, 2017 [158]	
	País: EE. UU.	
	Financiación: NI	
Diseño	EO prospectivo	

Participantes	Criterios de inclusión: biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal de 10 núcleos	
	Criterios de exclusión:	
	1. Antecedentes de CaP	
	2. DRE dentro de las 96 horas anteriores a la flebotomía	
	3. Tratados con inhibidores de la 5-alfa reductasa (6 meses previos)	
	4. Procedimientos urológicos invasivos que pueden afectar los niveles séricos de PSA (6 meses previos)	
	N pacientes reclutados: 1012	
	N pacientes con CaP: 470	
	Definición de CaPcs: Gleason ≥ 7	
	N pacientes con CaPcs: 231	
	Edad*: 63,82 $\pm$ 8,10 (NI)	
Biomarcador	Etnia: caucásicos (87%), afroamericanos (8,5%), hispanos (4%) y otra etnia/raza (0,5%)	
	PSA valor pacientes reclutados (ng/ml): NI	
Biomarcador	PSA valor pacientes con CaPcs (ng/ml)* 6,07 (4,37-9,66)	
	4K score (4Kscore® test)	
Comparador	Punto de corte: 7,5	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,82
Biomarcador	4K score (4Kscore® test)	
	Punto de corte: 7,5	
Comparador	Biopsia	
Resultados	Verdadero positivo	NI
	Verdadero negativo	NI
	Falso positivo	NI
	Falso negativo	NI
	Sensibilidad	NI
	Especificidad	NI
	Valor predictivo positivo	NI
	Valor predictivo negativo	NI
	AUC	0,82
Nota: *: Media $\pm$ SD (rango); †: Media $\pm$ SD; ‡: mediana (rango intercuartílico); §: rango AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CaPcs: cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: examen rectal digital, del inglés <i>digital rectal exam</i> ; EO: estudio observacional; HBP: hiperplasia benigna de próstata; IMC: índice de masa corporal; NI: no informa; PSA: antígeno prostático específico		

Anexo 8. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos. QUADAS-2

Abrate, 2015 [186]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Pacientes anidados del estudio europeo multicéntrico PRO-PSA (PROMetheuS) realizado entre abril de 2011 y julio de 2012.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes mayores de 45 años sometidos a biopsia de próstata por sospecha de CaP según el personal médico remitente con niveles de PSA sospechosos con o sin DRE positivo.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Antes de la biopsia de próstata, se extrajo sangre para medir los niveles de PSA, fPSA (fPSA) y p2PSA. Las muestras se centrifugaron en 3 horas, y luego se congelaron a -80°C y se procesaron de forma centralizada utilizando un sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2, un analizador automático de acceso aleatorio que realiza inmunoensayos en muestras de fluidos corporales (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). El PSA y el fPSA se determinaron mediante calibración Hybritech.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	

	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: los pacientes se sometieron a biopsias de próstata guiadas por TRUS de acuerdo con un esquema extendido estandarizado: al menos 12 núcleos tomados de la porción periférica de la próstata (ápice, glándula media y base), con núcleos adicionales tomados cuando fue necesario según la edad del paciente, el volumen de la próstata, las anomalías ecográficas o protocolos institucionales. El cáncer de próstata se identificó y clasificó de acuerdo con la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2005.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia de próstata, se extrajo sangre para medir los niveles de PSA, fPSA y p2PSA, así como el PHI.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.	
	Sí

A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Babajide, 2021 [197]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes

El estudio consta de cohortes diferentes reclutadas en Chicago, Illinois.

La primera cohorte "libre de cáncer" incluyó a 139 hombres autoconsiderados como negros de entre 40 y 79 años. Fueron reclutados de testeos comunitarios de CaP en Chicago entre 2018 y 2019 a través de las redes sociales de ocho Black Citizen Scientists que estaban interesados en la salud de los hombres negros (Black Citizen Scientists Study). A este grupo de control no se le sometió a biopsia ni a medida de volumen prostático. Los coordinadores recogieron información de pruebas PSA, biopsias potenciales y diagnósticos de CaP.

La segunda cohorte, del PHI Biopsy Study (PBS), constaba de 158 hombres negros de entre 40 y 79 años, derivados a clínicas urológicas en los hospitales Northwestern Memorial, John H. Stroger y University of Illinois at Chicago por PSA elevado entre febrero de 2017 y enero de 2020. Los hombres con historial de tratamiento con inhibidores de la 5- α -reductasa, biopsia de próstata previa, ERT sospechoso y hombres con PSA >10 ng/ml fueron excluidos de la cohorte.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Duda

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

No

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

Si

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?

RIESGO: ALTO

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)

El estudio consta de cohortes diferentes reclutadas en Chicago, Illinois.

La primera cohorte "libre de cáncer" incluyó a 139 hombres autoconsiderados como negros de entre 40 y 79 años. Fueron reclutados de testeos comunitarios de CaP en Chicago entre 2018 y 2019 a través de las redes sociales de ocho Black Citizen Scientists que estaban interesados en la

salud de los hombres negros (Black Citizen Scientists Study). A este grupo de control no se le sometió a biopsia ni a medida de volumen prostático. Los coordinadores recogieron información de pruebas PSA, biopsias potenciales y diagnósticos de CaP.	
La segunda cohorte, del PHI Biopsy Study (PBS), constaba de 158 hombres negros de entre 40 y 79 años, derivados a clínicas urológicas en los hospitales Northwestern Memorial, John H. Stroger y University of Illinois at Chicago por PSA elevado entre febrero de 2017 y enero de 2020. Los hombres con historial de tratamiento con inhibidores de la 5-α-reductasa, biopsia de próstata previa, ERT sospechoso y hombres con PSA > 10 ng/ml fueron excluidos de la cohorte. Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: DUDA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
Los hombres de la cohorte PBS se sometieron a un test de PHI inmediatamente antes de la biopsia guiada por TRUS. Se empleó el Beckman Coulter Access 2 immunoassay analyzer para medir los niveles séricos de PSA, fPSA y p2PSA. El PHI fue calculado mediante ensayos empleando la fórmula $(p2PSA/fPSA) \times (1/2 \text{ PSA})$ y el %fPSA se definió como $(fPSA/PSA) \times 100$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	
No se aporta información sobre el proceso de realización de la biopsia. El análisis de las muestras patológicas fue realizado por uropatólogos expertos de acuerdo a la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2016.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Si	

A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)	
En la cohorte libre de cáncer no recibieron la prueba de referencia todos los pacientes, sino aquellos en los que los profesionales que los derivaban lo consideraron oportuno. Por otra parte, fueron excluidos de los análisis AUC entre PHI y PSA los pacientes con PSA fuera del rango de 4–10 ng/ml indicado por la FDA	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:	
Las muestras se tomaron inmediatamente antes de la realización de la biopsia	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Si
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	No
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Si
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Si
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Barisiene, 2020 [176]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.
Se incluyeron en el estudio varones mayores de 50 años con rango de PSA de 2 a 10 ng/ml y DRE normal derivados a biopsia de próstata, pertenecientes al Hospital Universitario de Vilnius Santaros Klinikos (Lituania) y al Instituto Nacional del Cáncer (Lituania), desde enero de 2015 hasta diciembre de 2016. Criterios de exclusión: diagnóstico previo de un CaP; historial de cirugía de próstata abierta o endoscópica; biopsia de próstata en los tres meses previos al estudio; empleo de inhibidores de la 5- α -reductasa; infección activa del tracto urinario y padecimiento de prostatitis aguda.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes varones mayores de 50 años con rango de PSA de 2 a 10 ng/ml y DRE normal.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): las muestras de sangre para medir PSA, fPSA y p2PSA se recolectaron inmediatamente antes de la biopsia de próstata para cada paciente y se procesaron dentro de las tres horas posteriores a la recolección debido a la inestabilidad de p2PSA a temperatura ambiente. Las muestras se almacenaron a -80° C antes de analizarlas en un solo laboratorio utilizando el analizador de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 y los reactivos y calibradores Access Hybritech para todos los ensayos, incluidos PSA, fPSA y p2PSA. Se utilizó la calibración Hybritech para PSA y fPSA. El %p2PSA se calculó mediante la fórmula $(p2PSA / fPSA) \times 100$ y el PHI como $(p2PSA / fPSA) \times \sqrt{PSA}$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.

Biopsia: se realizó por vía transrectal utilizando el protocolo estandarizado de muestreo aleatorio de 12 núcleos. Las muestras fueron evaluadas en el Centro Nacional de Patología (Lituania) por patólogos dedicados que no conocían los resultados del suero sanguíneo. La puntuación de Gleason se evaluó de acuerdo con las directrices de 2005 de la ISUP y las calificaciones se asignaron de acuerdo con Conferencia de Consenso de la ISUP de 2014. El CaPcs se definió según los criterios de Epstein (densidad de PSA $\geq 0,15$ ng/ml, puntuación de Gleason ≥ 7, ≥ 3 núcleos positivos para CaP y presencia de $\geq 50\%$ de CaP por cualquier núcleo) o si se ha identificado un ISUP grado ≥ 2 en la biopsia.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia. Se tomaron muestras de sangre para la medida del PSA, fPSA y p2PSA inmediatamente antes de la biopsia de próstata para cada paciente y fueron procesadas dentro de las tres horas posteriores a la extracción.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 y los reactivos y calibradores Access Hybritech, para determinar el PHI.	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Bertok, 2020 [130]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Se utilizaron muestras de suero archivadas de 140 hombres que participaron en el programa de detección temprana del cáncer de próstata tirolés del Departamento de Urología de la Universidad Médica de Innsbruck, Austria, entre 2013 y 2015. Todos los hombres se sometieron a biopsia de próstata guiada por TRUS tras haber presentado niveles séricos elevados de PSA. El nivel de PSA de las muestras estuvo en el rango 2-10 ng/ml.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Todos los hombres se sometieron a una biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal de próstata después de presentar un PSA sérico elevado.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): fórmula que combina tres formas de PSA (tPSA, fPSA y la isoforma de PSA [-2]proPSA) en una sola puntuación.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: Se tomaron muestras de 10 a 15 nodos de biopsia de manera transrectal (10 sistemáticamente y hasta 5 marcados por ultrasonidos Doppler en color con contraste mejorado o sono-elastografía a tiempo real) de cada paciente y fueron analizados empleando procedimientos histopatológicos estándar. Sobre la base de los grados de los tumores de la biopsia de próstata, la cohorte de cáncer de próstata se subdividió en subgrupos de cáncer de bajo grado (tumores de bajo riesgo, puntuación de Gleason 6) y significativos (tumores de alto riesgo, puntuación de Gleason ≥ 7).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia de próstata, se determinó el PHI	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí

A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: BAJO
Boegemann, 2016 [187]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Entre 2003 y 2012, se reclutaron de forma prospectiva y retrospectiva (bancos de suero) pacientes de cuatro sitios diferentes (Munster, Berlín, París, Rennes) programados para someterse a una biopsia inicial o repetida. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio.
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Todos los pacientes con sospecha de cáncer de próstata según los niveles de tPSA de 1,6 a 8 ng/ml (calibración de la OMS), con o sin DRE positivo, fueron elegibles para el estudio.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Se extrajo sangre antes de cualquier manipulación de la próstata y al menos 3 semanas después del tacto rectal. Las muestras de suero se centrifugaron y congelaron a -20° C o -80° C dentro de las 3 horas después de la extracción de sangre debido a la baja estabilidad de p2PSA en suero. Las muestras de suero se analizaron en instrumentos Access 2 en Munster y Berlín y en instrumentos Dxl800 en Rennes y París utilizando la calibración estándar de la OMS en los ensayos tPSA y fPSA. El rendimiento analítico de las mediciones evaluadas con materiales de control de Beckman-Coulter mostró valores dentro de los límites recomendados permitidos. El objetivo principal fue analizar la sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de los marcadores basados en p2PSA, es decir, %p2PSA $\left(\frac{[p2PSA \text{ pg/ml} / fPSA \text{ ng/ml} / 1000]}{100} \right)$ y PHI $\left(\frac{[p2PSA / fPSA]}{[tPSA]} \right)$ para identificar el cáncer de próstata en la biopsia en comparación con los parámetros estándar (tPSA, %fPSA $\left[\frac{fPSA}{tPSA} / 100 \right]$) en hombres de ≤ 65 años.

A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: el volumen de la próstata se estimó mediante biopsia guiada por TRUS. Todos los pacientes se sometieron a biopsia guiada por TRUS con al menos 8 núcleos (rango 8-22).
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). No hubo información disponible sobre el volumen prostático de 26 pacientes y sobre el DRE en un paciente. Estos fueron excluidos de los modelos de regresión logística binaria.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Se extrajo sangre antes de cualquier manipulación de la próstata y dentro de las tres semanas después del tacto rectal.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?

	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Busetto, 2020 [170]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Se incluyó consecutivamente entre marzo de 2018 y septiembre de 2019 a pacientes que iban a ser sometidos a una biopsia de próstata en base a un elevado nivel de tPSA (>3 ng/ml) y/o un DRE sospechoso.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes que iban a ser sometidos a una biopsia de próstata en base a un elevado nivel de tPSA (>3 ng/ml confirmados) o un DRE sospechoso.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Se recolectaron muestras de orina de primera micción (aproximadamente 30 ml) tras un DRE estándar, consistente en tres presiones por lóbulo. Las muestras fueron enviadas a temperatura ambiente a un laboratorio central donde fueron almacenadas a -80° C. La puntuación SelectMDx se obtiene mediante una combinación de niveles de HOXC6 y DLX1 y factores de riesgo clínicos (edad, tacto rectal, PSA, densidad de PSA, historial familiar, biopsias previas de resultado negativo) en un modelo de regresión logística.	

Los resultados del test fueron dados como positivos (mediante el porcentaje de probabilidad de CaP o CaPcs (Grado ≥ 2 según la ISUP) o negativos bajo la sospecha de cáncer de próstata.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	SÍ
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	DUDA
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizó a todos los pacientes una biopsia guiada por ecografía transrectal de 10 a 12 núcleos por parte del mismo radiólogo, con más de 20 años de experiencia. En todos los casos, se obtuvieron 12 nodos sistemáticos aleatorios. En casos en los que la puntuación de PI-RADS fuera de entre 3 y 5 en el mpMRI, se obtuvieron muestras localizadas adicionales (2 nodos por lesión) empleando una técnica de imágenes por fusión. Todas las muestras fueron evaluadas en nuestra clínica por un patólogo genitourinario con más de 10 años de experiencia. La calificación histológica se llevó a cabo de acuerdo con el sistema de calificación de Gleason y a los Gleason Grade Groups. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con grupo Gleason ≥ 2 (puntuación Gleason ≥ 7).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	SÍ
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	

Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.
No se informa.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
DUDA

Cao, 2018 [139]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.
Estudio retrospectivo, datos obtenidos de los historiales clínicos.
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).
287 pacientes incluido durante enero 2013 a marzo 2016 de un centro universitario de cáncer de Houston, Texas. Pacientes con un nivel PSA >4 ng/ml o dinámica creciente de PPSA y/o antecedentes familiares de cáncer de próstata y hallazgos anormales en el tacto rectal, con o sin un hallazgo de biopsia previo negativo.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO

A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	
ProgenSA® PCA3: las muestras de orina para la medición de PCA3 se recolectaron después del tacto rectal. Se analizó PCA3 con el kit ProgenSA® PCA3 (Hologic). Las puntuaciones de PCA3 se informaron como una proporción de ARNm de PCA3 urinario a ARNm de PSA multiplicado por 1000. Se recogieron muestras de suero antes del examen de próstata y se analizó el PSA en un analizador de inmunoensayo enzimático AIA-2000 automatizado Tosoh (Tosoh Bioscience, South San Francisco, California). Los ensayos de PCA3 y PSA se probaron al mismo tiempo o en 2 semanas. El diagnóstico de CaP se confirmó mediante biopsia con 12 o más núcleos, que se realizó entre 1 y 6 meses antes o después de las pruebas de PCA3 y PSA. El volumen de la próstata se determinó mediante resonancia magnética utilizando la fórmula elipsoide: $V = \frac{1}{6} \pi H W L$, donde H es la altura, W es el ancho y L es la longitud de la próstata en la imagen tridimensional.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: DUDA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.	
Biopsia: no proporcionan más información sobre cómo se realizó e interpretó la prueba.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Duda	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	

A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).
Excluidos 16 hombres debido a que los resultados de las biopsias no estaban disponibles.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.
La biopsia se realizó entre uno y seis meses antes o después de las pruebas de PCA3 y PSA.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: ALTO

Catalona, 2011 [140]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.
Estudio casos y controles multicéntrico, doble ciego. Se evaluaron 1372 hombres de octubre de 2003 a junio 2009 de ocho centros médicos.
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).
Pacientes de EE. UU. con los siguientes criterios de inclusión: (1) sin antecedentes de CaP, (2) hallazgos no sospechosos en el tacto rectal, (3) PSA previo al estudio de 1,5 a 11 ng/ml (todas las concentraciones de PSA se volvieron a analizar en el Access Hybritech, y solo se incluyeron los 2 a 10 ng/ml), (4) ≥6 biopsias centrales dentro de los seis meses posteriores a la extracción de sangre y (5) un diagnóstico histológico de la biopsia de próstata.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): p2PSA, fPSA y PSA en una fórmula matemática (índice de salud de la próstata $[PHI] = [-2]proPSA / fPSA \times PSA1 / 2$) para mejorar la especificidad para detectar el CaP general y de alto grado. Las muestras de suero se recolectaron y procesaron dentro de las ocho horas, luego se almacenaron congeladas a $\leq -70^{\circ}C$ antes de la prueba (≤ 5 años a partir de la fecha de extracción de sangre), condiciones que permitieron una medición precisa de PHI. Se analizaron 21 muestras en uno de los tres laboratorios. Los ensayos de PSA y fPSA se realizaron utilizando una réplica de una muestra. El ensayo p2PSA se ejecutó por duplicado (la primera réplica se usó para el análisis de datos, de acuerdo con el etiquetado del producto propuesto) de acuerdo con el protocolo de prueba. La evaluación de la primera réplica en comparación con la media de los duplicados utilizando análisis de regresión de Passing-Bablok no mostró diferencias (R de Spearman = 0,9985). El ensayo p2PSA es un ensayo sándwich inmunoenzimático de dos sitios que utiliza anticuerpos monoclonales específicos y 6 calibradores de 0 a 5000 pg/ml.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: no se informa de cómo se realizó.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA

DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).

Siete hombres fueron excluidos debido a pruebas no evaluables de muestras hemolizadas o lipémicas o resultados duplicados de p2PSA con un coeficiente de variación >15% a concentraciones de p2PSA ≤ 20 pg/mL, para las cuales las muestras no pudieron volver a analizarse. Finalmente, un centro reclutó sólo a hombres de 55 a 75 años (nuestro estudio inscribió a hombres de ≥ 50 años), y nuestro límite de almacenamiento de muestras específico del estudio (≤ 5 años) limitó aún más la población evaluable a hombres de 62 a 74 años. Debido a que la distribución de edad de este centro puede no ser representativa de la población objetivo, se realizó análisis separados para excluir e incluir a estos hombres.

A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.

Las muestras de suero se recolectaron y procesaron dentro de las ocho horas, luego se almacenaron congeladas a $\leq -70^{\circ}$ C antes de la prueba (≤ 5 años a partir de la fecha de extracción de sangre), condiciones que permitieron una medición precisa de PHI.

A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?

Sí

A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?

Sí

A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?

Sí

A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?

No

A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?

RIESGO: ALTO

Chiu, 2016 [131]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Todos los pacientes consecutivos con PSA 10-20 ng/ml y DRE normal que aceptaron someterse a una biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal (TRUS) fueron reclutados para la recolección prospectiva de muestras de sangre y firmaron los consentimientos informados desde noviembre de 2008 hasta julio de 2015.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Sí

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Pacientes con PSA 10-20 ng/ml y DRE normal.	
Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	
Las muestras de sangre se centrifugaron dentro de las tres horas posteriores a la extracción de sangre y el suero se almacenó a -80° C. Las muestras de sangre se analizaron posteriormente para detectar tPSA, fPSA y p2PSA utilizando el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, EE. UU.) Y según los criterios descritos por Semjonow et al.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.	
Biopsia: los pacientes se sometieron a una biopsia de próstata por TRUS con 10 núcleos de biopsia tomados en porciones periféricas de la glándula prostática.	
Las muestras de biopsia fueron evaluadas por patólogos genitourinarios experimentados. El cáncer de próstata se clasificó de acuerdo con el consenso de 2005 de la ISUP.	

A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Las muestras de sangre de los 312 pacientes consecutivos resultantes con PSA 10-20 ng/ml y DRE normal se recolectaron de manera prospectiva inmediatamente antes de la biopsia por TRUS desde noviembre de 2008 hasta julio de 2015.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Chiu, 2016 [132]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Se trata de una cohorte prospectiva que recluta pacientes consecutivos con PSA de 4 a 10 ng/ml y DRE no sospechoso, con o sin síntomas del tracto urinario inferior, que consintieron antes de la biopsia de próstata entre abril de 2008 y julio de 2015.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Entre abril de 2008 y julio de 2015 se realizaron 2779 biopsias de ETR, con 1314 pacientes con PSA 4-10 ng/ml y DRE no sospechoso. Entre ellos, 569 pacientes dieron su consentimiento para la extracción de sangre adicional antes de la biopsia por TRUS y se incluyeron en el estudio actual. Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. La sangre se centrifugó en tres horas, se almacenó inmediatamente a -80° C y posteriormente se analizó para PSA, fPSA y p2PSA utilizando el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, EE. UU.).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizó una biopsia de próstata guiada por TRUS sistemática de 10 núcleos de acuerdo con el protocolo estandarizado.	

A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Después de DRE, se midió el volumen de próstata TRUS (TRUS-PV) utilizando la fórmula elipsoide.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Chiu, 2019 (cohorte europea) [188]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Hombres con PSA de 2 a 20 ng/ml (calibración Hybritech) y biopsias sistemáticas de próstata guiadas por ecografía transrectal de 10 a 12 núcleos.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes europeos con PSA de 2 a 20 ng/ml y biopsias sistemáticas de próstata guiadas por ecografía transrectal de 10 a 12 núcleos.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): Se tomó una muestra de sangre antes de la biopsia, se centrifugó durante 3 h, se almacenó inmediatamente a -80° C y posteriormente se analizó para PSA, fPSA y p2PSA, en un sistema de inmunoensayo (Beckman Coulter, Fullerton, CA, EE. UU.). El PHI se calculó usando la fórmula $p2PSA / fPSA \times \sqrt{PSA}$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: los resultados incluyeron CaP y grado superior CaP (Gleason $\geq 3 + 4$).
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?

RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia de próstata, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter para determinar el PHI.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: BAJO

Chiu, 2019 (cohorte asiática)
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Estudio multicéntrico (4 instituciones) observacional prospectivo, hombres con PSA de 2 a 20 ng/ml (calibración Hybritech) y biopsias sistemáticas de próstata guiadas por ecografía transrectal de 10 a 12 núcleos.
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: DUDA

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Pacientes asiáticos con PSA de 2 a 20 ng/ml y biopsias sistemáticas de próstata guiadas por ecografía transrectal de 10 a 12 núcleos.	
Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: DUDA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	
Índice de Salud Prostático (PHI): Se tomó una muestra de sangre antes de la biopsia, se centrifugó durante tres horas, se almacenó inmediatamente a -80° C y posteriormente se analizó para PSA, fPSA y p2PSA, en un sistema de inmunoensayo (Beckman Coulter, Fullerton, CA, EE. UU.). El PHI se calculó usando la fórmula $p2PSA / fPSA \times \sqrt{PSA}$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Sí	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.	
Biopsia: los resultados incluyeron CaP y grado superior CaP (Gleason $\geq 3 + 4$).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Sí	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
Antes de la biopsia de próstata, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter para determinar el PHI.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Choi, 2020 [174]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Se seleccionaron pacientes con un valor de PSA entre 2,5 y 10 ng/ml, sometidos a pruebas de PSA y PHI, en el Samsung Medical Center, desde noviembre de 2018 hasta julio de 2019, para investigar la utilidad de PHI para diagnosticar el CaP.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes con un valor de PSA entre 2,5 y 10 ng/ml. Todos los pacientes fueron sometidos a pruebas de PSA y PHI, antes de la biopsia.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): se calculó mediante el método $[(p2PSA / fPSA) \times \sqrt{tPSA}]$ de acuerdo con la fórmula del índice de salud prostática de Beckman Coulter.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: 96 y 18 pacientes se sometieron a biopsia de próstata transrectal y transperineal, respectivamente. Se investigaron las correlaciones entre estos parámetros y los resultados de la biopsia, que incluyeron la puntuación Gleason, la tasa de detección de cáncer y la tasa de detección de CaP clínicamente significativo.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
Antes de la biopsia de próstata, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter para determinar el PHI	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

de la Calle, 2015 (cohorte primaria) [141]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Los participantes se inscribieron en clínicas de urología en el Beth Israel Deaconess Hospital, Harvard Medical School de 2005 a 2013 como parte de la cohorte prospectiva del Centro de Validación Clínica EDRN. La acumulación final admisible fue de 561 hombres.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: Duda	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	

Solo aquellos que finalmente completaron la biopsia de próstata y la extracción de sangre fueron elegibles.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): Las muestras se analizaron en la EDNR Biomarker Reference Laboratorio de la Universidad Johns Hopkins. El suero fue almacenado a -80° C hasta la prueba. tPSA prebiopsia, fPSA y p2PSA se determinaron con el Access 2 automated immunoassay analyzer. Los tecnólogos que realizaron los ensayos no conocían los resultados de la biopsia de próstata. El PHI se calculó mediante la ecuación $[(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA

A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

de la Calle, 2015 (cohorte de validación)	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Los participantes se inscribieron en Weill Cornell Medical College y la Universidad de Michigan de 2005 a 2013 con el mismo proceso de matrícula y criterios de elegibilidad, también como parte de la EDRN prospectiva Cohorte del Centro de Validación Clínica. La acumulación final admisible fue de 395 hombres.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	

Solo aquellos que finalmente completaron la biopsia de próstata y la extracción de sangre fueron elegibles.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): Las muestras se analizaron en la EDNRN Biomarker Reference Laboratorio de la Universidad Johns Hopkins. El suero fue almacenado a -80° C hasta la prueba. tPSA prebiopsia, fPSA y p2PSA se determinaron con el Access 2 automated immunoassay analyzer. Los tecnólogos que realizaron los ensayos no conocían los resultados de la biopsia de próstata. El PHI se calculó mediante la ecuación $[(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA

A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Druskin, 2018 [142]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
En diciembre de 2014, se reclutó prospectivamente a pacientes que se sometieron a pruebas de PHI y fueron seguidos clínicamente. Para todos los hombres incluidos en el estudio, la biopsia se realizó dentro de los seis meses posteriores a la medición del PHI sérico.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Todos los pacientes fueron sometidos al test PHI dentro de los seis meses anteriores a la biopsia de próstata.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. El PSA sérico, p2PSA y fPSA se midieron utilizando el analizador de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2, y el porcentaje de fPSA (%fPSA) se definió como $[(fPSA / PSA) \times 100]$. El PHI se calculó mediante la fórmula $[(p2PSA / fPSA) \times (PSA)]$. Los valores de densidad se calcularon como el nivel de biomarcador dividido por el volumen de la próstata en ml. El índice %fPSA * volumen se calculó como $[(\%fPSA / 100) \times (\text{volumen de la próstata en ml})]$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
Sí	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: las muestras de biopsia fueron analizadas por patólogos genitourinarios expertos, y se clasificaron de acuerdo con las directrices de la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2014 de la siguiente manera: GG 1 = GS ≤6; GG 2 = GS 3 + 4 = 7; GG 3 = GS 4 + 3 = 7; GG 4 = GS 8; GG5 = GS 9 - 10. El resultado primario de este estudio fue el CaPcs en la biopsia, definido como: 1) CaP GG1 detectado en >2 núcleos o en >50% de cualquier núcleo o 2) Enfermedad GG ≥2. Los resultados secundarios incluyeron definiciones alternativas de enfermedad clínicamente significativa: GG ≥2 y GG ≥3.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Sí	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia. Para todos los hombres incluidos en el estudio, la biopsia se realizó dentro de los seis meses posteriores a la medición del PHI sérico.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Falagario, 2021 [143]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Estudio retrospectivo, datos obtenidos de historiales clínicos.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).
Pacientes estadounidenses sin diagnóstico previo de cáncer de próstata que se sometieron al test 4Kscore® y a biopsia de próstata en el Mount Sinai Hospital de Nueva York, entre mayo de 2016 a marzo de 2019. Se incluyó a 256 pacientes con mpMRI positivo derivados para biopsia.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.
La prueba de estudio es el test 4Kscore®, realizado a partir de los resultados de una muestra de sangre que combina cuatro biomarcadores específicos (tPSA, fPSA, intact PSA, hK2) con información clínica (biopsia anterior, edad y DRE).
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.
Biopsia: la prueba de referencia es la biopsia, que fue realizada por dos urólogos usando la plataforma de biopsia Artemis mpMRI/fusión US (Innomedix, Cham, Suiza). Se tomaron de dos a cuatro núcleos dirigidos de cada mpMRI sospechoso (PI-RADS ≥3). Se extrajeron sistemáticamente 12 núcleos de biopsia estándar adicionales de cada paciente. Un patólogo senior, con más de 20 años de experiencia en patología urogenital, revisó todas las muestras de biopsia de próstata, informando según la última Conferencia de Consenso de la ISUP de -Gleason GG.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?

RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Las pruebas de estudio fueron realizadas antes de la prueba de referencia, pero no informan de intervalo de tiempo.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
SÍ
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
SÍ
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
SÍ
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
SÍ
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: BAJO

Fan, 2019 [185]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Incluimos prospectivamente a pacientes con sospecha de CaP con un nivel de tPSA de 4 a 10 ng/ml o tPSA <4 ng/ml y un DRE sospechoso entre febrero de 2017 y septiembre de 2018.
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
SÍ
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
SÍ
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
SÍ
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).
Pacientes con sospecha de CaP con un nivel de tPSA de 4 a 10 ng/ml o tPSA <4 ng/ml y un DRE sospechoso entre febrero de 2017 y septiembre de 2018.
Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.
Índice de Salud Prostático (PHI): Se analizaron muestras de sangre antes de la biopsia para determinar los niveles de tPSA, fPSA y p2PSA usando un sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 Unicel (Beckman Coulter, Taiwan Inc., Taipei, Taiwán). El PHI se calculó mediante la fórmula: $PHI = [(p2PSA / fPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$. El %fPSA se determinó como la proporción de fPSA a tPSA, y el %p2PSA se determinó como la proporción de p2PSA a fPSA. La densidad de PSA (PSAD) se definió como tPSA / volumen prostático, y el volumen prostático se determinó mediante ecografía transrectal (TRUS) como ancho (cm) × altura (cm) × longitud (cm) × 0,52.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.
Biopsia: todos los pacientes se sometieron a al menos una biopsia de ETR de 12 núcleos, con una plantilla estándar y muestreo adicional de lesiones ecogénicas, si se identificaron. Las muestras de biopsia se analizaron histológicamente y se clasificaron de acuerdo con la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2005.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?

	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 para determinar el PHI usando la fórmula $PHI = [(p2PSA / fPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$ y el a través del siguiente cálculo $PHID = PHI / \text{volumen prostático}$.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Filella, 2014 (cohorte retrospectiva) [199]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Pacientes reclutados retrospectivamente seleccionados de un banco de suero, las muestras fueron procesadas entre enero de 2011 y enero de 2012.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes con muestras de un banco de suero. Los criterios de exclusión fueron la terapia médica conocida por afectar los niveles séricos de PSA, prostatitis aguda o síntomas de infección del tracto urinario y tratamiento invasivo para la hiperplasia prostática benigna. Se realizaron biopsias transrectales guiadas por ecografía con ≥ 10 núcleos de tejido prostático obtenidos.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): se extrajo una muestra de sangre antes de cualquier manipulación prostática. Después de dejar que la sangre coagulara durante una hora a temperatura ambiente, las muestras se centrifugaron a 1600 g durante 15 min. Los sueros se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80°C hasta su análisis, de acuerdo con las recomendaciones para el manejo preanalítico de tPSA y fPSA y p2PSA publicadas anteriormente. Los niveles séricos de PSA, fPSA y p2PSA se midieron en Access 2 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.) utilizando inmunoensayos Access tPSA y fPSA calibrados estándar de la OMS o el ensayo p2PSA automatizado. El rendimiento analítico de las medidas evaluadas con materiales de control (Immunoassay Plus Bio-Rad, CA, EE.UU., para tPSA y fPSA y Beckman Coulter para p2PSA) mostró valores dentro de los límites recomendados. El %p2PSA se calculó mediante la fórmula $[(\text{p2PSA ng/ml}) / (\text{fPSA ng/ml} \times 1000) \times 100]$, y PHI usando la fórmula $[(\text{p2PSA ng/mL}) / (\text{fPSA ng/ml}) \times \sqrt{(\text{tPSA})}]$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.

Biopsia: la prueba de referencia es la biopsia, y se interpreta según Gleason.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de estudio fue realizada antes de la prueba de referencia y antes de cualquier tratamiento.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: BAJO

Filella, 2014 (cohorte prospectiva) [199]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. El estudio prospectivo que incluye pacientes reclutados entre febrero de 2012 y mayo de 2013. No se informa de método de selección de pacientes.
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Duda

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). 150 pacientes seleccionados para biopsia debido a un nivel elevado de PSA sérico y/o DRE anormal, así como pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y remitidos al hospital para tratamiento. Los criterios de exclusión fueron la terapia médica conocida por afectar los niveles séricos de PSA, prostatitis aguda o síntomas de infección del tracto urinario y tratamiento invasivo para la hiperplasia prostática benigna. Se realizaron biopsias transrectales guiadas por ecografía con ≥ 10 núcleos de tejido prostático obtenidos.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): se extrajo una muestra de sangre antes de cualquier manipulación prostática. Después de dejar que la sangre coagulara durante 1 h. a temperatura ambiente, las muestras se centrifugaron a 1600 g durante 15 min. Los sueros se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80°C hasta su análisis, de acuerdo con las recomendaciones para el manejo preanalítico de tPSA y fPSA y p2PSA publicadas anteriormente. Los niveles séricos de PSA, fPSA y p2PSA se midieron en Access 2 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.) utilizando inmunoensayos Access tPSA y fPSA calibrados estándar de la OMS o el ensayo p2PSA automatizado. El rendimiento analítico de las medidas evaluadas con materiales de control (Immunoassay Plus Bio-Rad, CA, EE.UU., para tPSA y fPSA y Beckman Coulter para p2PSA) mostró valores dentro de los límites recomendados. El %p2PSA se calculó mediante la fórmula $[(\text{p2PSA ng/ml}) / (\text{fPSA ng/ml} \times 1000)] \times 100$, y PHI usando la fórmula $[(\text{p2PSA ng/ml}) / (\text{fPSA ng/ml}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la prueba de referencia es la biopsia, y se interpreta según Gleason.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de estudio fue realizada antes de la prueba de referencia y antes de cualquier tratamiento.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Filella, 2014 (cohorte ambispectiva) [199]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Entre febrero de 2012 y mayo de 2013, se reclutó prospectivamente 150 pacientes. Entre enero de 2011 y enero de 2012, se reclutó retrospectivamente a 204 a partir de un banco de suero. En el estudio prospectivo los pacientes fueron seleccionados para biopsia debido a un nivel elevado de PSA en suero y/o DRE anormal, así como pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y remitidos al hospital para tratamiento. Criterios de exclusión fueron: terapia médica cuyos efectos se conocen y que afectan a los niveles de PSA sérico, prostatitis aguda o síntomas de infección del tracto urinario y tratamiento invasivo por hiperplasia prostática benigna.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Pacientes con biopsia prostática positiva o negativa. En el estudio prospectivo, pacientes con nivel elevado de PSA en suero y/o DRE anormal. Todos los pacientes fueron sometidos al test de PHI antes de la biopsia.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	
Índice de Salud Prostático (PHI): se extrajo una muestra de sangre antes de cualquier manipulación prostática. Después de dejar que la sangre coagulara durante una hora a temperatura ambiente, las muestras se centrifugaron a 1600g durante 15 minutos. Los sueros fueron alícuotados y congelados a -80° C hasta su análisis, de acuerdo con las recomendaciones para el manejo preanalítico de PSA y fPSA y p2PSA publicadas previamente. Los niveles séricos de PSA, fPSA y p2PSA se midieron en Access 2 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.) utilizando inmunoensayos Access PSA y fPSA calibrados estándar de la OMS o el ensayo p2PSA automatizado	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Duda

A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizaron biopsias transrectales guiadas por ecografía con ≥ 10 núcleos de tejido prostático.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia. En todos los casos, las muestras de sangre fueron tomadas antes de cualquier tratamiento. Se extrajeron muestras sanguíneas antes de cualquier tipo de manipulación de la próstata.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí

A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Foj, 2020 [160]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Los pacientes fueron seleccionados para biopsia entre los años 2011-2013 debido a un nivel elevado de PSA en suero y/o anormal.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes con nivel elevado de PSA y DRE anormal.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): en todos los casos se obtuvieron muestras de sangre antes de cualquier tratamiento. La concentración sérica de tPSA, fPSA y p2pPSA se midió en un analizador Access 2 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). Se utilizaron estándares de la OMS en la medición de tPSA y fPSA. El %p2PSA se calculó mediante la fórmula $[(p2PSA \text{ ng/ml}) / (fPSA \text{ } \mu\text{g/L} \times 1000)] \times 100$. El PHI se calculó mediante la fórmula $[(p2PSA \text{ ng/ml}) / (fPSA \text{ } \mu\text{g/L})] \times \sqrt{tPSA \text{ (}\mu\text{g/L)}}$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda

A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizaron biopsias transrectales guiadas por ecografía con ≥ 10 núcleos de tejido prostático obtenidos. El volumen de la próstata se calculó mediante medición de ultrasonidos, utilizando la fórmula elipsoide. Se utilizaron los criterios de D'Amico para clasificar a los pacientes en tres grupos relacionados con el riesgo de progresión del CaP: CaP de bajo riesgo: PSA ≤ 10 $\mu\text{g/l}$, puntuación de Gleason < 7 y estadio clínico T1-2a; CaP de riesgo intermedio: PSA entre 10 y 20 $\mu\text{g/l}$, puntuación de Gleason = 7 o estadio clínico T2b; CaP de alto riesgo: PSA > 20 $\mu\text{g/l}$, puntuación de Gleason ≥ 8 o estadio clínico T2c-3a.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter para determinar el PHI.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?

	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Foley, 2016 [195]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. La cohorte del estudio consistió en 304 hombres que fueron identificados a partir de un estudio multicéntrico de estratificación de riesgo en curso de pacientes remitidos a una Clínica Irlandesa de Acceso Rápido para la evaluación del CaP entre abril de 2012 y agosto de 2014. Estos hombres fueron seleccionados en función de la disponibilidad de una biopsia muestra de suero en un banco de muestras. La derivación se realizó de acuerdo con las directrices del Programa Nacional de Control del Cáncer de Irlanda [2].	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Las indicaciones para la derivación de acuerdo con estas pautas son un DRE anormal o dos niveles anormales de PSA en intervalos de seis semanas.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	

Índice de Salud Prostático (PHI): Recolectamos 9 ml de sangre directamente en un tubo de recolección de sangre Vacutainer que contenía activador de coagulación de suero y este se centrifugó a 1500 g durante 10 min a temperatura ambiente. El suero se aisló en crioviales de 1 ml de volumen y se colocó en una caja de poliestireno llena de hielo para mantener las muestras a 4° C hasta su almacenamiento a -80° C. Las muestras se almacenaron a -80° C dentro de las tres horas posteriores a la extracción de sangre inicial. Las muestras de suero se dividieron en alícuotas y se anonimizaron antes del almacenamiento. Las muestras de suero se midieron en un ciclo de congelación-descongelación de dos. Las muestras se descongelaron, se homogeneizaron mediante laminación y se centrifugaron a 1500 g durante 5 min antes de analizarlas consecutivamente. Los autores estaban cegados en cuanto a la identidad de cada muestra de suero. Se analizó el suero del paciente para tPSA, fPSA y p2PSA en el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 Unicel (Beckman Coulter, High Wycombe, Reino Unido). Con esos datos se calculó la puntuación Prostate Health Index (PHI = [(p2PSA/fPSA) x √(tPSA)]).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: todos los pacientes se sometieron a una biopsia de TRUS de 12 núcleos, con una plantilla estándar y muestreo adicional de lesiones ecogénicas, si se identificaron. Las muestras de biopsia se analizaron histológicamente y se clasificaron de acuerdo con la Conferencia de Consenso de la ISUP de Urológica de 2005. Cada puntuación de Gleason se discutió entre tres histopatólogos consultores antes de tomar una decisión final. El CaP de bajo grado se definió como Gleason 6 y el CaP de alto grado como ≥ Gleason 7.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Se analizó el suero aislado de 250 hombres de tres centros de referencia terciarios con extracciones de sangre previas a la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: DUDA	

Furuya, 2017 [173]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Desde noviembre de 2012 hasta mayo de 2013, se planificaron biopsias de próstata para 107 hombres sospechosos de tener CaP en el Hospital Universitario de la ciudad de Yokohama; y se examinaron retrospectivamente los casos de 50 pacientes consecutivos que se sometieron a una biopsia de próstata para la detección de CaP en el Hospital Universitario de la ciudad de Yokohama desde octubre de 2012 a julio de 2014.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: BAJO	

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes con valores de tPSA entre 2 y 10 ng/ml y la realización previa de una MRI. Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: DUDA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): Las muestras se congelaron a -80° C y se procesaron de forma centralizada utilizando un analizador del sistema de inmunoensayo UniCel DxI800 (Beckman Coulter, Brea, CA), un analizador automático de acceso aleatorio que realiza inmunoensayos en muestras de fluidos corporales. La densidad del antígeno prostático específico (PSAD) se calculó como PSA / volumen prostático. El valor libre de %fPSA se calculó como (fPSA / PSA) x 100. El valor de %p2PSA se calculó como [(p2PSA / fPSA) x 100]. El PHI se calculó como [(p2PSA / fPSA) x √(PSA)].	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: los pacientes se sometieron a una biopsia de próstata transperineal guiada por ecografía transrectal de acuerdo con un protocolo extendido estandarizado: se tomaron al menos 16 núcleos de biopsia de la glándula prostática, y se tomaron núcleos adicionales como biopsias dirigidas. Las muestras fueron procesadas y evaluadas por patólogos experimentados en el Hospital de la Universidad de la ciudad de Yokohama, ciegos a los resultados de las pruebas de índice. El CaP se identificó y calificó de acuerdo con las definiciones de la conferencia de consenso de 2005 de la ISUP.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	

	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. valores totales de PSA de 2-10 ng/ml y la realización de RM antes de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Guazzoni, 2011 [171]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Estudio observacional prospectivo realizado en una clínica donde se reclutó a hombres consecutivamente.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Sí

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

Sí

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Hombres con tPSA 2-10 ng/ml y DRE negativo que fueron programados para biopsia de próstata en un centro académico terciario de Italia. Los pacientes con prostatitis bacteriana aguda o crónica, los pacientes sometidos a cirugía endoscópica previa de la próstata por hiperplasia prostática benigna y los pacientes tratados con fármacos que pueden alterar los niveles séricos de PSA fueron excluidos del estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y se informó de acuerdo con las pautas de normas para la presentación de informes de precisión diagnóstica.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): determinar la precisión diagnóstica de p2PSA, %p2PSA $[(p2PSA \text{ ng/ml}) / (fPSA \text{ ng/ml } 1000) \times 100]$ y Beckman Coulter PHI $[(p2PSA / fPSA) \times \text{HtPSA}]$; pruebas de índice) y compararlo con la precisión de los predictores de CaP establecidos (tPSA, fPSA, %fPSA y PSAD; pruebas estándar de referencia). El criterio de valoración secundario fue evaluar la relación entre p2PSA, %p2PSA, PHI y puntuación de Gleason en la biopsia. Se extrajo una muestra de sangre antes de cualquier manipulación prostática que pudiera causar un aumento transitorio de biomarcadores. Las muestras de sangre fueron procesadas por el analizador Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.) Y administradas de acuerdo con Semjonow et al., [14]. El análisis de las muestras de suero se realizó utilizando ensayos Access tPSA y fPSA calibrados por Hybritech. Se utilizó ecografía transrectal (TRUS) para determinar el volumen de la próstata y la zona de transición.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA

DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: los pacientes se sometieron a biopsias de próstata ambulatorias guiadas por TRUS de acuerdo con un esquema de saturación institucional estandarizado, que consistió en al menos 18-22 núcleos de biopsia tomados de la glándula prostática para obtener la mayor tasa de detección. Las muestras fueron procesadas y evaluadas por un único patólogo genitourinario experimentado que no conocía los resultados de las pruebas índice. El CaP se identificó y calificó de acuerdo con el consenso de 2005 de la Conferencia de definiciones de la ISUP. No se consideró que los pacientes diagnosticados con neoplasia intraepitelial prostática de alto grado o proliferación acinar pequeña atípica de próstata hubieran desarrollado el resultado de interés (CaP).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	SÍ
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	SÍ
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Se extrajo una muestra de sangre antes de cualquier manipulación prostática que pudiera causar un aumento transitorio de biomarcadores. No informan de intervalo de tiempo.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	SÍ
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	SÍ
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	SÍ
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	SÍ
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Haese, 2019 [189]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. La población del estudio consistió de 1955 pacientes inscritos consecutivamente (750 Países Bajos; 762 Francia; y 443 Alemania) que fueron sometidos a una biopsia de próstata bajo sospecha de CaP entre diciembre de 2007 y diciembre de 2014. Los pacientes fueron divididos en 1039 en la cohorte de entrenamiento y 916 en la de validación.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). La población del estudio consistió de 1955 pacientes inscritos consecutivamente (750 Países Bajos; 762 Francia; y 443 Alemania) que fueron sometidos a una biopsia de próstata bajo sospecha de CaP entre diciembre de 2007 y diciembre de 2014.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO: cohorte de entrenamiento	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Antes de la biopsia, se recolectaron muestras de orina de primera micción tras un DRE estándar, consistente en tres presiones por lóbulos. Se mezcló la orina con un conservador de RNA (Hologic) y se almacenó a -70° C. Las muestras de orina fueron analizadas en otra localización con una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa de dos genes (2-gene RT-PCR). Los técnicos de laboratorio estaban cegados a los resultados de la biopsia. Se cuantificaron los niveles de mRNA HOXC6 y DLX1 empleando una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa y luego fueron normalizados para la recuperación de RNA prostático usando los niveles de mRNA KLK3 urinario. Los niveles normalizados de HOXC6 y DLX1 fueron combinados en un solo valor de RNA, que luego fue empleado con otros factores de riesgo en un modelo clínico, dando como resultado puntuaciones de -6 a 6.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	

	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: todos los pacientes se sometieron a una biopsia guiada por ecografía transrectal de 10 a 12 núcleos. En 295 de los 1955 pacientes, se realizó un mpMRI previo a la biopsia para ayudar a localizar nodos suplementarios durante el procedimiento guiado por ultrasonidos. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con grupo Gleason ≥ 2 (puntuación Gleason ≥ 7).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Las muestras para la prueba de estudio se tomaron antes de la realización de la prueba de referencia, pero no se especifica si sus resultados se analizaron previamente o con posterioridad a ella.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	

	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Hansen, 2013 [144]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Cohorte de 772 hombres de 2 estudios multi-institucionales prospectivos de Europa y Norte América.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). La cohorte de estudio consistió en 772 hombres sometidos a 10 núcleos en IBX debido a DRE sospechoso y/o niveles elevados de tPSA (2,5-10 ng/ml) de dos estudios prospectivos multiinstitucionales de Europa y América del Norte. Los pacientes con síntomas de infecciones del tracto urinario, cualquier tratamiento médico que afectara los niveles de PSA y/o antecedentes de CaP o tratamiento invasivo para la hiperplasia prostática benigna no fueron reclutados para los estudios, como se describió previamente. Se incluyeron pacientes con DRE sospechosos, incluso si sus niveles de PSA eran >10 ng/ml.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Los niveles de PSA se midieron antes del DRE y la ecografía transrectal (TRUS). Los hallazgos del DRE se clasificaron como no sospechosos versus sospechosos. El volumen prostático total	

derivado de la TRUS se calculó en todos los pacientes utilizando la fórmula de elipse alargada (0,52 largo ancho alto). Las puntuaciones de PCA3 en orina se evaluaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En todos los individuos, se realizaron biopsias guiadas lateralmente por TRUS sistemáticas de 10 núcleos. Todas las muestras de biopsia fueron evaluadas por un uropatólogo experimentado en cada centro participante.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Sí se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: en todos los individuos, se realizaron biopsias guiadas lateralmente por TRUS sistemáticas de 10 núcleos. Todas las muestras de biopsia fueron evaluadas por un uropatólogo experimentado en cada centro participante.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Debido a consideraciones clínicas y estadísticas, los hombres con un PSA de 20 ng/ml (n= 5) no se consideraron para el desarrollo del nomograma IBX, y se excluyeron 75 hombres debido a la falta de información sobre el volumen de la próstata. Esto resultó en 692 hombres para nuestros análisis.	

Comités de ética independientes aprobaron el protocolo del estudio y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
No informan.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: DUDA

Hsieh, 2020	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Entre agosto de 2016 a noviembre de 2018, se reclutó prospectivamente a pacientes de un centro de atención terciario que iban a ser sometidos a biopsia de próstata por sospecha de CaP debido PSA <4 ng/ml y/o DRE sospechoso.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes asiáticos mayores de 40 años con un PSA elevado (<4ng/ml) y/o DRE sospechoso. Todos los pacientes fueron sometidos al test de PHI antes de la biopsia en un centro de atención terciario. Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: DUDA

DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): antes de la biopsia de próstata, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 para determinar el PHI usando la fórmula $PHI = [(p2PSA / fPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$ y el a través del siguiente cálculo $PHID = PHI/volumen\ prostático$. Se estableció como punto de corte $PHI \geq 30$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: un urólogo cegado a los resultados de PHI realizó la biopsia de próstata bajo anestesia general intravenosa y dirigida por los resultados de la mpMRI. Las muestras de biopsia fueron interpretadas por un experimentado uropatólogo y calificadas de acuerdo con las directrices de la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2014 en las que se define como CaPcs a aquellos pacientes con Grupo Grado ≥ 2 .	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	

A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron el test PHI y fueron sometidos a biopsia pero siete pacientes fueron excluidos del análisis.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia de próstata, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Dxl800 para determinar el PHI	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: ALTO

Kim, 2020 [177]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Cinco centros de Reino Unido reclutaron de manera consecutiva a pacientes derivados desde atención primaria debido a un nivel elevado de PSA entre enero de 2018 y junio de 2019. Solo fueron incluidos en el análisis final pacientes con información perfecta en datos clave: PSA, PHI, mpMRI, volumen de próstata, biopsia realizada, grupo de valoración histológica y estadio clínico del tumor. Aquellos con pérdidas de datos de los 554 originales no fueron incluidos en el análisis, dejando una cohorte final de 545.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	

La población definitiva del estudio incluyó a 545 pacientes con una edad mediana de 66 años, PSA de 8 ng/ml y PHI de 44.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): los análisis PHI fueron manejados de acuerdo a las recomendaciones del fabricante (Beckman Coulter). Se tomaron muestras de sangre antes de las biopsias y antes de la manipulación prostática. Las muestras fueron centrifugadas y congeladas a -80° C en 3 horas antes de ser traspasadas a un laboratorio central. Todos los resultados estuvieron dentro de los rangos objetivos de Beckman Coulter. Los resultados de PHI no fueron contemplados ni analizados hasta después de que todos los pacientes fuesen reclutados.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizó mpMRI y biopsia a todos los participantes. Se realizaron biopsias guiadas por ecografía transrectal y/o biopsias de próstata transperineal Se define como CaPcs a aquellos pacientes con grupo Gleason ≥ 2 y Grupo grado ≥ 3 según el Cambridge Prognostic Group prognostic score.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Solo fueron incluidos en el análisis final pacientes con información perfecta en datos clave: PSA, PHI, mpMRI, volumen de próstata, biopsia realizada, grupo de valoración histológica y estadio clínico del tumor. Aquellos con pérdidas de datos de los 554 originales no fueron incluidos en el análisis, dejando una cohorte final de 545.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
No se especifican intervalos de tiempo entre las pruebas de estudio y referencia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
Duda	
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
Sí	
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
Sí	
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
No	
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: ALTO	

Kotova, 2020 [178]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Todos los pacientes fueron reclutados en la Clinic of Urology de la Universidad de Sechenov en Moscú y en el Departamento de Urología del Moscow City Hospital. Las muestras fueron recogidas entre el 15 de septiembre de 2017 y el 27 de febrero de 2018.	
Los criterios de inclusión fueron: nivel total de suero PSA (tPSA) ≥ 2 ng/ml y edades entre 40 y 90 años. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de terapia de anti-andrógenos o cateterización/cistotomía de vejiga.	
Hay dos cohortes, una de pacientes que van a ser sometidos a una prostatectomía radical y otra de pacientes que iban a someterse a una biopsia. Se analiza únicamente la cohorte pre-biopsia.	
La cohorte pre-biopsia comprendió a 128 pacientes (94%) con niveles suficientes de PSA de los 136 pacientes que se someterían a una biopsia de primer diagnóstico.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	

	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Hombres caucásicos, con niveles de PSA elevado (≥ 2 ng/ml) entre 40 y 90 años.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Las muestras de orina se tomaron tras un tacto rectal. El aislamiento del RNA de la orina (alrededor de 8,5 ml) fue llevado a cabo con el kit DNA/RNA Sorbent (Lytech Co. Ltd, Rusia) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las muestras de orina fueron analizadas por un empleado capacitado que no estaba al tanto de los resultados de la biopsia en el momento de la prueba Se calculó la puntuación PCA3 como el contenido de PCA3 RNA normalizado por el contenido de PSA RNA y multiplicado por 1000. Las muestras con menos de 400 copias de PSA cDNA por reacción qPCR fueron consideradas como no interpretables. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 .	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.	

Biopsia: no se informa sobre la realización e interpretación de la biopsia. Se definen como CaPcs a aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 .	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes (n= 136) recibieron el estándar de referencia. De estos, 128 pacientes recibieron la prueba de estudio PCA3.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. No se especifican intervalos de tiempo. No se especifica directamente que las muestras se tomaran antes de la realización de la biopsia, sin embargo, puede entenderse que fue así por el contexto de algunas afirmaciones.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Lazzeri, 2013 [200]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Estudio prospectivo observacional llevado a cabo entre abril de 2011 y julio de 2012 en cinco centros de urología europeos (Italia, Alemania, Francia, España, Reino Unido). La naturaleza multicéntrica de este estudio dio como resultado una muestra compleja que no se derivó de un muestreo aleatorio simple, sino que cada muestra tenía una probabilidad de extracción desigual.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes sometidos a biopsia de próstata ambulatoria por sospecha de CaP según las indicaciones de sus médicos remitentes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes >45 años de edad con o sin un DRE positivo en un rango de tPSA de 2 a 10 ng/ml. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con prostatitis aguda bacteriana en los tres meses previos a la biopsia y pacientes sometidos a cirugía endoscópica de próstata previa. Se excluyeron los pacientes sometidos a biopsia de próstata previa o los pacientes en tratamiento con dutasterida o finasterida. Además, no se incluyeron en el estudio sujetos con insuficiencia renal crónica, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas (rango normal plasmático de 6 a 8 g / 100 ml), hemofílicos o con transfusiones múltiples previas, ya que estas afecciones pueden alterar la concentración de p2PSA.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. La prueba de estudio es PHI. Antes de la biopsia de próstata, se extrajo sangre para medir los niveles de tPSA, fPSA y p2PSA antes de la biopsia. Las muestras se centrifugaron dentro de las tres horas siguientes a la extracción de sangre. A continuación, las muestras se congelaron a -80° C y se procesaron de forma centralizada utilizando un sistema de inmunoensayo Access 2, un analizador automático de acceso aleatorio que realiza inmunoensayos en muestras de fluidos corporales (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Duda

A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: los pacientes se sometieron a biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal de acuerdo con un esquema extendido estandarizado: al menos 12 núcleos de biopsia tomados de la porción periférica de la glándula prostática (ápice, glándula media y base), con núcleos adicionales cuando fue necesario. Las muestras de biopsia de próstata se colocaron en contenedores específicos de muestras de un solo núcleo. Las muestras fueron procesadas y evaluadas en cada centro por un patólogo genitourinario experimentado. El CaP se identificó y calificó de acuerdo con la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2005. Pacientes diagnosticados con neoplasia intraepitelial de alto grado o lesiones sospechosas, pero no el adenocarcinoma (pequeña proliferación acinar atípica de próstata) según los criterios diagnósticos contemporáneos no se consideró positivo para el resultado de interés. Las características demográficas y el historial médico de cada paciente se registraron en un formulario de solicitud específico en el que a cada paciente se le asignó un código de barras identificativo.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	

A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de estudio se realizó antes de la prueba de estudio, pero no se informa de intervalo de referencia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Lazzeri, 2016 [191]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
La población de estudio actual incluyó a pacientes sometidos a biopsia de próstata ambulatoria por sospecha de CaP de acuerdo con las indicaciones de sus médicos remitentes.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
pacientes de 45 años con o sin DRE positivo, con o sin biopsia previa negativa con un tPSA 4-10 ng/ml.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	

Antes de la biopsia de próstata, se extrajo sangre para medir los niveles de tPSA, fPSA y p2PSA antes de la biopsia y las muestras de sangre se manejaron como se describió previamente.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: los pacientes se sometieron a biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal de acuerdo con un esquema extendido estandarizado que consta de al menos 12 núcleos de biopsia tomados de la porción periférica de la glándula prostática. La determinación por ecografía transrectal de los volúmenes de próstata y adenoma se obtuvo con la fórmula elipsoide alargado ($\pi / 6$ ancho [sección más larga en la exploración transversal] longitud [mayor distancia anteroposterior en la exploración sagital] altura [dimensión cefalocaudal más larga en el plano sagital]).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Duda	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	

Antes de la biopsia de próstata, se extrajo sangre para medir los niveles de tPSA, fPSA y p2PSA y las muestras de sangre se manejaron como se describió previamente.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Leyten, 2015 [167]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Recopilación retrospectiva de tejidos (para descubrimiento de biomarcadores) de pacientes que se sometieron a prostatectomía radical o resección transuretral de la próstata.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Duda
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Muestras de pacientes que se sometieron a prostatectomía radical o resección transuretral de la próstata de un centro médico y de un hospital de Nijmegen, en Países Bajos. Se seleccionaron 443 muestra.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Progenisa® PCA3	

A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la prueba de referencia es la biopsia. Se realizaron y evaluaron biopsias de próstata (9 a 12 biopsias con aguja gruesa) según el procedimiento estándar del hospital.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. No se informa de cuándo se realizó la prueba de estudio y la de referencia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	

	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: DUDA

Loeb, 2015 [145]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. De 2004 a 2009, 892 hombres de 50 años o más con PSA de 2 a 10 ng/ml y hallazgos benignos en el DRE se inscribieron en un ensayo prospectivo multicéntrico de PHI en EE. UU.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). A todos los hombres se les realizó biopsia de próstata (el 97,8% tenía 10 o más núcleos, el 79,3% inicial) y el diagnóstico se confirmó histológicamente. 658 tenían un PSA de 4 a 10 ng/ml	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): Las muestras de suero se recolectaron antes de la biopsia usando técnicas estándar y se procesaron y congelaron dentro de las 8 horas. Las muestras se descongelaron y se analizaron para tPSA, fPSA y [-2]proPSA simultáneamente utilizando el analizador de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 y los respectivos ensayos Access Hybritech. Luego se calculó PHI de acuerdo con la fórmula, $[(\text{[-2]proPSA} / \text{fPSA}) \times \sqrt{(\text{PSA})}]$, que se desarrolló para maximizar la especificidad a alta sensibilidad.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí

A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	

	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Loeb, 2017 [146]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Entre 2003 y 2009 se reclutaron 728 pacientes de ocho centros de EE. UU.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes mayores de 50 años con nivel de PSA entre 2 y 10 ng/ml y con DRE negativo.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): se utilizó el analizador de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 para medir el PSA, el fPSA y [-2]proPSA (Beckman Coulter, Incorporated, Brea, CA, EE. UU.). Las muestras se procesaron dentro de las ocho horas posteriores a la recolección y luego se almacenaron a -70° C o menos antes de la prueba (≤ 5 años a partir de la fecha de extracción de sangre) en uno de los tres laboratorios. El PHI se calculó mediante la siguiente fórmula: $[(\text{[-2]proPSA} / \text{fPSA}) \times \sqrt{(\text{PSA})}]$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: biopsia de próstata con ≥ 6 núcleos < 6 meses después de la extracción de sangre que proporciona un diagnóstico histológico.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). De estos, los hombres con datos faltantes para la biopsia previa (n= 27; 3,0%), el volumen de la próstata (n= 136; 15,3%) y la puntuación de Gleason de la biopsia (n= 1; 0,1%) fueron excluidos del presente análisis.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. biopsia de próstata con ≥ 6 núcleos <6 meses después de la extracción de sangre que proporciona un diagnóstico histológico.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	

McKiernan 2016 [147]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES**A. RIESGO DE SESGO**

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Se seleccionaron pacientes sometidos a biopsia de próstata en 22 clínicas en los EE. UU. entre junio de 2014 y abril de 2015. No aportan más información. Los criterios de exclusión (antecedentes de tratamiento invasivo para enfermedad prostática benigna en los últimos seis meses o tomando medicamentos que tienen un efecto sobre los niveles séricos de PSA dentro de los tres a seis meses) no producen exclusiones inapropiadas.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Duda

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

Sí

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

Sí

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?

RIESGO: DUDA**B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD**

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).

Hombres sin cáncer de próstata de ≥ 50 años, programados para una biopsia de próstata inicial o repetida debido a un DRE y/o niveles de PSA (rango límite, 2-20 ng/ml) sospechosos. El uso previsto de la prueba de estudio (ExoDx Prostate IntelliScore urine exosome assay) es predecir cáncer de próstata de grado alto (Gleason score 7 o mayor de 6).

Cohorte de formación: caucásicos (70%), afroamericanos (19%), hispanos (6%), asiáticos (2%) y otra etnia/raza (2%).

Cohorte de validación: caucásicos (74%), afroamericanos (17%), hispanos (6%), asiáticos (3%) y otra etnia/raza (1%).

Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.

B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: DUDA**DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO**

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.

A. RIESGO DE SESGO

A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.

Se trata de un test en orina. Las muestras de orina recogidas fueron el primer volumen de la micción y fueron mantenidas entre 2 y 8° C un máximo de dos semanas hasta su análisis en un laboratorio central especializado. El valor clínico de la prueba se evaluó con un análisis de la curva de decisión

AUC. Podemos asumir que los resultados de la prueba se interpretaron antes de hacer las biopsias. Utilizan una cohorte de prueba para establecer los puntos de corte.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: no hay información sobre cómo se realizaron las biopsias. El examen patológico de las biopsias fue realizado por patólogos urológicos en cada clínica cegados a los resultados de la prueba de estudio.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). En la cohorte de prueba incluyeron a 255 pacientes de un total inicial de 499. En la cohorte de validación, de 1064 pacientes iniciales, incluyeron finalmente en los análisis solo a 519. Utilizan motivos de exclusión no considerados inicialmente. Todos los pacientes analizados recibieron la prueba de estudio y la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.

No se informa
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: ALTO

Mearini, 2014 [172]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Entre agosto de 2012 y diciembre de 2012, se reclutó prospectivamente y de manera consecutiva a la población de estudio, que consistió en pacientes con un PSA entre 2 y 10 ng/ml que fueron remitidos al servicio por médicos generales u otros urólogos para una primera serie de biopsia de próstata. Antes de la biopsia de próstata, todos los pacientes fueron sometidos a un examen clínico completo con DRE y una ecografía transrectal. Criterios de exclusión: prostatitis crónica o aguda, historial previo de cirugía de próstata o biopsia de próstata previa y uso de medicamentos que pudiesen alterar los niveles de PSA (como los inhibidores de la 5- α -reductasa, esteroides anabolizantes o medicamentos con propiedades anti-androgénicas).
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes con un PSA entre 2 y 10 ng/ml. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen clínico con DRE, ecografía transrectal y test PHI.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): se extrajo una muestra de sangre antes de la biopsia de próstata y antes de cualquier manipulación que pudiera causar un aumento transitorio de los biomarcadores. Las muestras de sangre se centrifugaron en tres horas, luego se congelaron a -80° C y se procesaron de forma centralizada mediante el analizador Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter). El análisis de las muestras de suero se realizó utilizando ensayos Access PSA y fPSA calibrados por Hybritech	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: los pacientes fueron sometidos a biopsias de próstata transperineal guiadas por ecografía transrectal ambulatoria de acuerdo con un esquema extenso, que consistió en al menos 18 núcleos de biopsia extraídos de la glándula prostática. Un único patólogo genitourinario experimentado procesó y evaluó los especímenes	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	

A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia. Las muestras sanguíneas se tomaron antes de cualquier manipulación de la próstata.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Morote, 2016 [161]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. En el contexto de una evaluación prospectiva y cegada, el PHI se determinó en 357 hombres programados para ETR guiada por biopsia entre junio de 2013 y julio de 2014. Se seleccionó una cohorte de 183 hombres consecutivos menores de 75 años y tPSA entre 3 y 10 ng/ml, programados para su primera biopsia guiada ETR retrospectivamente para llevar a cabo este estudio.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	

La población estudiada se definió por 168 hombres con una edad media de 67 años, una media de tPSA sérico de 5,1 ng/ml y una tasa de examen rectal digital (ERD) anormal del 22,4%.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): los niveles séricos de tPSA, fPSA, p2PSA y el volumen de la próstata se determinaron antes de la biopsia de próstata, y se calculó el fPSA de porcentaje (%fPSA), densidad de PSA (PSAD) y el PHI.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: las biopsias prostáticas guiadas por ecografía transrectal (ETR) se realizaron como un procedimiento ambulatorio bajo anestesia local. Se tomaron 12 núcleos periféricos en todos los casos, utilizando un transductor de ultrasonido endfire con un dispositivo Flex Focus (BK Medical, Inc.) y una aguja de biopsia automática de calibre 16 (Bard, Inc.). Los tumores agresivos fueron identificados como los que tienen cualquier patrón Gleason 4 o 5 en la biopsia prostática, utilizando la definición Gleason de consenso de 2005.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Duda	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Los niveles séricos de tPSA, fPSA, p2PSA y el volumen de la próstata se determinaron antes de la biopsia de próstata.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Mortezavi, 2020 [182]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Los pacientes fueron reclutados en los doce meses posteriores a mayo de 2016 en tres lugares, Estocolmo (Suecia) y Oslo y Tonsberg (Noruega). Hombres de entre 45 y 75 años eran candidatos para la inclusión si no habían tenido un diagnóstico previo de CaP y eran referidos para una biopsia de próstata o un mpMRI pre-biopsia debido a niveles elevados de PSA o tactos rectales sospechosos. Pacientes con datos incompletos de MRI o biopsia sistemática fueron excluidos del análisis. Pacientes con datos incompletos de STHLM3 (51) también fueron excluidos.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Hombres de entre 45 y 75 años eran candidatos para la inclusión si no habían tenido un diagnóstico previo de CaP y eran referidos para una biopsia de próstata o un mpMRI pre-biopsia debido a niveles elevados de PSA o tactos rectales sospechosos.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Stockholm3: el test Stockholm3 incluye edad, tacto rectal, biopsias previas, volumen prostático, historial familiar, fPSA y total, hK2, MIC1, MSMB, HOXB13 y una puntuación del riesgo poligénico y da como resultado un porcentaje de riesgo de CaP clínicamente significativo. Las muestras de sangre se realizaron antes de la biopsia. Dos tubos EDTA de 4ml y un tubo de 4 ml de heparina de litio fueron centrifugados durante 10 minutos en 2000g antes de que se decantase el plasma. Todos los tubos fueron congelados a -20 °C y transportados al KI Biobank en el Karolinska Institutet antes de ser analizados en el Karolinska University Laboratory en Estocolmo. Los urólogos y patólogos estuvieron cegados a los análisis del test Stockholm3.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: a todos los pacientes se les realizó un MRI de próstata. Los pacientes con mpMRI con tres o más lesiones fueron programados para una biopsia guiada por ecografía o mpMRI y/o biopsia sistemática de 12 núcleos. Los pacientes con mpMRI negativo (n= 103) (puntuación modPI-RADS <3) fueron sometidos sólo a biopsia sistemática de 12 núcleos. Los pacientes sin lesiones identificadas en el MRI no se sometieron a biopsias.

Los urólogos y patólogos estuvieron cegados a los análisis del test Stockholm3. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 .
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Los pacientes en Oslo a los que no se les detectó lesiones en el mpMRI no fueron sometidos a biopsia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La toma de muestra para el test PSA y el Stockholm3 se realizó antes del MRI y la biopsia.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Duda
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Duda
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: ALTO

Na, 2014 [134]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Entre abril de 2012 y agosto de 2013 en el Hospital Huashan, entre abril de 2012 y agosto de 2012 en la Universidad Fudan de Shanghai, y en abril de 2012 y entre agosto de 2012 en el Hospital Xinhua, se reclutó consecutivamente a pacientes que fueron sometidos a biopsia de próstata para

detección de CaP utilizando el estándar de atención actual en tres hospitales terciarios en Shanghai, China. Las indicaciones típicas para la biopsia de próstata en estos tres hospitales fueron: nivel de tPSA >4, ng/ml; % de relación de fPSA <0,16; (densidad de PSA >0,15; o presencia de nódulos prostáticos detectados por examen rectal digital (DRE) o ultrasonido.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes asiáticos con nivel de tPSA >4 ng/ml; % de relación de fPSA <0,16; densidad de PSA >0,15; o presencia de nódulos prostáticos detectados por examen rectal digital (DRE) o ultrasonido. Todos los pacientes fueron sometidos al test de PHI antes de la biopsia. Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): los sueros p2PSA, PSA y fPSA de cada paciente fueron medido de forma centralizada con el sistema de inmunoensayo DxI800 de Beckman Coulter.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	

A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la biopsia guiada por ecografía transrectal se realizó mediante un esquema de 10 núcleos. Todas las muestras de biopsia fueron revisadas en el departamento de patología de cada hospital. Las variables demográficas y clínicas, así como las mediciones de PSA, se recopilaban antes de la biopsia.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 para determinar el PHI.	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: DUDA

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES**A. RIESGO DE SESGO**

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Los sujetos fueron reclutados de forma consecutiva en cuatro centros médicos terciarios en Shanghai, China (Hospital Huashan, Universidad Fudan; Centro Oncológico de Shanghai, Universidad Fudan; Hospital Xinhua, Facultad de Medicina de la Universidad Jiao Tong de Shanghai; Hospital Shanghai, la Segunda Universidad Médica Militar).

Los pacientes (n= 1617) que se sometieron a su primera biopsia de próstata en estos cuatro centros se inscribieron desde agosto de 2013 hasta diciembre de 2014.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Sí

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

Sí

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

DUDA

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?

RIESGO: DUDA

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).

Pacientes con tPSA >10 ng/ml; tPSA >4 ng/ml confirmado después de 2-3 meses; %fPSA <0,16 con un tPSA >4 ng/ml; y DRE sospechoso o ultrasonido a cualquier nivel de tPSA.

Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.

B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: DUDA

DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.

Índice de Salud Prostático (PHI): se recolectaron muestras de sangre para la medición de tPSA, fPSA y p2PSA antes de las biopsias, y se procesaron utilizando el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 (Beckman Coulter, Brea, CA) en un laboratorio central. Los derivados de p2PSA fueron calculados como sigue: (%p2PSA = p2PSA/fPSA); [(PHI = (p2PSA/fPSA) × √(tPSA)].

A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?

Duda

A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?

No

A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?

RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: a cada paciente se le realizaron biopsias transrectales guiadas por ecografía (10 a 14 núcleos). Las muestras de biopsia se analizaron en el departamento de patología de cada hospital. Se registró el diagnóstico de CaP y la enfermedad de alto grado (definida como puntuación de Gleason ≥ 7).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Las muestras de sangre se tomaron previo a la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	DUDA
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: DUDA	

Nordström, 2015 [201]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los para la selección de los pacientes.	
No informan del método para la selección de los pacientes.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Se incluyeron 531 pacientes que fueron referidos para hacerse el test PSA en Estocolmo entre 2010 y 2012. Presentaron PSA entre 3 a 15 ng/ml (271 casos y 260 controles). Se les recogió una muestra de sangre previa a la biopsia de próstata.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	
Las pruebas de estudio fueron PHI y 4Kscore®. Para ello se recogió una muestra de sangre completa en tubos separados de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) sin gel. Las muestras del estudio se extrajeron en el laboratorio local y se transportaron al KI Biobank, Karolinska Institutet dentro de las 24h siguientes. Después de la centrifugación, el plasma se dividió en alícuotas y se almacenó a -80° C. El PSA y el fPSA se analizaron utilizando Roche Modular E170 y el [-2]proPSA se analizó utilizando el analizador UniCel Dxl800 Immunoassay System (Beckman & Coulter, Brea, CA, EE. UU.), todos se analizaron en el Hospital Universitario Karolinska. Se utilizó otra alícuota de plasma criopreservado para medir el tPSA y fPSA con el ensayo DELFIA Prostatat de doble marca (Perkin-Elmer, Finlandia), calibrado con los estándares WHO 96/670 y WHO 68/668, hK2 y PSA intacto en Wallenberg Research Laboratories, Departamento de Medicina de Laboratorio, Skåne University Hospital.	
La puntuación PHI se calcula como $[(\text{[-2]proPSA} / \text{fPSA}) \times \sqrt{(\text{tPSA})}]$. El panel de cuatro kallikrein fue modelado utilizando splines cúbicos restringidos para tPSA y libre para modelar posibles relaciones no lineales. Los modelos base y 4Kscore® se ajustaron a los datos del estudio UK ProtecT.	

A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la prueba de referencia fue la biopsia. Su realización se decidió según la práctica clínica, con la información que se tenía de los niveles de PSA, hallazgos del tacto rectal, volumen prostático y antecedentes familiares. Se realizaron entre 10 y 12 biopsias guiadas por ecografía.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de estudio se recogió antes que la prueba de referencia, pero no informa de intervalo de tiempo.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	

	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Nordström 2021 [181]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Se trata de un post hoc análisis de un estudio diagnóstico prospectivo basado en población. No todos los pacientes tienen diagnóstico confirmado.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Todos los pacientes presentaban síntomas del tracto urinario inferior al menos moderados (definido como una puntuación ≥ 8 en el International Prostate Symptom Score), sin historia previa de cáncer de próstata y con PSA ≥ 3 ng/ml. Las pruebas de estudio se utilizaron para identificar cáncer de próstata significativo, definido como grado >2 de la ISUP. La realización de MRI antes de la biopsia no se contempló.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO Densidad PSA	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. La densidad de PSA se calculó dividiendo el valor de tPSA (ng/ml) por el volumen prostático. El volumen prostático se midió en mililitros mediante ecografía transrectal.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	

	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
A. RIESGO DE SESGO <i>Stockholm3</i>	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Se trata de un test comercial realizado en sangre que incluye información clínica (edad, biopsia previa [1/0], antecedentes familiares [1/0] y volumen prostático), niveles de proteínas (tPSA, fPSA, calicleína humana, MSMB y MIC) y una puntuación poligénica basada en polimorfismos de un sólo nucleótido. Se obtiene el riesgo en porcentaje para la detección de cáncer de próstata de grado 2 según la ISUP en biopsias sistemáticas. Usaron puntos de corte pre-especificados en base a publicaciones previas y la práctica clínica.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: el procedimiento de biopsia incluyó muestreos sistemáticos de 10 a 12 núcleos tomados de la zona periférica de la próstata (ápice, centro y base). Las biopsias fueron realizadas por urólogos experimentados y las muestras fueron analizadas por un uropatólogo único, senior y con mucha experiencia. Tanto los urólogos como el patólogo estaban cegados a los niveles de PSA y los resultados de la prueba de estudio (<i>Stockholm3</i>).	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
No se informa	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
Duda	
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
Sí	
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
Sí	
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
Sí	
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: DUDA	

Nygard, 2016 [202]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
El estudio se llevó a cabo en la clínica para pacientes ambulatorios del Departamento de Urología del Hospital Universitario de Haukeland. Se reclutó a 127 pacientes consecutivos. Los criterios de inclusión fueron pacientes con un nivel de PSA de entre 3 y 25 ng/ml y edades menores o iguales a 75 años sin biopsias previas en los últimos cinco años.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
Sí	
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
Sí	
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
No	
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).
Los criterios de inclusión fueron pacientes con un nivel de PSA de entre 3 y 25 ng/ml y edades menores o iguales a 75 años sin biopsias previas en los últimos cinco años.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.
En primer lugar, se realizó a los pacientes un DRE para determinar la fase clínica y realizar el masaje prostático necesario antes de la toma de muestra de orina. Antes de cualquier otra evaluación, se recogió la muestra de orina de primera micción y fue transferida a los tubos de transporte requeridos para el análisis PCA3. Se utilizó el análisis Progensa® PCA3 y las muestras fueron analizadas en el Füst Medical Laboratory en Oslo, Noruega.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.
Biopsia: se realizó una biopsia extendida de 10 núcleos. Las biopsias fueron fijadas en formaldehído y analizadas por dos uro-patólogos. Se tomaron datos de manera separada de la longitud total de los nodos, así como la longitud del tejido canceroso y del Grado y puntuación Gleason para cada nodo de biopsia.
Se define como CaPcs a aquellos pacientes con riesgo intermedio y alto según la European Association of Urology.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?

RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Tres pacientes no recibieron la prueba de estudio PCA3 por presentar niveles bajos de células en la muestra de orina.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de estudio se realizó antes de la prueba de referencia.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: ALTO

O'Malley, 2017 [148]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Entre diciembre de 2009 y junio de 2011, 733 pacientes fueron invitados a participar en el estudio. Los participantes debían presentar un PSA elevado o en aumento, <15 %fPSA, historial familiar positivo, proliferación microacinar atípica (ASAP) o neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, y/o DRE sospechoso. Se excluyó a pacientes que participaban en un estudio con intervención para enfermedad de próstata, pacientes con historial de cirugías de próstata, biopsia de próstata (6 meses previos) y exposición previa a la prueba de PCA3.
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Los participantes debían presentar un PSA elevado o en aumento, <15 %fPSA, historial familiar positivo, proliferación microacinar atípica (ASAP) o neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, y/o DRE sospechoso. Se excluyó a pacientes que participaban en un estudio con intervención para enfermedad de próstata, pacientes con historial de cirugías de próstata, biopsia de próstata (seis meses previos) y exposición previa a la prueba de PCA3.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Las muestras de orina para las medidas de PCA3 fueron recogidas tras un DRE mediante el cual el examinador realizó un mínimo de seis presiones en la próstata desde el lateral al medio y antes de que se realizase la biopsia de próstata. Cada muestra fue transferida a los tubos de transporte ProgenSA® PCA3 y fueron almacenados localmente a -70° C. Fueron transportadas en lotes al repositorio central del National Cancer Institute y luego al Johns Hopkins Early Detection Research Network Biomarker Reference Laboratory. La puntuación PCA3 se generó mediante la ratio de PCA3 urinario a PSA mRNA. Las clínicas estuvieron cegadas a los resultados de los tests PCA3. T2:ERG: las muestras de orina se obtuvieron inmediatamente después del ERT, fueron refrigeradas y procesadas dentro de las cuatro horas siguientes a la obtención mezclándose con un volumen igual de medio de transporte de orina con potenciador de la estabilización y fueron almacenadas a alrededor de -70° C hasta el momento del análisis.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	

A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.	
Biopsia: se realizaron biopsia guiada por ecografía transrectal. Las muestras fueron analizadas en las propias clínicas excepto el 10% de las muestras, que fueron seleccionadas aleatoriamente para una revisión independiente por parte de un patólogo único. Las biopsias se realizan cegadas a los resultados del biomarcador.	
Se define como CaPcs a aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 .	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
Las muestras se tomaron antes de la realización de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: ALTO

Park, 2018 [175]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Estudio multicéntrico (cuatro instituciones) observacional prospectivo. La población de estudio incluyó consecutivamente a hombres de 60 a 75 años con PSA $\geq 3,5$ ng/ml que se sometieron a su primera biopsia de próstata por sospecha de CaP entre junio de 2015 y agosto de 2016.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes de 60 a 75 años con un PCA $\geq 3,5$ ng/ml. Todos los pacientes fueron sometidos al test PHI antes de la biopsia. Criterios de exclusión: antecedentes de CaP u otros cánceres urogenitales, cirugía endoscópica previa de la próstata, prostatitis aguda o crónica en los tres meses anteriores o infección del tracto urinario no tratada, biopsia de próstata previa, uso de dutasterida o finasterida y afecciones como enfermedad renal crónica, hemofilia o politransfusión previa que pudiera alterar la concentración de p2PSA.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): antes de la biopsia de próstata, se extrajo sangre para medir los niveles de PSA, fPSA y p2PSA antes de la biopsia. Las muestras de sangre se procesaron utilizando el kit de inmunoensayo Access 2 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). El análisis de las muestras de suero se realizó utilizando ensayos Access PSA y fPSA calibrados en un solo laboratorio.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: todos los pacientes fueron sometidos a biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal de acuerdo con un esquema estandarizado que no utiliza imágenes de resonancia magnética. Se tomaron al menos 12 núcleos de biopsia, y se tomaron núcleos adicionales si el radiólogo que lo realizaba creía que se necesitaban más núcleos para un muestreo adecuado. Las muestras fueron procesadas y evaluadas por un solo patólogo genitourinario experimentado, que no conocía los resultados de la prueba. El CaP se identificó y calificó de acuerdo con la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2005.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia de próstata, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?

	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Punnen, 2018 [149]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Pacientes reclutados para estudio prospectivo, no informan de método de selección.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes referidos para realización biopsia de próstata de 8 hospitales de veteranos de EE. UU. entre julio de 2015 y octubre de 2016. Cada paciente proporcionó una muestra de sangre antes de la biopsia.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. 4Kscore®: todas las muestras de flebotomía se recogieron y procesaron de acuerdo con el protocolo del estudio y se enviaron al fabricante para las mediciones de biomarcadores de calicreína y el cálculo de 4Kscore®. Todos los hombres se sometieron a DRE en el momento de la biopsia, que se informó como normal o anormal y se utilizó como variable en el algoritmo de puntuación de 4Kscore®. El estado de la biopsia previa (sí o no) y la edad del paciente en el momento de la inscripción en el estudio se registraron y también se utilizaron en el algoritmo.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No

A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la prueba de referencia fue la biopsia, que se realizó de acuerdo con la práctica establecida en cada hospital de Asuntos de Veteranos.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). 37 pacientes fueron excluidos: 10 debido a que no se les realizó la biopsia dentro de los 30 días posteriores a la extracción de sangre, en nueve no se recibió el informe de patología de la biopsia, en seis no se recibió muestra de sangre, en seis se tomaron menos de 10 núcleos de biopsia y en otros seis pacientes faltan uno o más datos del análisis.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La valoración del test 4Kscore® se realizó antes de la biopsia de próstata, pero no se informa de intervalo de tiempo.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?
Sí

A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?
No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?
RIESGO: ALTO

Roumiguí, 2020 [163]
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Desde 2010 se ofrecieron pruebas de PSA y PCA3 a pacientes derivados con sospecha clínica de cáncer en base a los niveles de PSA o a tacto rectal. La población del estudio consistió en todos los pacientes que recibieron una biopsia guiada por imagen entre agosto de 2010 y agosto de 2018 (n= 162) de los que se conservaban muestras (n= 117).
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?
Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?
Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?
Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Se incluyen los pacientes que iban a ser sometidos a una biopsia guiada por imagen y de los cuáles se conservan registros y muestras (n= 117).
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Se tomó una muestra de 20 ml de primera micción tras un masaje de próstata de tres presiones por lóbulo y se mezcló con un amortiguador de PCA3 para prevenir la degradación de mRNA. Se almacenaron las muestras a -80° C en un bio-repositorio centralizado. Las muestras de orina almacenadas fueron transferidas a MDxHealth (MDxHealth, Nijme, Países Bajos) con el objetivo de obtener las puntuaciones MDx-2 de los pacientes. El punto de corte de -2,8 propuesto por MDxHealth fue empleado para obtener la sensibilidad y la especificidad del test a la hora de detectar cáncer de próstata clínicamente significativo.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?

	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se tomaron biopsia de próstata guiada por ultrasonido y fusión MRI que fueron procesadas por uropatólogos para documentar, nodo a nodo, la presencia y longitud del cáncer, así como las puntuaciones Gleason primaria y secundaria. Adicionalmente, se tomaron dos biopsias sistemáticas en la zona periférica de los sextantes no intervenidos por biopsia guiada por imagen. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con grupo Gleason ≥ 2 .	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Fueron incluidos los 117 pacientes a los que se le había realizado una biopsia y de los que se conservaban muestras.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Las muestras para la prueba de estudio se tomaron previamente a la realización de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	

	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Ruffion, 2013 [164]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Estudio prospectivo con reclutamiento consecutivo de pacientes derivados para primera biopsia de próstata.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes derivados para una primera biopsia de próstata en hospitales de Francia. No se informa de más sobre la metodología del estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. PCA3 (ProgenSA®): la prueba de PCA3 se realizó antes de la biopsia de próstata inicial de ≥ 12 núcleos, junto con la evaluación estándar de los factores de riesgo. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la prueba PCA3. Los tres nomogramas disponibles (nomogramas de Hansen y Chun, así como la calculadora de riesgo actualizada del Prostate Cancer Prevention Trial; PCPT) se aplicaron a la cohorte y se evaluaron sus precisiones predictivas en términos de resultado de la biopsia: la presencia de cualquier cáncer de próstata (CaP) y cáncer de próstata de alto grado (HGPCa).	

A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: no informan de cómo se realizó.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Se obtuvieron muestras de orina de 601 pacientes consecutivos dirigidos a biopsia de próstata inicial y 594 muestras fueron informativas para la prueba de PCA3 (99%).
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de PCA3 se realizó antes de la biopsia de próstata inicial de ≥12 núcleos, junto con la evaluación estándar de los factores de riesgo. No informan de intervalo de tiempo.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?
Sí

A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Ruffion, 2014 [165]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Muestras de suero y orina de 595 pacientes reclutados consecutivamente, programados para la primera biopsia de próstata. Estudio realizado entre enero 2008 y enero 2013.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Los pacientes fueron incluidos en el estudio si estaban programados en institución secundaria / terciaria de Francia para una biopsia de próstata inicial debido a un aumento de PSA (C4 ng/ml) y/o DRE (tacto rectal) sospechoso y/o antecedentes familiares de CaP. Debido a consideraciones clínicas, los hombres fueron excluidos si el PSA sérico [20 ng/ml, CT2b, cirugía previa o tratamiento con inhibidores de la 5- α -reductasa para la HPB.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	
PCA3 (ProgenSA®: la primera muestra de orina evacuada después de un DRE atento se transfirió inmediatamente al tubo de transporte (Kit de transporte de muestras de orina ProgenSA® PCA3, Hologic Gen-Probe). Los ARNm de PCA3 y PSA se cuantificaron en paralelo con los sistemas DTS 400 (Hologic Gen-Probe) como se recomienda. La puntuación de PCA3 se obtuvo mediante la proporción de ARNm de PCA3 a PSA / 1.000. Los valores de PSAD y PCA3D se calcularon	

dividiendo, por el PV (ml), el tPSA en suero (ng/ml) y la puntuación de PCA3 urinario, respectivamente. El PV se calculó según la fórmula elipsoidal (ancho 9, alto 9, largo 9, p/6), mediante ecografía transrectal (TRUS) durante la biopsia de próstata. Las biopsias de próstata se dirigieron lateralmente para obtener dos núcleos de cada sitio (base, parte media y apical) de cada lóbulo; opcionalmente se tomaron muestras de núcleos adicionales de acuerdo con los hallazgos de DRE y/o TRUS.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: las biopsias y los exámenes patológicos fueron realizados por urólogos y patólogos experimentados que desconocían la puntuación de PCA3.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	

No informan de intervalo de tiempo, pero sí de que la prueba de estudio se realizó antes que la prueba estándar.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Sanchis-Bonet, 2018 [162]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. De forma prospectiva y mediante un diseño de cohorte observacional, entre enero de 2015 y diciembre de 2016 se incluyeron 197 hombres con indicación de primera o sucesiva biopsia de próstata.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Se fijó como criterio de inclusión un tPSA de 2 a 20 ng/ml o la presencia de DRE sospechoso en hombres mayores de 45 años.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	

Índice de Salud Prostático (PHI): las muestras de sangre se tomaron inmediatamente antes de la biopsia, se ultracentrifugaron y congelaron a -80°C en las primeras 2 h después de la extracción para minimizar la baja estabilidad del p2PSA a temperatura ambiente en suero. El análisis de tPSA, fPSA y p2PSA se realizó mediante el inmunoensayo Access Hybritech de Beckman Coulter y el PHI se calculó mediante la fórmula $[(p2PSA/fPSA) \times 100]$. También se informó el porcentaje de fPSA y el %p2PSA.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: a todos los pacientes se les realizó biopsia de próstata mediante ecografía transrectal y se obtuvieron al menos 12 cilindros de la zona periférica (apical, medial y craneal) de la glándula prostática en todos los casos. Cuando fue necesario, se tomaron cilindros adicionales. Se realizó el análisis histológico de las muestras y se obtuvo su grado de Gleason según los criterios acordados en la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2005. Al menos un grado de Gleason ≥ 7. Se mantuvo la ceguera para los investigadores del estudio en cuanto al resultado de la biopsia.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	

Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
Las muestras de sangre se tomaron inmediatamente antes de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Sanda, 2017 (cohorte de formación) [150]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
La cohorte de desarrollo consistió en participantes reclutados prospectivamente en cuatro grupos de urología afiliados a tres centros médicos académicos (Sana Farber Harvard Cancer Center; Cornell university; y University of Michigan) que comprenden una Red de Investigación del National Cancer Institute of Early Detection. La elegibilidad estaba restringida a pacientes que se planteaban someterse por primera vez a una biopsia de próstata que habían firmado consentimiento informado y proveído muestras de orina tras DRE previas a la realización de biopsia.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
La elegibilidad estaba restringida a pacientes que se planteaban someterse por primera vez a una biopsia de próstata que habían firmado consentimiento informado y proveído muestras de orina tras DRE pero previas a la realización de biopsia (n= 516).	
Caucásicos (81%), afroamericanos (10%), asiáticos (4%) y otra etnia/raza (5%).	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. PCA3 (Progensis®): se tomaron muestras de orina de primera micción tras DRE mezclada con un potenciador de estabilidad de RNA y se congelaron a -80° C dentro de las cuatro horas posteriores a la toma de la muestra. Los especímenes de la cohorte de desarrollo fueron transportados al laboratorio CLIA en la Universidad de Michigan para el ensayo PCA3 (Hologic Inc).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: el protocolo prescribía una biopsia guiada por ecografía transrectal de 12 núcleos. A un 87% de los participantes se le tomaron muestras de 12 nodos de biopsia. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 .	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	

A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
Las muestras de orina se tomaron tras un DRE y previamente a la realización de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Sanda, 2017 (cohorte de validación) [150]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
La cohorte de validación consistió en participantes del NCI-EDRN's Urinary PCA3 Evaluation Trial que reclutó pacientes antes de ser sometidos a biopsia de próstata en 11 centros. Los criterios de elegibilidad para la cohorte de validación incluyeron la realización de biopsia de próstata, la disponibilidad de muestras en biorepositorio del ensayo de T2:ERG y urinaria y también no haberse sometido previamente a biopsia de próstata.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Los criterios de elegibilidad para la cohorte de validación incluyeron la realización de biopsia de próstata, la disponibilidad de muestras en biorepositorio del ensayo de T2:ERG y urinaria y también no haberse sometido previamente a biopsia de próstata.	

Caucásicos (79%), afroamericanos (14%), asiáticos (2%) y otra etnia/raza (5%). Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. PCA3 (ProgenSA®): se tomaron muestras de orina de primera micción tras DRE mezclada con un potenciador de estabilidad de RNA y se congelaron a -80° C dentro de las cuatro horas posteriores a la toma de la muestra. El ensayo de PCA3 se realizó en el EDNR Biomarker Reference Laboratory de la Johns Hopkins.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: el protocolo prescribía una biopsia guiada por ecografía transrectal de 12 núcleos. A un 87% de los participantes se le tomaron muestras de 12 nodos de biopsia. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 .
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
Las muestras de orina se tomaron tras un DRE y previamente a la realización de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Schulze, 2020	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Entre 2012 y 2018 se realizaron biopsias de próstata a 122 pacientes consecutivos de tres centros de urología en Berlín con un PSA en progresión o elevada y/o un examen por DRE sospechoso.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice de Salud Prostático (PHI): antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Dxl600 para determinar el PHI usando la fórmula $[PHI = (p2PSA / fPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$ y el a través del siguiente cálculo $PHID = PHI / \text{volumen prostático}$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizó la biopsia de próstata bajo anestesia local con antibióticos y dirigida por ecografía transrectal. El examen histológico se realizó en el instituto patológico asociado. Se definió como paciente con CaPcs a aquellos con Gleason $\geq 3 + 3$.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Se calculó el índice PHI y sometió a biopsia a todos los pacientes.	

A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia	
Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Dxl600 para determinar el PHI.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Seisen, 2015 [166]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Estudio prospectivo observacional con pacientes seleccionados consecutivamente entre junio de 2013 a diciembre de 2013.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Pacientes derivados para su primera biopsia de próstata, basados en un rango de tPSA entre 4 y 20 ng/ml y/o DRE anormal.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	

Índice de Salud Prostático (PHI) (Beckman Coulter) y PCA3 (ProgenSA®): Las muestras se extrajeron en el momento de la primera biopsia, justo antes de cualquier manipulación prostática, para evitar cualquier aumento transitorio en los niveles de tPSA, fPSA o [2]proPSA previos a la biopsia. Después de la coagulación de la sangre, se extrajeron alícuotas de suero por centrifugación dentro de las tres horas y se congelaron a -80° C, de acuerdo con el método de Semjonow et al. Las muestras se procesaron utilizando un analizador del sistema de inmunoensayo UniCel1 DxI800, y los biomarcadores séricos se evaluaron de forma ciega utilizando un analizador calibrado del sistema de inmunoensayo Hybritech1 Access 2. Para determinar el PHI, se utilizó la siguiente combinación de los tres valores de biomarcadores séricos evaluados previamente: (([2]proPSA / fPSA) HtPSA). Las muestras de orina se recolectaron después de un DRE con tres golpes por lóbulo e inmediatamente antes de una primera biopsia de próstata, como describen Groskopf et al. Las muestras se procesaron y analizaron de forma ciega para cuantificar las concentraciones urinarias de ARNm de PCA3 y ARNm de PSA utilizando el ensayo ProgenSA® PCA3. La puntuación de PCA3 se calculó usando la siguiente fórmula: (ARNm de PCA3 / ARNm de PSA) x 1000.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: después de evaluar los biomarcadores, un único urólogo senior realizó las biopsias de próstata transrectales guiadas por ultrasonido de acuerdo con un esquema clásico estandarizado de 12 núcleos. La ecografía transrectal también se utilizó para evaluar el volumen de la próstata y detectar cualquier anomalía significativa en la glándula prostática durante el procedimiento. Todos los núcleos fueron mapeados por ubicación y enviados por separado en recipientes específicos de muestras de un solo núcleo llenos de formalina tamponada al 10% para evaluación patológica. Todas las muestras fueron procesadas y evaluadas por un uropatólogo senior del proyecto que no conocía los resultados de los biomarcadores de orina y suero. El CaP se identificó y calificó de acuerdo con las definiciones de la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2005. El CaP significativo se definió utilizando los criterios de Epstein actualizados patológicos de la siguiente manera: una puntuación de Gleason de 7, más de tres núcleos positivos o > 50% de afectación del cáncer en cualquier núcleo. La neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado o las pequeñas proliferaciones acinares atípicas no se consideraron CaP.	

A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Los hombres que recibieron inhibidores de la 5- α -reductasa (dutasterida o finasterida), que se sabe que afectan el nivel de tPSA, y aquellos con antecedentes de tratamiento invasivo previo por hiperplasia prostática benigna o prostatitis bacteriana aguda en los tres meses anteriores fueron excluidos de los análisis. Además, los sujetos con insuficiencia renal crónica, alteraciones marcadas de las proteínas sanguíneas, hemofilia o aquellos previamente politransfundidos fueron excluidos del estudio, ya que estas condiciones pueden alterar las concentraciones de [2]proPSA.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
La prueba de estudio se realizó antes que la prueba de referencia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO
Shore 2019 [151]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	

Selección de pacientes de forma retrospectiva de cinco consultas de urología. Fueron seleccionados todos los pacientes que recibieron el test (SelectMDx) mientras se les consideraba para una posible primera biopsia de próstata. No se usaron criterios de exclusión adicionales. Como no se les hace biopsia a todos los pacientes, en la muestra hay pacientes con y sin la enfermedad confirmada, por lo tanto, puede haber pacientes sin la enfermedad.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	No
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Consultas de urología. Los pacientes se realizaron PSA y casi todos (98%) DRE. La prueba de estudio (SelectMDx) fue solicitada en cada caso por el urólogo para el manejo del paciente (es decir, no como parte de un estudio planificado o en curso) y, por lo tanto, los resultados reflejan la toma de decisiones en el mundo real. Caucásicos (90%), afroamericanos (9%), y otra etnia/raza (1%).	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. La prueba se realizó en la primera orina recogida tras un DRE estandarizado. Los resultados se combinaron en un modelo clínico con otros factores de riesgo, como la edad, el PSA sérico, el DRE (normal / sospechoso), los antecedentes familiares y el volumen de la próstata. La puntuación de riesgo resultante se convirtió a continuación en el porcentaje de probabilidad de que una biopsia posterior identifique un cáncer de alto grado (GG2 o superior).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: simplemente se informa de que los hallazgos histopatológicos incluyen el grado según la ISUP (ISUP) y la puntuación de Gleason.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron la prueba de estudio. A un 60% de los pacientes con la prueba de estudio positiva se les realizó la prueba de referencia (biopsia) frente a un 12% de los pacientes con la prueba de estudio negativa. No se aporta información por separado de las características de los pacientes que recibieron o no recibieron la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. El tiempo medio entre los resultados del test y la biopsia fue de dos meses entre aquellos pacientes con el test positivo y de cinco meses entre aquellos con el test negativo.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	No
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	No
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Steuber, 2021	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESCO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Este estudio reclutó pacientes consecutivos remitidos para biopsia de próstata con un nivel de tPSA entre 2 y 10 ng/ml, con un DRE compatible con volumen prostático elevado (35 cm ³) y que no tenían sospecha de cáncer.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Los criterios de inclusión se modificaron para incluir a los hombres sometidos a una biopsia de fusión mpMRI adicional, ya que este procedimiento se adoptó en la práctica clínica en la mayoría de los centros siguiendo su recomendación en las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU). Por último, 362 hombres se sometieron a una biopsia guiada por TRUS sistemática, y 121 hombres se sometieron a una biopsia de fusión mpMRI adicional. La población de estudio elegible consistió en 362 hombres que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De ahí, 241 hombres se sometieron a una biopsia sistemática guiada por TRUS solamente y 121 se habían sometido a una biopsia de fusión mpMRI adicional.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESCO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. La sangre se recogió en tubos colectores de suero, se pseudonimizó y se centrifugó a 2500 g; el suero se dividió en alícuotas y se congeló a -20° C. El suero congelado se almacenó en el laboratorio local hasta su envío en hielo seco a Proteomedix (Zurich-Schlieren, Suiza) para su análisis. Los técnicos de laboratorio estaban cegados a toda la información clínica y de biopsias. Se midieron THBS1 y CTSD utilizando el kit Proclarix con la marca CE (Proteomedix) como se describe anteriormente. Se volvieron a analizar tPSA y fPSA séricos para todas las muestras utilizando el sistema de inmunoensayo de Roche Cobas (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suiza). Los valores de THBS1, CTSD, tPSA, fPSA y la edad del paciente se utilizaron para calcular la puntuación de riesgo	

de Proclarix mediante un algoritmo patentado. La densidad de Proclarix se calculó de acuerdo con la densidad de PSA dividiendo la puntuación de riesgo de Proclarix por el volumen de la próstata.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: el protocolo del estudio original requería una biopsia guiada por TRUS sistemática de 10-12 núcleos únicamente, pero se modificó más tarde para permitir también una biopsia de fusión mpMRI.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Se recogió una muestra de sangre para la medición de Proclarix antes de la biopsia de próstata.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?
Sí

A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Tan, 2017 [179]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. El estudio incluyó a hombres consecutivos que se sometieron a su primera biopsia de próstata ambulatoria por sospecha de CaP entre agosto de 2012 y octubre de 2014.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). El estudio incluyó a hombres consecutivos que se sometieron a su primera biopsia de próstata ambulatoria por sospecha de CaP. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes de 50 a 75 años con DRE normal en un rango de tPSA de 4 a 10 ng/ml.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Todos los análisis de laboratorio (fPSA, tPSA y p2PSA) se realizaron en muestras de suero (recolectadas en tubos Becton Dickinson SST II) que se centrifugaron a 2000 g durante cuatro minutos dentro de las tres horas posteriores a la recolección y posteriormente se almacenaron a -70° C hasta el análisis. La prueba se realizó en un analizador de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 utilizando reactivos, calibradores y controles proporcionados por el fabricante en dos lotes analíticos. Todos	

los ensayos utilizaron tecnología inmunoenzimática quimioluminiscente con estandarización Hybritech PSA.
El índice de salud prostática (PHI) de Beckman Coulter se calculó mediante la fórmula: $[PHI = (p2PSA / fPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: a continuación, los pacientes se sometieron a biopsias de próstata guiadas por ecografía transrectal de acuerdo con un esquema extendido estandarizado: se tomaron al menos 12 núcleos de biopsia, y se extrajeron núcleos adicionales si el médico que lo realizaba creía que se necesitaban más núcleos para obtener una muestra adecuada. Las muestras fueron procesadas y evaluadas en cada centro por patólogos genitourinarios experimentados, que desconocían los resultados de las pruebas.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.

A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
Antes de la biopsia de próstata, se extrajo sangre para medir los niveles de tPSA, fPSA y p2PSA antes de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Tomlins, 2016 [152]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Se tomaron prospectivamente muestras de orina post DRE de 1244 pacientes que se someterían a una biopsia de próstata diagnóstica en siete clínicas de EE. UU.	
Se excluyó a pacientes con tratamientos previos para CaP o tratamiento quirúrgico de la próstata en los seis meses previos a la muestra de orina (o biopsias en las seis semanas previas).	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
Se tomaron prospectivamente muestras de orina post DRE de 1244 pacientes que se someterían a una biopsia de próstata diagnóstica. Caucásico (73%), no caucásico (27%).	
Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. El procesamiento de la orina y las determinación de las puntuaciones de T2:ERG y PCA3 en las mismas muestras de orina post-DRE. Las muestras de orina se obtuvieron inmediatamente después del DRE fueron refrigeradas y procesadas dentro de las cuatro horas siguientes a la obtención mezclándose con un volumen igual de medio de transporte de orina con potenciador de la estabilización y fueron almacenadas a alrededor de -70° C hasta el momento del análisis	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizaron biopsias guiadas por ecografía transrectal usando una plantilla estándar y el tamaño de la próstata de midió a través de sonografía. Patólogos de cada clínica examinaron sus respectivas muestras de biopsia excepto por un 10% de las muestras que fueron seleccionadas aleatoriamente por el centro coordinador de los datos para ser examinadas independientemente por un patólogo central. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con Gleason ≥ 7 .	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	

A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). 1225 de los 1244 (98%) de los pacientes de la cohorte de validación tuvieron información adecuada de T2:ERG y PCA3 y fueron sometidos a biopsia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Se tomaron las muestras de orina post DRE y previamente a la realización de biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Tosoian, 2017 [203]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Entre diciembre de 2014 y diciembre de 2015, se reclutó a pacientes sospechosos de CaP del Hospital Johns Hopkins que iban a ser sometidos al test PHI.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes sospechosos de CaP con antecedentes de PSA elevado, con respecto a la cinética del PSA y/o DRE anormal que iban a ser sometidos al test PHI.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. El PSA, fPSA y p2PSA séricos se midieron utilizando el analizador de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2, que utiliza anticuerpos Hybritech y un sistema quimioluminiscente para la detección. El %fPSA se calculó como $[(fPSA / PSA) \times 100]$, y PHI se calculó como $[(p2PSA / fPSA) \times (PSA)^{1/2}]$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la revisión patológica fue realizada por patólogos genitourinarios expertos de acuerdo con la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2014.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Se calculó el índice PHI y sometió a biopsia a 135 de los 345 pacientes.	

A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. El nivel de PHI fue calculado antes de la biopsia	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia? Antes de la biopsia de próstata planificada, se empleó el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Access 2 para determinar el PHI.	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Tosoian, 2017b [154]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. La cohorte del presente estudio consistió en pacientes que se sometieron a pruebas de PHI en nuestra institución como parte de una evaluación diagnóstica de CaP entre diciembre de 2014 y diciembre de 2015 y se sometieron a biopsia de próstata.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). La cohorte de estudio incluyó pacientes con antígeno prostático específico elevado (PSA; >2 ng/ml) y DRE negativo que se sometieron a pruebas de PHI y biopsia de próstata en nuestra institución en 2015.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	

A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Se utilizó el analizador de inmunoensayos Beckman Coulter Access 2 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) para medir PSA, fPSA y p2PSA en suero. PHI se calculó como $[(p2PSA/fPSA) \times (PSA)^{1/2}]$, y %fPSA fue definido como $[(fPSA/PSA) \times 100]$. Los valores de densidad (PSAD y PHID) fueron hallados utilizando el volumen prostático determinado por TRUS (utilizando la formula elipsoide habitual) en todos menos en un paciente, para el cual se utilizó el valor multiparamétrico mpMRI derivado de la MRI. Debido a que tanto %fPSA como el volumen prostático están asociados negativamente con CaP, las medidas fueron combinadas como un solo producto (definido como %fPSA x volumen) y calculadas como $[(\%fPSA/100) \times (\text{volumen prostático en ml})]$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Duda	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la evaluación patológica de las muestras de biopsia fue realizada por patólogos genitourinarios expertos de acuerdo con la Conferencia de Consenso de la ISUP de 2014 (grupo de grado [GG] 1 = puntuación de Gleason ≤ 6 ; GG2 = puntuación de Gleason $3 + 4 = 7$; GG3 = puntuación de Gleason $4 + 3 = 7$; GG4 = puntuación de Gleason 8; GG5 = puntuación de Gleason 9-10). La medida de resultado principal fue CaPcs en la biopsia, definido como cualquier cáncer con puntuación Gleason $\geq 3 + 4 = 7$ (GG2) o cáncer con puntuación Gleason $3 + 3 = 6$ (GG1) detectado en >2 núcleos o $>50\%$ de cualquier núcleo, de acuerdo con los criterios de la Red Nacional Integral del Cáncer para el CaP de bajo riesgo.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
Duda	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: DUDA	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La biopsia fue realizada dentro d los seis meses posteriores a la toma de muestras de suero.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: DUDA	

Tosoian, 2021 (cohorte de entrenamiento) [155]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. La cohorte consta de 516 pacientes sin biopsia previa que provienen de una población de 711 pacientes que se presentaron a biopsia de próstata diagnóstica en tres instituciones académicas de los EE. UU. reclutados prospectivamente entre agosto de 2007 y mayo de 2011.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	

Los pacientes de todas las cohortes eran pacientes a los que se iba a someter a una biopsia de próstata en base a sospecha de CaP. Se consideraron informativas las muestras con más de 10000 copias de PSA de media por mililitro de orina.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba. Se determinaron las cantidades de T2:ERG, PCA3 y PSA mRNA en orina mediante ensayos TMA en la Universidad de Michigan. Las puntuaciones T2:ERG se generaron normalizando el T2:ERG mRNA a PSA mRNA siguiendo la siguiente fórmula: $(100000 \times \text{media de copias de TMPRSS2:ERG por ml de orina} / \text{media de copias de PSA por ml de orina})$. Se consideraron informativas las muestras con más de 10000 copias de PSA de media por mililitro de orina.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizaron biopsia guiada por ecografía transrectal. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con grupo grado de Gleason ≥ 2 .
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
No se especifica el intervalo de tiempo. Las muestras fueron recogidas de manera previa a la realización de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Tosoian, 2021 (cohorte de validación) [155]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
La cohorte consta de 977 pacientes sin biopsia previa que provienen de una población de 1244 pacientes que se presentaron a biopsia de próstata diagnóstica en siete clínicas de EE. UU., reclutados prospectivamente entre agosto de 2007 y mayo de 2011.	
Incluye también a 548 pacientes que no se habían sometido a biopsia y fueron reclutados prospectivamente como parte de un estudio de la Early Detection Research Network sobre PCA3 y T2:ERG que no evaluó MPS.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: ALTO	

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).
Los pacientes de todas las cohortes eran pacientes a los que se iba a someter a una biopsia de próstata en base a sospecha de CaP. Se consideraron informativas las muestras con más de 10000 copias de PSA de media por mililitro de orina.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Se determinaron las cantidades de T2:ERG, PCA3 y PSA mRNA en orina mediante ensayos TMA en la Universidad de Michigan. Las puntuaciones T2:ERG se generaron normalizando el T2:ERG mRNA a PSA mRNA siguiendo la siguiente fórmula: $(100000 \times \text{media de copias de TMPRSS2:ERG por ml de orina} / \text{media de copias de PSA por ml de orina})$. Se consideraron informativas las muestras con más de 10000 copias de PSA de media por mililitro de orina.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizaron biopsia guiada por ecografía transrectal. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con Grupo grado de Gleason ≥ 2 .
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD

B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
No se especifica el intervalo de tiempo. Las muestras fueron recogidas de manera previa a la realización de la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: BAJO	

Van Neste, 2016 (cohorte A formación) [168]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Pacientes reclutados consecutivamente en dos estudios prospectivos multicéntricos.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	

Los pacientes estaban programados para realizar una biopsia de próstata (primera o repetida), debido a nivel elevado en PSA ≥ 3 ng/ml), DRE anormal, o historia familiar de cáncer de próstata. Los pacientes fueron reclutados de seis clínicas urológicas en Países Bajos entre septiembre de 2009 a julio de 2011 (519 pacientes).	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. PCA3 (ProgenSA®): biomarcador molecular urinario. Se recogieron aproximadamente 30 ml de la primera orina después de haber realizado el tacto rectal. La orina se transfirió inmediatamente a un tubo de transporte de muestras de orina (Hologic Inc) y las muestras se enviaron a temperatura ambiente a un laboratorio central y se almacenaron a -80° C. El análisis se realizó con un kit de amplificación prototipo (Labo Biomedical Products BV, Rijswijk). El ARN se aisló de 1 ml de orina utilizando el instrumento MagNA Pure 96 (Roche Life Science, Indianápolis, IN, EE. UU.). Después, los niveles de ARN de HOXC4, HOXC6, TDRD1, DLX1, KLK3 y PCA3 se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de transcripción inversa en un solo paso. El gen KLK3, que codifica el PSA, es una calicreína serina proteasa y se utiliza como referencia para la cuantificación relativa de biomarcadores mediante el método $\Delta\Delta Ct$.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
Sí	
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
No	
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
RIESGO: ALTO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizó biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal (TRUS), con una mediana de 10 núcleos (rango intercuartílico: 10-10) por paciente, y se evaluó según el procedimiento estándar de cada hospital y por patólogos locales.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
Sí	

A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de estudio se realizó antes que la prueba de referencia, pero no informan de nada más.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Van Neste, 2016 (cohorte B validación) [168]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Pacientes reclutados consecutivamente en dos estudios prospectivos multicéntricos.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Sí

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

Sí

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

Sí

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?

RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Los pacientes estaban programados para realizar una biopsia de próstata (primera o repetida), debido a nivel elevado en PSA ≥ 3 ng/ml), DRE anormal, o historia familiar de cáncer de próstata. Los pacientes fueron reclutados de seis clínicas urológicas en Países Bajos entre julio 2011 a septiembre de 2014 (cohorte B) (386 pacientes).
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. PCA3 (Progensis®): biomarcador molecular urinario. Se recogieron aproximadamente 30 ml de la primera orina después de haber realizado el tacto rectal. La orina se transfirió inmediatamente a un tubo de transporte de muestras de orina (Hologic Inc) y las muestras se enviaron a temperatura ambiente a un laboratorio central y se almacenaron a -80° C. El análisis se realizó con un kit de amplificación prototipo (Labo Biomedical Products BV, Rijswijk). El ARN se aisló de 1 ml de orina utilizando el instrumento MagNA Pure 96 (Roche Life Science, Indianápolis, IN, EE. UU.). Después, los niveles de ARN de HOXC4, HOXC6, TDRD1, DLX1, KLK3 y PCA3 se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa de transcripción inversa en un solo paso. El gen KLK3, que codifica el PSA, es una caliceína serina proteasa y se utiliza como referencia para la cuantificación relativa de biomarcadores mediante el método $\Delta\Delta C_t$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: no informan.

A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de estudio se realizó antes que la prueba de referencia, pero no informan de nada más.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Wang, 2017 [135]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.
500 pacientes reclutados entre mayo de 2012 y noviembre de 2013. Se reclutaron pacientes que asistían al ambulatorio por cualquier razón médica o síntoma de micción, independientemente de los hallazgos del tacto rectal, referidos para la realización de biopsia de próstata.

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Duda

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Estudio realizado en China, donde se incluyó a pacientes chinos que asistían al ambulatorio por cualquier razón médica o síntoma de micción, independientemente de los hallazgos del tacto rectal, referidos para la realización de biopsia de próstata. Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.: ProgenSA® PCA3: el ARN total de los sedimentos urinarios se extrajo con el reactivo TRIzol (Invitrogen: n° 15596-026, EE. UU.). Se trató un total de 50 ng de ARN total con DNasa I (TaKaRa: D2215, TaKaRa, Japón) antes de la síntesis de ADNc y luego se amplificó con un TransPlex Complete Whole Transcriptome Amplification Kit (WTA2Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) según las instrucciones del fabricante. La qRT-PCR se realizó con SYBR® Premix Ex Taq™ (TaKaRa: DRR081A TaKaRa, Japón) con Applied BioSystems StepOne Plus de acuerdo con las condiciones recomendadas por el fabricante. La información de secuencia específica del gen para los cebadores qRT-PCR es la siguiente: cebador directo de PSA GTCTGCGGCGGTGTTCTG, cebador inverso de PSA TGCCGACCCAGCAAGATC; PCA3 hacia adelante cebador TGGTGGGAAGGACCTGATGATACAG, y cebador inverso PCA3 TCTCCAGGGATCTCTGTGCTTCC. Brevemente, se amplificaron 2 µl de la solución de ADNc usando 10 µl de SYBR® remix Ex Taq™ (Perfect Real Time) (2x) (TaKaRa: DRR081A TaKaRa, Japón), 2 µl de cebadores, 0,4 µl de colorante de referencia ROX (50x) y H2O libre de nucleasas en un volumen final de 20 µl. Los datos se analizaron con StepOne Software versión v2.1 (Applied BioSystems, EE. UU.). Se realizó un análisis de la curva de fusión al final de la amplificación. Se excluyeron las muestras con valores de PSA Ct > 28 para asegurar una recolección suficiente de células prostáticas. La puntuación de PCA3 se calculó como ARNm de PCA3 / ARNm de PSA × 1000 = 2Ct (PSA) -Ct (PCA3) × 1000. Todos los análisis fueron realizados por triplicado. No se obtuvo amplificación de la señal cuando se agregó agua sin nucleasas en lugar de ADNc. Los datos se analizaron con StepOne Software versión v2.1 (Applied BioSystems, EE. UU.).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	

	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó.: Biopsia: se utilizó un transductor de ultrasonido de fuego final (Falcon 2101; B-K Medial Inc.) y una aguja automática de calibre 15 (Bard, Inc.). En todos los hombres la biopsia fue guiada sistemáticamente por ETR con 10 a 12 núcleos. Se recogieron muestra de orina antes de realizar la biopsia. Las muestras de orina se enfriaron inmediatamente en hielo y se procesaron dentro de las dos horas posteriores a su recogida. Las muestras de orina se centrifugaron a 2500g durante 15 minutos a 4° C y posteriormente, los sedimentos se lavaron dos veces con PBS frío (1x). Los sedimentos se homogeneizaron en TRIzol y se utilizaron para la extracción de ARN o se almacenaron a -80° C hasta su uso.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Se incluyó a 500 pacientes, de los cuales se excluyó a 28 por extracción insuficiente de ARN, después del análisis cuantitativo del RT-PCR se excluyó a otros 42 pacientes con valores de PSA Ct superiores a 28. Finalmente, se incluyeron 430 pacientes en el análisis.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Las muestras fueron recogidas antes de la biopsia.	

A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Wei, 2014 (Total, biopsia inicial, biopsia repetida) [156]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	
Estudio prospectivo aleatorizado realizado entre diciembre de 2009 y junio 2011, se invitó a 928 hombres programados para una biopsia de próstata.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	No
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito).	
928 hombres programados para una biopsia de próstata. Se requería que tuvieran una o más de las siguientes indicaciones: PSA elevado o en aumento, menos del 15% de fPSA, antecedentes familiares positivos, proliferación atípica previa de pequeños acinos o neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado o DRE anormal (DRE). Se excluyeron los hombres que tenían antecedentes de cáncer de próstata, estaban participando en un ensayo de intervención para la enfermedad de la próstata, se habían sometido a una cirugía de próstata previa, se les había realizado una biopsia de saturación previa o cualquier biopsia de próstata dentro de los seis meses posteriores al consentimiento y se habían expuesto previamente a la prueba de PCA3.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	

A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.: PCA3 (Progensa®): se recolectaron muestras de orina para la medición de PCA3 después de un DRE atento en el que el examinador realizó un mínimo de seis golpes presionados en la próstata de lateral a medial y antes de someterse a la biopsia de próstata. Cada muestra de orina se procesó transfiriéndola al tubo de transporte de muestras de orina Progensa® PCA3, se almacenó localmente a -70° C y se envió por lotes al depósito central del Instituto Nacional del Cáncer (Frederick, MD) y luego al Biomarcador de la Red de Investigación de Detección Temprana de Johns Hopkins. Laboratorio de referencia. Se analizó PCA3 por duplicado (Progensa® PCA3; Gen-Probe, San Diego, CA). Las puntuaciones de PCA3 se informaron como una proporción de ARNm de PCA3 urinario a ARNm de PSA. Los centros clínicos estaban cegados a los resultados de las pruebas de PCA3. Durante el transcurso del estudio, se seleccionó al azar un 10% de las muestras de suero para realizar pruebas independientes de garantía de calidad para PCA3 en el laboratorio Gen-Probe. Las muestras de suero se recolectaron antes del examen de próstata y la biopsia, se procesaron en cuatro horas y se congelaron a -70° C. El tPSA se midió utilizando los ensayos Hybritech en el analizador de inmunoensayo Access 2 (Beckman Coulter, Fullerton, CA).	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: la prueba de referencia fue la biopsia. Las biopsias de próstata se realizaron bajo guía transrectal utilizando una plantilla estándar y el tamaño de la próstata se midió mediante ecografía. Los patólogos de cada centro clínico interpretaron sus respectivas muestras de biopsia; El centro coordinador de datos seleccionó al azar un 10% de las muestras para que un patólogo central las revisara de forma independiente para un diagnóstico de cáncer.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	

RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Entre los 928 pacientes que se reclutaron, 18 se consideraron no elegibles, 18 no tenían una muestra de orina adecuada para el análisis de PCA3, nueve tuvieron un resultado de prueba de PCA3 no informativo y 24 no se sometieron a una biopsia como lo requiere el protocolo, lo que deja 859 pacientes evaluables (edad media, 62 años) para análisis.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La prueba de referencia fue realizada antes que la prueba de referencia, pero no se informa de intervalo de tiempo.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: ALTO	

Woo, 2020 (cohorte de formación) [192]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. No se aporta información sobre cómo se seleccionó a los pacientes. Seleccionan una cohorte de prueba (n= 52) y una cohorte de validación independiente (n= 165). Se tomaron las muestras de orina de forma prospectiva en tres instituciones de septiembre del 2017 a abril del 2019. Se analizaron las muestras de orina pareadas de 16 pacientes antes y después de prostatectomía y los tejidos de próstata provenientes de prostatectomías radicales más las muestras de orina antes de la prostatectomía de 19 pacientes emparejados. Como se compara con hombres prostatectomizados, se descarta el diseño de casos y controles. Se excluyeron los pacientes con sintomatología clínica de infección y resultado positivo de leucocitos-nitrito en tira reactiva en el momento de la recolección de la muestra de orina. También se excluyeron del análisis los pacientes con muestras	

con una concentración de ARN inferior a 1,25 ng/μl y/o un valor de ACTIN Ct superior a 34 por no cumplir con el control de calidad.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Los participantes son hombres con DRE y/o niveles de PSA sérica sospechosa citados para una biopsia de próstata inicial. Tener una MRI no fue requisito para participar. El objetivo principal del estudio es evaluar un marcador de biopsia líquida no los marcadores de interés para nuestra revisión sistemática (PCA3 y TMPRSS2-ERG). Estos se usan para determinar el valor predictivo de una puntuación multitest, aunque se informan los resultados de cada test de forma independiente. Los marcadores se usan para detectar cualquier cáncer y el grado de CaP.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO PCA3	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. El marcador se analiza en muestra de orina. La toma de muestra se tomó sin DRE y con anterioridad a la biopsia. El análisis del marcador se realizó dentro de los 14 días posteriores a la obtención de la muestra. Se analizó como variable continua utilizando el logaritmo. Los puntos de corte se obtienen de la cohorte de validación.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA

A. RIESGO DE SESGO TMRSS2-ERG	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. El marcador se analiza en muestra de orina. La toma de muestra se tomó sin DRE y con anterioridad a la biopsia. El análisis del marcador se realizó dentro de los 14 días posteriores a la obtención de la muestra. Se analizó como variable dicotómica (0 o >0). Los puntos de corte se obtienen de la cohorte de validación.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: el análisis patológico de las biopsias fue realizado de forma cegada a los resultados de los marcadores de orina.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	
	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	
	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. No se informa.	

A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	
	Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Woo, 2020 (cohorte de validación) [192]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. No se aporta información sobre cómo se seleccionó a los pacientes. Seleccionan una cohorte de prueba (n= 52) y una cohorte de validación independiente (n= 165). Se tomaron las muestras de orina de forma prospectiva en tres instituciones de septiembre del 2017 a abril del 2019. Se analizaron las muestras de orina pareadas de 16 pacientes antes y después de prostatectomía y los tejidos de próstata provenientes de prostatectomías radicales más las muestras de orina antes de la prostatectomía de 19 pacientes emparejados. Como se compara con hombres prostatectomizados, se descarta el diseño de casos y controles. Se excluyeron los pacientes con sintomatología clínica de infección y resultado positivo de leucocitos-nitrito en tira reactiva en el momento de la recolección de la muestra de orina. También se excluyeron del análisis los pacientes con muestras con una concentración de ARN inferior a 1,25 ng/μl y/o un valor de ACTIN Ct superior a 34 por no cumplir con el control de calidad.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Los participantes son hombres con DRE y/o niveles de PSA sérica sospechosa citados para una biopsia de próstata inicial. Tener una MRI no fue requisito para participar. El objetivo principal del estudio es evaluar un marcador de biopsia líquida no los marcadores de interés para nuestra revisión sistemática (PCA3 y TMPRSS2-ERG). Estos se usan para determinar el valor predictivo de	

una puntuación multitest, aunque se informan los resultados de cada test de forma independiente. Los marcadores se usan para detectar cualquier cáncer y el grado de CaP.
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.
A. RIESGO DE SESGO PCA3
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. El marcador se analiza en muestra de orina. La toma de muestra se tomó sin DRE y con anterioridad a la biopsia. El análisis del marcador se realizó dentro de los 14 días posteriores a la obtención de la muestra. Se analizó como variable continua utilizando el logaritmo. Los puntos de corte se obtienen de la cohorte de validación.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
A. RIESGO DE SESGO TMPRSS2-ERG
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. El marcador se analiza en muestra de orina. La toma de muestra se tomó sin DRE y con anterioridad a la biopsia. El análisis del marcador se realizó dentro de los 14 días posteriores a la obtención de la muestra. Se analizó como variable dicotómica (0 o > 0). Los puntos de corte se obtienen de la cohorte de validación.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: el análisis patológico de las biopsias fue realizado de forma cegada a los resultados de los marcadores de orina.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	
RIESGO: BAJO	
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. No se informa	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
RIESGO: ALTO	

Wu, 2019 (cohorte formación) [204]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Estudio de cohorte llevado a cabo entre abril de 2012 y agosto de 2013 se reclutaron a pacientes, que se sometieron a una biopsia de próstata inicial en tres centros médicos terciarios en Shanghai, fueron reclutados como cohorte de formación. Toda la información clínica se recopiló antes de la biopsia.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes con PSA >10 ng/ml, PSA >4 ng/ml después de dos a tres meses, nivel de PSA de 4 a 10 ng/ml, fPSA/PSA sospechoso <0,16 o densidad de PSA >0,15 o resultados positivos de un DRE, TRUS o resonancia magnética con cualquier nivel de PSA.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice Salud Prostática (PHI): todas las muestras de sangre se recolectaron antes de la biopsia para la medición de PSA, fPSA y p2PSA utilizando el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). El protocolo del estudio actual fue revisado y aprobado por la junta de revisión institucional de cada hospital en Shanghai, China. Se obtuvieron tanto el consentimiento informado por escrito como el consentimiento informado verbal de los pacientes para su participación en el estudio.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: todos los sujetos se sometieron a una biopsia de próstata con aguja transperineal guiada por ecografía con 10 a 14 núcleos. Todas las biopsias fueron diagnosticadas por patólogos del departamento de patología de cada hospital.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO

Wu, 2019 (cohorte validación) [204]

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.

Estudio de cohorte llevado a cabo entre abril de 2012 y agosto de 2013 se reclutaron a pacientes, que se sometieron a una biopsia de próstata inicial en tres centros médicos terciarios en Shanghai, fueron reclutados como cohorte de formación. Toda la información clínica se recopiló antes de la biopsia.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Pacientes con PSA >10 ng/ml, PSA >4 ng/ml después de dos a tres meses, nivel de PSA de 4 a 10 ng/ml, fPSA/PSA sospechoso <0,16 o densidad de PSA >0,15 o resultados positivos de un DRE, TRUS o resonancia magnética con cualquier nivel de PSA.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice Salud Prostática (PHI): todas las muestras de sangre se recolectaron antes de la biopsia para la medición de PSA, fPSA y p2PSA utilizando el sistema de inmunoensayo Beckman Coulter DxI800 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). El protocolo del estudio actual fue revisado y aprobado por la junta de revisión institucional de cada hospital en Shanghai, China. Se obtuvieron tanto el consentimiento informado por escrito como el consentimiento informado verbal de los pacientes para su participación en el estudio.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	
	Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	
	No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	
	RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: todos los sujetos se sometieron a una biopsia de próstata con aguja transperineal guiada por ecografía con 10 a 14 núcleos. Todas las biopsias fueron diagnosticadas por patólogos del departamento de patología de cada hospital.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo).	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	RIESGO: BAJO
Wysock, 2020 [157]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes.	

Entre noviembre de 2018 y abril de 2019, a todos los hombres consecutivamente derivados a dos uro-oncólogos (JW y HL) que presentaban niveles elevados de PSA y no disponían de biopsias que evidenciasen CaP se les aconsejó someterse a pruebas 4Kscore® y SelectMDx con el objetivo de informar su decisión de proceder o no a someterse a biopsia de próstata.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). De los 128 hombres con PSA elevado, 114 se sometieron a la prueba de estudio y, de esto, 50 se sometieron además al estándar de referencia. Caucásicos (74%), afroamericanos (14%), hispanos (4%) y otra etnia/raza (8%) Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. 4Kscore®: el 4Kscore® se obtuvo después de una abstinencia de eyaculación de al menos 48 horas. El SelectMDx se obtuvo tras el masaje prostático recomendado según el protocolo. Se emplearon puntos de corte de <7,5% de riesgo de CaPcs vs ≥7,5% de CaPcs y de <12% de riesgo de CaPcs vs ≥12% para 4Kscore® y SelectMDx basándose en la literatura.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	

PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: se realizaron mpMRI a todos los hombres antes de la biopsia. Las secuencias mpMRI fueron interpretadas empleando el Prostate Image Reporting and Data System (PI-RADS) v2 por parte de radiólogos certificados. La decisión de someterse a biopsia fue compartida entre el urólogo y el paciente, teniendo en cuenta los resultados de biomarcadores y del mpMRI. Se recomendó someterse a biopsia a aquellos hombres cuyas pruebas de biomarcadores previesen un riesgo $\geq 7,5\%$ de CaPcs o un PI-RADS con ≥ 1 anormalidad. Todos los mpMRI que mostraban puntuaciones PI-RADS de entre 2 y 5 fueron segmentados fueron sujetos a biopsia enfocada de fusión por coregistro de mpMRI y ultrasonidos (MRFTB) empleando el dispositivo Artemis en adición a una biopsia sistemática de 12 nodos. Los hombres con PI-RADS de 1 se sometieron únicamente a la biopsia sistemática. Se define como CaPcs a aquellos pacientes con grupo Gleason ≥ 2.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	
PREOCUPACIÓN: BAJA	
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). De los 128 hombres, 114 se sometieron a la prueba de estudio y, de esto, 50 se sometieron además al estándar de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Ambas pruebas de biomarcadores se realizaron y analizaron previamente a la realización de biopsias dado que los pacientes eran informados sobre sus resultados en pos de informar su decisión de someterse a la biopsia.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba de estudio y la de referencia?	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	No

A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	No
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: ALTO

Yu, 2016 [136]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Este estudio incluyó a 638 pacientes consecutivos que se sometieron a biopsias de próstata entre abril de 2012 y agosto de 2013 para la detección de CaP utilizando el estándar de atención actual en tres hospitales terciarios en Shanghai, China.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). Las indicaciones típicas para la biopsia de próstata en estos tres hospitales fueron: (1) tPSA >4 ng ml ⁻¹ ; (2) % de relación de fPSA <0,16; (3) PSAD >0,15; o (4) presencia de nódulos prostáticos detectados por DRE o ecografía. Más del 20% de los pacientes provenían de un origen étnico no coincidente con el de la población de estudio.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó. Índice Salud Prostática (PHI): las muestras de sangre recolectadas de pacientes que dieron su consentimiento se almacenaron inmediatamente a 4° C y luego se centrifugaron y refrigeraron dentro de las dos horas de recolección. El suero se congeló a -70° C para análisis futuros. Para cada paciente, los sueros p2PSA, tPSA y fPSA se midieron de forma centralizada utilizando el	

sistema de inmunoensayo Beckman Coulter Dxl800. El PSAD se calculó dividiendo el nivel sérico de tPSA por el volumen de la próstata (PV) determinado por TRUS durante la biopsia. Se calcularon el %fPSA y el %p2PSA. El PHI de Beckman Coulter se determinó usando la fórmula $PHI = [(fPSA / proPSA) \times \sqrt{(PSA)}]$.
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?
Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?
No
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: ALTO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: las biopsias guiadas por TRUS se realizaron utilizando un esquema de 10 núcleos. Todas las muestras de biopsia fueron revisadas en el Departamento de Patología del hospital respectivo.
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. Antes de la biopsia se recogieron variables demográficas y clínicas y se midió el PSA.
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?

	Sí
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	Sí
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Sí
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Sí
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Zappala, 2017 [158]	
DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes. Estudio prospectivo multi-institucional realizado entre octubre de 2013 a abril de 2014. Se reclutó consecutivamente una muestra de 1312 hombres referidos para biopsia de próstata de 26 centros de urología. Finalmente se incluyeron en el estudio 1012 hombres.	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	
	Sí
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
	Sí
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	
	Sí
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	
	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito). 1012 pacientes incluidos referidos para biopsia de próstata de 26 centros de urología. Los primero 300 pacientes reclutados sirvieron para verificar la calibración del algoritmo 4Kscore® utilizado. Se recogió muestra de flebotomía venosa. Niveles de PSA y fPSA fueron analizados utilizando instrumento Cobas y Elcys. PSA intacta y niveles hK2 fueron medidos utilizando test desarrollados por PerkinElmer AutoDELFIA instrument.	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	
	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba.	
A. RIESGO DE SESGO	
A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó.	

Test de sangre 4Kscore®: este test proporciona una probabilidad que varía entre <1% y >95% y refleja la probabilidad de que un hombre tenga un cáncer de próstata agresivo en la biopsia, definido como un índice de Gleason igual o mayor de 7.	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Sí
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó. Biopsia: no informan de cómo se realizó. Sólo informan de que la biopsia se evaluó de acuerdo con la práctica establecida en cada centro de estudio.	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Sí
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Sí
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo). Todos los pacientes recibieron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia.	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia. La muestra de sangre para obtener el test 4Kscore® fue realizado antes de la biopsia de próstata, no informan de tiempo.	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	

	SÍ
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	
	SÍ
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	SÍ
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	SÍ
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO

Anexo 9. Resultados del meta-análisis, análisis de subgrupos y sesgo de publicación de efectividad

Resumen de los resultados del meta-análisis											
Marcador Punto de corte	K	N	Sensibilidad [IC95%]	I ²	Especificidad [IC95%]	I ²	LR+	LR-	AUC	P-valor cov	Sesgo [P-valor]
Prostate Health Index (PHI)											
15-20	4	2994	0,99 [0,97,1,00]	76,26	0,14 [0,09,0,19]	87,03	1,10 [1,10,1,20]	0,09 [0,03,0,25]	0,53 [0,49,0,57]	NA	0,20
Asiáticos	1	1556	1,00 [0,99,1,00]		0,13 [0,04, 0,22]					0,05	
Europeos/ caucásicos	3	1428	0,98 [0,96,1,00]		0,13 [0,08, 0,19]						
20-25	7	6698	0,96 [0,94,0,98]	73,26	0,24 [0,18,0,30]	95,57	1,30 [1,20,1,30]	0,16 [0,10,0,27]	0,71 [0,67,0,75]	NA	0,07

Asiáticos	3	2744	0,99 [0,97, 1,00]		0,30 [0,20, 0,39]					0,01	
Europeos/ caucásicos	4	3954	0,95 [0,93, 0,97]		0,21 [0,16, 0,26]						
25-30	9	6321	0,95 [0,89,0,98]	85,72	0,33 [0,23,0,45]	98,27	1,40 [1,20, 1,60]	0,16 [0,09,0,28]	0,76 [0,72, 0,79]	NA	0,06
Afroamericanos	1	293	0,94 [0,83, 1,00]		0,15 [0,05, 0,34]					<0,01	
Asiáticos	5	3680	0,98 [0,94, 1,00]		0,41 [0,25, 0,58]						
Europeos/ caucásicos	4	2348	0,93 [0,87, 1,00]		0,30 [0,15, 0,44]						
30-35	9	5964	0,87 [0,81,0,91]	88,94	0,49 [0,41,0,58]	97,53	1,70 [1,50, 2,00]	0,26 [0,18,0,38]	0,76 [0,72, 0,80]	NA	0,02
Afroamericanos	1	293	0,91 [0,78, 1,00]		0,26 [0,11, 0,41]					<0,01	

Asiáticos	4	2794	0,91 [0,84, 0,97]		0,58 [0,46, 0,70]						
Europeos/ caucásicos	5	2877	0,85 [0,79, 0,91]		0,49 [0,41, 0,57]						
35-40	5	1164	0,79 [0,66,0,88]	83,13	0,56 [0,48,0,64]	81,78	1,80 [1,50, 2,10]	0,37 [0,23,0,59]	0,69 [0,64, 0,72]	NA	0,14
Asiáticos	3	523	0,77 [0,62, 0,92]		0,54 [0,43, 0,64]					0,43	
Europeos/ caucásicos	2	641	0,81 [0,66, 0,96]		0,60 [0,48, 0,72]						
25	4	2982	0,96 [0,92,0,98]	65,14	0,23 [0,15,0,32]	97,00	1,20 [1,10, 1,40]	0,18 [0,10,0,31]	0,74 [0,70, 0,77]	NA	0,89
Asiáticos	2	1206	0,97 [0,92, 1,00]		0,31 [0,17, 0,44]					0,17	
Europeos/caucásicos	3	1776	0,97 [0,93, 1,00]		0,19 [0,11, 0,26]						

30	4	2773	0,90 [0,84,0,94]	69,39	0,39 [0,26,0,54]	98,18	1,50 [1,20, 1,80]	0,26 [0,17,0,41]	0,82 [0,79, 0,85]	NA	0,99
Afroamericanos	1	293	0,94 [0,87, 1,00]		0,15 [0,10, 0,20]					<0,001	
Asiáticos	2	1206	0,91 [0,84, 0,99]		0,57 [0,52, 0,62]						
Europeos/ caucásicos	2	1274	0,87 [0,80, 0,95]		0,42 [0,38, 0,45]						
35	6	4813	0,88 [0,80,0,93]	93,05	0,51 [0,40,0,63]	98,19	1,80 [1,50, 2,30]	0,23 [0,14,0,38]	0,77 [0,73, 0,81]	NA	0,05
Afroamericanos	1	293	0,91 [0,76, 1,00]		0,26 [0,13, 0,39]					<0,001	
Asiáticos	3	2744	0,91 [0,84, 0,99]		0,64 [0,53, 0,74]						
Europeos/ caucásicos	3	1776	0,86 [0,75, 0,97]		0,50 [0,39, 0,61]						

55	3	2028	0,42 [0,32,0,53]	73,61	0,87 [0,72,0,95]	98,28	3,30 [1,70, 6,10]	0,66 [0,59,0,75]	0,60 [0,56, 0,64]	NA	0,97
SelectMDx	5	1957	0,84 [0,71,0,92]	79,74	0,49 [0,26,0,72]	93,88	1,60 [1,10, 2,50]	0,32 [0,18,0,57]	0,79 [0,75, 0,82]	NA	0,52
ACU: área bajo la curva ROC; E: Especificidad; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; K: número de estudios; LR+: verosimilitud positiva del inglés <i>positive likelihood ratio</i> ; LR-: verosimilitud negativa del inglés <i>negative likelihood ratio</i> ; N: número de pacientes; NI: No informa; S: sensibilidad											

Figura 24. Funnel plot – potencial sesgo de publicación: Prostate Health Index (rango 30-35)

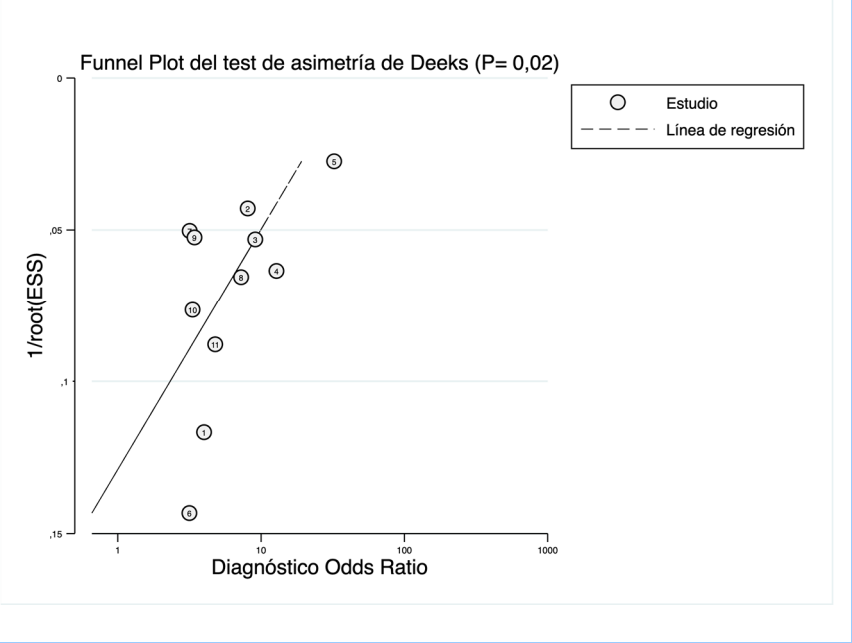


Figura 25. Forest plot - Prostate Health Index (25)

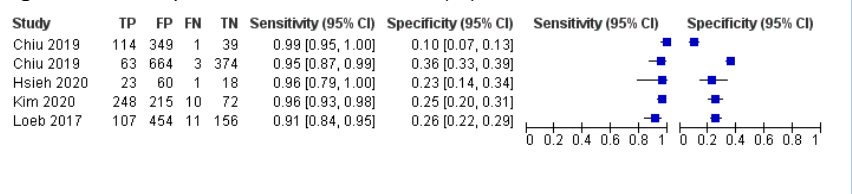


Figura 26. Forest plot - Prostate Health Index (30)

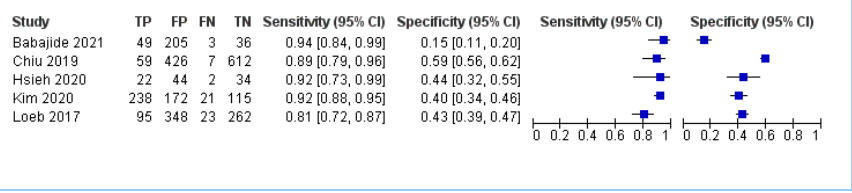


Figura 27. Forest plot - Prostate Health Index (rango 30-35)

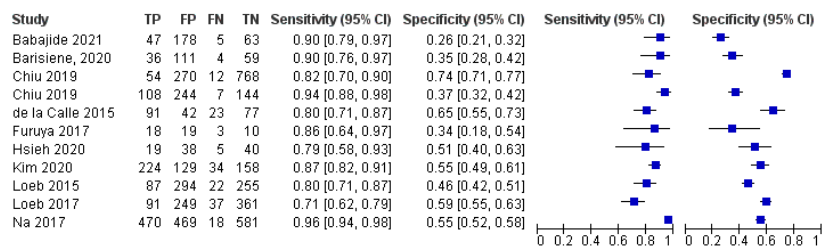
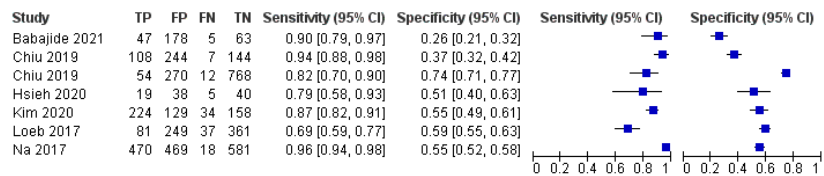


Figura 28. Forest plot - Prostate Health Index (35)



Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE.

SelectMDx

Pregunta: ¿Debería usarse SelectMDx para diagnosticar cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con sospecha?

Sensibilidad	0,84 (IC 95%: 0,71 a 0,92)	Prevalencias 7,5%12%23%			
Especificidad	0,49 (IC 95%: 0,26 a 0,72)				

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 10000 pacientes analizados			QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 7,5%	probabilidad pre-test de 12%	probabilidad pre-test de 23%		
Verdaderos positivos (pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo)	5 estudios ^{1,2,3,4,5} 332 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	630 (530 a 690)	1010 (850 a 1100)	1930 (1630 a 2120)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener cáncer de próstata clínicamente significativo)								120 (60 a 220)	190 (100 a 350)	370 (180 a 670)		CRÍTICO

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 10000 pacientes analizados			QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 7,5%	probabilidad pre-test de 12%	probabilidad pre-test de 23%		
Verdaderos negativos (pacientes sin cáncer de próstata clínicamente significativo)	5 estudios ^{1,2,3,4,5} 910 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio ^b	serio ^d	serio ^e	ninguno	4530 (2410 a 6660)	4310 (2290 a 6340)	3770 (2000 a 5540)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como cáncer de próstata clínicamente significativo)								4720 (2590 a 6840)	4490 (2460 a 6510)	3930 (2160 a 5700)		CRÍTICO

Explicaciones

- a. En un estudio no se evitaron exclusiones inapropiadas (Shore, 2019). En dos estudios no se especificó previamente el punto de corte (Haese, 2019; Shore, 2019). En un estudio no se incluyó a todos los pacientes en el análisis (Wysock, 2020). En un estudio no presentaron suficiente información para la emisión de un juicio sobre el riesgo de sesgo (Shore, 2019).
- b. En el MA solo se incluyeron estudios con poblaciones de origen caucásico/europeo.
- c. La sensibilidad mostró una heterogeneidad elevada ($I^2= 79,7\%$). No hubo estudios suficientes para el análisis formal de heterogeneidad mediante el meta-análisis de subgrupos.
- d. La especificidad mostró una heterogeneidad muy elevada ($I^2= 93,9\%$). No hubo estudios suficientes para el análisis formal de heterogeneidad mediante el meta-análisis de subgrupos.
- e. El IC95% es muy amplio (0,26 a 0,72).

Referencias

1. Busetto GM, Del Giudice F, Maggi M, De Marco F, Porreca A, Sperduti I et al. Prospective assessment of two-gene urinary test with multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy. World J. Urol.; 2020.
2. Roumiquié M, Ploussard G, Nogueira L, Bruguère E, Meyrignac O, Lesourd M et al. Independent evaluation of the respective predictive values for high-grade prostate cancer of clinical information and RNA biomarkers after upfront MRI and image-guided biopsies. Cancers.; 2020.
3. Wysock JS, Becher E, Persily J, Loeb S, Lepor H. Concordance and Performance of 4Kscore and SelectMDx for Informing Decision to Perform Prostate Biopsy and Detection of Prostate Cancer. Urology. Urology; 2020.
4. Shore N, Hafron J, Langford T, Stein M, Dehart J, Brawer M et al. Urinary molecular biomarker test impacts prostate biopsy decision making in clinical practice. Urol. Pract.; 2019.
5. 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.

Prostate Health Index

Pregunta: ¿Debería usarse Prostate Health Index con un punto de corte de 25 para diagnosticar cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con sospecha?

Sensibilidad	0,96 (IC 95%: 0,92 a 0,98)		Prevalencias7,5%12%23%			
Especificidad	0,23 (IC 95%: 0,15 a 0,32)					

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 10000 pacientes analizados			QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 7,5%	probabilidad pre-test de 12%	probabilidad pre-test de 23%		
Verdaderos positivos (pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo)	4 estudios ^{1,2,3,4} 581 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio ^b	serio ^c	no es serio	ninguno	720 (690 a 740)	1150 (1100 a 1180)	2210 (2120 a 2250)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener cáncer de próstata clínicamente significativo)								30 (10 a 60)	50 (20 a 100)	90 (50 a 180)		CRÍTICO
Verdaderos negativos (pacientes sin cáncer de próstata clínicamente significativo)	4 estudios ^{1,2,3,4} 2401 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	no es serio ^b	serio ^d	no es serio	ninguno	2130 (1390 a 2960)	2020 (1320 a 2820)	1770 (1150 a 2460)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 10000 pacientes analizados			QoE de precisión del test	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 7,5%	probabilidad pre-test de 12%	probabilidad pre-test de 23%		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como cáncer de próstata clínicamente significativo)								7120 (6290 a 7860)	6780 (5980 a 7480)	5930 (5240 a 6550)		CRÍTICO

Explicaciones

- a. En un estudio no se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas (Hsieh, 2020). En dos estudios no se especificó previamente el punto de corte (Chiu, 2019; Kim, 2020). No se incluyó a todos los pacientes en el análisis (Chiu, 2019; Hsieh, 2020; Kim, 2020; Loeb, 2107).
- b. Aunque se incluyeron en el MA estudios con poblaciones de origen asiático y europeo, el análisis de subgrupo no reveló diferencias estadísticamente significativas (P= 0,17).
- c. Para un punto de corte de 25, la sensibilidad mostró una heterogeneidad elevada (I²= 65,4%) e inexplicada por el análisis de subgrupos.
- d. Para un punto de corte de 25, la especificidad mostró una heterogeneidad muy alta (I²= 95,57%) e inexplicada por el análisis de subgrupos.

Referencias

1. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, Wei JT, Sanda M, Klee G, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. BJU Int.; 2017.

2. Chiu PKF, Ng CF, Samjonow A, Zhu Y, Vincendeau S, Houlgatte A, et al. A Multicentre Evaluation of the Role of the Prostate Health Index (PHI) in Regions with Differing Prevalence of Prostate Cancer: Adjustment of PHI Reference Ranges is Needed for European and Asian Settings. Eur. Urol.; 2019.

3. Kim L, Boxall N, George A, Burling K, Acher P, Aning J, et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: The PRIM (Phi to Refine Mri) study. BMC Med.; 2020.

4. Hsieh PF, Li WJ, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, et al. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population. World J. Urol.; 2020.

Anexo 11. Valoración del estudio de Govers et al. (2019)

Las tablas A y B recogen la valoración del único estudio de coste-efectividad realizado en España:

Govers TM, Hessels D, Vlaeminck-Guillem V, Schmitz-Dräger BJ, Stief CG, Martinez-Ballesteros C, et al. Cost-effectiveness of SelectMDx for prostate cancer in four European countries: a comparative modeling study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019;22(1).

Se utilizan dos instrumentos para la valoración detallada: el listado de recomendaciones para estudios realizados en España por López-Bastida et al. (Tabla A) y el instrumento para la valoración de modelos de coste-efectividad por Philips et al. (Tabla B).

Para la valoración no se tienen en consideración los análisis para los otros países incluidos en la publicación de Govers et al. Solo se comentan aquellos elementos no valorados positivamente.

Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas realizadas en España por López-Bastida et al.		
Pregunta	Respuesta	Comentarios
Pregunta de investigación y objetivos del estudio		
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	Sí	
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	Sí	
Perspectiva		
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	No	No se incluyó perspectiva social.

Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas realizadas en España por López-Bastida et al.

Pregunta	Respuesta	Comentarios
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	No procede	
Opciones a comparar		
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	Sí	
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	Sí	
Tipos de evaluación		
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación con la cuestión planteada?	Sí	
Datos de eficacia/efectividad		
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	Sí	
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	No	No se describe el diseño ni el método del estudio clínico principal, van Neste, 2016 [168]
Medida de resultados		
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	Sí	
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	No	Las utilidades proceden de Heijnsdijk, 2012 [113], que a su vez provienen de varios estudios previos.

Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas realizadas en España por López-Bastida et al.

Pregunta	Respuesta	Comentarios
Utilización de recursos y costes		
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	Sí	
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	Sí	
Horizonte temporal de los costes y beneficios		
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	Sí	
Modelización		
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	Parcialmente	Explican la cadena de eventos y la estructura del modelo de forma parcial. No se presenta la figura del modelo de Markov y éste se describe de forma insuficiente.
Descuentos para costes y beneficios		
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	Sí	
Variabilidad e incertidumbre		
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	Parcialmente	Únicamente se realiza análisis de sensibilidad determinístico univariado.

Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas realizadas en España por López-Bastida et al.

Pregunta	Respuesta	Comentarios
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	Parcialmente	Se justifican los parámetros clave, pero no por qué no se variaron todos los parámetros.
Equidad		
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	No procede	
Transferibilidad de resultados		
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	Sí	
Presentación de resultados		
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	Sí	
Limitaciones del trabajo		
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	Sí	
Conclusiones		
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	Sí	

Valoración del cumplimiento de las recomendaciones para evaluaciones económicas realizadas en España por López-Bastida et al.

Pregunta	Respuesta	Comentarios
Conflictos de intereses		
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	Sí	
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	Parcialmente	No se informa explícitamente de la existencia de conflicto de intereses. No obstante, en el párrafo de financiación describen que 4 de los 12 autores tienen alguna relación con la industria financiadora del estudio.
López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac. Sanit. 2010;24(2):154-70.		

Anexo 12. Características principales de los estudios incluidos. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Características principales de los estudios incluidos. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales						
Estudio	Objetivo	Diseño	Principales hallazgos	Limitaciones	Instrumento	Conflictos de interés
Baron, 2012 [240]	No especificado	Discusión/perspectiva	Un problema nuevo es el de los cánceres detectados que no se pueden encontrar anatómicamente de forma localizada.	Las propias del diseño	N/A	No informado
Boerrigter, 2020 [229]	Revisar la aplicación clínica de biomarcadores	Revisión Narrativa	Para el uso de estos biomarcadores en la atención de rutina del paciente, se necesitan conocimientos para decidir cuándo usarlos y cómo interpretar los resultados. Necesidad de homogeneizar los criterios para la validación	No se señalan	SANRA	JAS y GWV inventores de la propiedad intelectual relacionada con PCA3. JAS asesor de junta MDxHealth.

			de ensayos, y necesidad de hacer más estudios de paneles de combinación de biomarcadores.			
Braun, 2018 [243]	Crear una herramienta de predicción del riesgo para ayudar a profesionales a tomar decisiones	Desarrollo de una herramienta de beneficio neto para poder tomar decisiones clínicas con biomarcadores	Esta herramienta proporciona predicciones de riesgo absoluto de cáncer para varios genes de susceptibilidad al cáncer hereditario, específicas del estado de portador de genes de los pacientes, la edad y el historial de cirugía profiláctica relevante. Tiene como objetivo tener un impacto significativo en la calidad de las actividades precisas de prevención del cáncer y manejo de enfermedades que se basan en pruebas de panel. Puede ayudar al colectivo médico a tomar mejores decisiones.	Los resultados en la web no incluyen intervalos de confianza para las estimaciones. La herramienta está diseñada para profesionales, no para pacientes.	N/A	No presentan COI
DiMeo, 2016 [230]	Describir las tecnologías de alto	Revisión Narrativa	Existe una necesidad clínica no satisfecha a la hora de la	No se señalan	SANRA	No presentan COI

	rendimiento para el descubrimiento de biomarcadores, y examinar el estado de la investigación y el camino hacia una implementación clínica exitosa		implementación, que puede deberse a la falta de estudios de biomarcadores bien diseñados. Los problemas pre-analíticos incluyen el sesgo de recolección de muestras. Los aspectos analíticos incluyen identificaciones de falsos positivos, reactividad cruzada y digestión incompleta de tripsina. Los problemas post-analíticos incluyen análisis estadístico incorrecto de datos, pruebas de hipótesis múltiples y sobreajuste de datos. La estandarización de las técnicas promete minimizar los problemas en los análisis pre-analíticos, analíticos y post-analíticos. Esto garantizaría que los cambios observados en la abundancia de proteínas sean atribuibles a los resultados clínicos y no a la variabilidad del flujo de trabajo.			

Faulkner, 2012 [241]	Analizar la controversia e incertidumbre sobre la detección temprana en el Reino Unido, así como la respuesta social	Discusión/Perspectiva	La acción de gobernanza en el ámbito de los biomarcadores es tradicional e innovadora: ha asumido un papel tradicional de custodia protectora de la salud pública, en lugar de promover la responsabilidad individual y la autonomía ciudadana pero, por otro lado, el modo de gobernanza reconoce la importancia de los medios de comunicación e Internet como fuente de información y expectativa para la ciudadanía. Las visiones y expectativas publicadas en los medios por las partes interesadas son dimensiones importantes de gobernanza de la detección del CaP.	Las propias del diseño	No evaluado	No informado
Frantzi, 2019 [231]	Describir la aplicación de la proteómica con el objetivo de identificar	Revisión narrativa	Denuncian una falta muy grave de financiación para estudios multicéntricos, y también la falta de interés de las revistas	No se señalan	SANRA	HM fundador, copropietario y empleado de Mosaiques

	y validar biomarcadores urinarios para tumores		científicas para publicar estudios de validación en comparación con la voluntad de aceptar "estudios de descubrimiento". El interés de los editores en hallazgos "interesantes" de bajo poder estadístico y validez cuestionable, en combinación con el entusiasmo y la financiación para nuevos estudios de descubrimiento afectan a la implementación real.			Diagnostics. M F, AL e IB empleados de Mosaiques Diagnostics.
Hoffman, 2017 [233]	Revisar pautas y actualizar los nuevos desarrollos que podrían influir en las estrategias de detección en neoplasias urológicas	Revisión narrativa	Dado que el beneficio de la detección es evidente solo muchos años después de iniciar un programa de detección bien planificado, se necesitarán años para llegar a una conclusión. Esto puede causar confusión, ya que surgen nuevos métodos de detección antes de que los más antiguos sean evaluados por	No se señalan	SANRA	No informado

			completo. Se sugiere que la decisión de ofrecer exámenes de detección del CaP debe ser individualizada.			
Latosinska, 2018 [232]	Describir los biomarcadores proteómicos disponibles para abordar las necesidades clínicas del CaP, enfatizando su implementación clínica	Revisión narrativa	No se ha llegado a la implementación clínica debido a: (a) el diseño de los estudios no se ajusta al contexto clínico específico, (b) las investigaciones no se realizan en la población apropiada, (c) los estudios tienen poca potencia, (d) falta la comparación con las metodologías de rutina aplicadas actualmente, y (e) no siempre está presente el análisis de costo-efectividad. El desarrollo de paneles de biomarcadores parece abordar mejor la heterogeneidad de la enfermedad en comparación con los biomarcadores individuales. Sin embargo,	No se señalan	SANRA	H.M. es el fundador y copropietario de Mosaiques Diagnostics GmbH. M.F. y A.L. son empleados de Mosaiques Diagnostics GmbH.

			estos esfuerzos requieren una cantidad sustancial de fondos, junto con una amplia colaboración entre médicos, científicos, estadísticos y partes interesadas.			
Lim, 2020 [246]	Evaluar aspectos críticos del desarrollo de biomarcadores	Informe II Simposio Internacional del Danubio sobre desarrollo de biomarcadores avanzados (2018)	La ética médica es clave durante las etapas del desarrollo de biomarcadores (a) como herramienta de decisión para reguladores, b) considerados por los pagadores, c) reflejado en guías científicas, d) en la aprobación del comité de ética, e) en la medicina personalizada. Abordan los problemas éticos de 1) la medicina de precisión: desde el punto de vista sociológico, las discusiones importantes se centran en si la medicina de precisión contribuye a la medicalización de estados previos a la enfermedad y / o tendencias	No se señalan	No evaluado	RJH holds stock in Telix Pharmaceuticals on behalf of the Peter MacCallum Cancer Centre. TB is a co-founder of cmi-experts GmbH. TB and MH are co-founders of Dedicaid GmbH.

			sociales, y si la medicina de precisión podría ser una mala elección, mientras que un enfoque de salud pública de baja tecnología es quizás más apropiado y rentable; 2) la medicina predictiva: la cuestión de cómo pacientes y médicos/as pueden lidiar con las probabilidades y los riesgos. Deben abordarse y comunicarse a todas las partes interesadas, de modo que la cuestión de la relevancia futura de los algoritmos y las puntuaciones para el proceso de toma de decisiones en el contexto de un tratamiento médico es crucial.			
Mabert, 2014 [234]	Discutir las estrategias preclínicas de descubrimiento de biomarcadores y desafíos de la	Revisión narrativa	Para la implementación clínica, todos los biomarcadores deben validarse minuciosamente mediante experimentos preclínicos in vivo y luego mediante estudios clínicos	No se señalan	SANRA	No presentan COI

	validación de biomarcadores para llevarlos a la clínica		independientes en una gran cohorte de pacientes. Se necesita una estrecha colaboración entre científicos/as, médicos/as y la industria para llevar un biomarcador del laboratorio a la clínica.			
Nassir, 2020 [235]	Discutir los biomarcadores disponibles para CaP	Revisión narrativa	Señala que los biomarcadores no deben usarse en primera línea de diagnóstico del CaP, sino que deben considerarse como piezas de un puzzle en el proceso de toma de decisiones.	No se señalan	SANRA	No presentan COI
Neuhaus, 2018 [236]	Evaluar el rendimiento de los biomarcadores en la estratificación del riesgo, especialmente en pacientes sin biopsia previa	Revisión narrativa	Se debe tener especial cuidado en la concepción, el muestreo y el procesamiento de la muestra para tener en cuenta las diferencias étnicas y de estilo de vida. Se requiere un ajuste basado en la población de los paneles de biomarcadores y los puntos de corte, por ejemplo,	No se señalan	SANRA	No presentan COI

			para los países asiáticos y occidentales. Todos los biomarcadores tienen que competir contra el PSA. Si bien los ensayos de PSA están estandarizados, son comparables y fáciles de manejar, con una carga logística baja, muchos de los nuevos biomarcadores exigen más al personal clínico, la organización, el equipo de laboratorio y el análisis de datos.			
Remmers, 2020 [237]	Discutir la evidencia para la detección temprana basado en la población con herramientas de detección contemporáneas	Revisión narrativa	Los hombres de edad avanzada no deben ser excluidos automáticamente del estudio con biomarcadores moleculares simplemente por su edad. Para identificar de forma selectiva a los hombres de edad avanzada que tienen un alto riesgo, se aconseja una estratificación de riesgo multivariable que incluya	No se señalan	SANRA	No presentan COI

			tener en cuenta la esperanza de vida y las comorbilidades.			
Rodríguez, 2015 [242]	Discutir cómo mejorar el manejo clínico y el tratamiento de los pacientes con CaP.	Discusión/perspectiva	La información que se ofrece a los pacientes respecto a la detección temprana y las opciones de tratamientos disponibles es muy relevante y exige una proximidad en la relación médico-paciente. El apoyo en fuentes de información de solvencia es recomendable. La estratificación personalizada del riesgo es uno de los retos más relevantes de la urología oncológica. La condición de enfermedad asintomática en el momento del diagnóstico de la mayoría de los cánceres de próstata incrementa la relevancia de la estratificación del riesgo tumoral de un paciente determinado. Habrá que tener presente la incertidumbre en este ámbito	Las propias del diseño	No evaluado	No informado

			cuando se trate de informar al paciente y buscar el adecuado e individualizado modelo de relación con él.			
Spahn, 2015 [238]	Discutir los marcadores genómicos basados en tejidos disponibles, su función en la práctica clínica y las necesidades de ensayos clínicos	Revisión narrativa	Es obligatorio discriminar a los pacientes con bajo riesgo de progresión de aquellos con CaP letal para evitar el sobretratamiento por un lado y mejorar la supervivencia por el otro. Algunas nuevas herramientas de pronóstico prometedoras están ahora disponibles comercialmente, pero su función clínica en la individualización de la atención aún no está clara. Se necesitan con urgencia nuevas estructuras de ensayos clínicos basados en plataformas para desarrollar y validar biomarcadores pronósticos y predictivos y proporcionar a los pacientes con CaP un acceso eficaz y rentable	No se señalan	SANRA	BT es consultor de Amgen, Astellas, Bayer, Ferring, Sanofi y reporta honorarios de Amgen, Bayer, Astellas y Sanofi. RJK tiene una relación financiera con GenomeDx.

			a nuevos fármacos en el marco de un tratamiento personalizado.			
Tutrone, 2020 [49]	Determinar el impacto de la prueba EPI sobre el proceso de decisión entre pacientes y urólogos/as de biopsia	ECA	Al 23,1% de pacientes del EPI se recomendó diferir la biopsia por los resultados de EPI. 20% pacientes tenían una puntuación EPI <15,6; de estos, se recomendó al 63% diferir la biopsia y el 92% la cumplió. 80% pacientes tenían EPI ≥15,6. Solo al 13% se les recomendó diferir, el 87% recomendó proceder a la biopsia y el 72% cumplió con la recomendación. El 68% de profesionales sintieron que el EPI influyó en su decisión de realizar biopsia. El 80% de urólogos /as compartió el informe EPI con el paciente y el 98% de profesionales y pacientes encontraron los informes fáciles de entender.	Limitada evaluación integral de la retroalimentación. Un pequeño número de pacientes (<5%) se sometieron a RM antes de la biopsia, lo que pudo influir los resultados.	MMAT	PT, VT, MN y JS son empleados de Bio-techne. TM y MJD son consultores de Bio-Techne. ARF: relación personal con PCAN EIC.

Vickers, 2016 [244]	Explicar el uso del beneficio neto para la evaluación de modelos de predicción, marcadores moleculares y pruebas de diagnóstico.	Desarrollo de una herramienta de beneficio neto para poder tomar decisiones clínicas con los biomarcadores	El beneficio neto es una herramienta para evaluar las implicaciones clínicas de modelos, marcadores y pruebas. Si tales probabilidades no se pueden comparar con algún tipo de umbral para ayudar a tomar una decisión, entonces no tienen uso clínico y la cuestión de la evaluación clínica por beneficio neto es discutible. Los pacientes deben participar en la toma de decisiones sobre su propia atención, por ejemplo, si deben o no someterse a una biopsia por cáncer. El rango de probabilidades de umbral considerado captura las diferencias en las preferencias de los pacientes.	No se señalan	No evaluado	No presentan COI
Viste, 2020 [247]	Describir la sustitución de PSA por Stockholm3 para	Estudio observacional longitudinal, pre/post	Stockholm3 se implementó rápidamente ya que el 91% (88/97) de las clínicas comenzaron a usar la prueba	No hubo análisis detallado para diferentes grupos. No distingue PSA tomadas	MMAT	No presetan COI

	detección de CaP en atención primaria		en 14 semanas. La proporción de biopsias positivas con csPC aumentó del 42% antes al 65% después de la implementación. En consecuencia, la proporción de cnsPC disminuyó del 58% al 35% después de la implementación.	con fines diagnóstico de otras.		
Webb, 2020 [245]	Describir un sistema de recolección de orina en el hogar para diagnóstico y pronóstico de CaP	Desarrollo de una metodología y protocolo.	La recolección en el hogar podría revolucionar el seguimiento de los hombres con CaP en vigilancia activa. Un resultado negativo podría permitir que los hombres se vuelvan a realizar la prueba solo cada 2 a 3 años, lo que reduce tanto el estrés y la carga de trabajo del hospital.	Las propias del diseño	N/A	No presentan COI
Zapala, 2018 [239]	Sacar conclusiones generales sobre la perspectiva clínica de los biomarcadores del CaP	Revisión narrativa	La utilidad de los biomarcadores como herramientas de apoyo a la toma de decisiones puede estar limitada por la falta de indicaciones claras sobre los	No se señalan	SANRA	No presentan COI

			procedimientos clínicos posteriores. Los médicos se enfrentan a problemas similares cuando utilizan nomogramas: estratificar a los pacientes como pacientes que presentan un alto riesgo de alcanzar un punto final en particular no equivale a diagnosticar este punto final.			

Anexo 13. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios incluidos. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales

Valoración de las limitaciones metodológicas de las revisiones narrativas con el instrumento SANRA.						
PREGUNTAS		Hoffman 2017	Latosinska 2018	Mabert 2014	Nassir 2020	Neuhaus 2018
Justification of the article's importance for the readership		1	2	1	1	1
The importance is not justified	0					
The importance is alluded to, but not explicitly justified	1					
The importance is explicitly justified	2					
Statement of concrete aims or formulations of questions		1	2	2	2	2
No aims or questions are formulated	0					
Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions	1					
One or more concrete aims or questions are formulated 2	2					
Description of the literature search		0	0	0	0	0
The search strategy is not presented	0					
The literature search is described briefly	1					

The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria	2					
Referencing		2	2	2	2	2
Key statements are not supported by references	0					
The referencing of key statements is inconsistent	1					
Key statements are supported by references	2					
Scientific reasoning		2	2	2	2	2
The article's point is not based on appropriate arguments	0					
Appropriate evidence is introduced selectively	1					
Appropriate evidence is generally presented	2					
Appropriate presentation of data		2	2	2	2	2
Data are presented inadequately	0					
Data are often not presented in the most appropriate way	1					
Relevant outcome data are generally presented appropriately	2					
Sum score		8	10	9	8	9

Valoración de las limitaciones metodológicas de las revisiones narrativas con el instrumento SANRA.

PREGUNTAS		Remmers 2018	Spahn 2015	Zapala 2018	Frantzi 2019	Boerrigter 2020
Justification of the article's importance for the readership		1	1	1	1	1
The importance is not justified	0					
The importance is alluded to, but not explicitly justified	1					
The importance is explicitly justified	2					
Statement of concrete aims or formulations of questions		1	1	0	1	0
No aims or questions are formulated	0					
Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions	1					
One or more concrete aims or questions are formulated 2	2					
Description of the literature search		0	0	0	1	0
The search strategy is not presented	0					
The literature search is described briefly	1					
The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria	2					
Referencing		2	2	2	2	2
Key statements are not supported by references	0					
The referencing of key statements is inconsistent	1					
Key statements are supported by references	2					
Scientific reasoning		2	2	2	2	2
The article's point is not based on appropriate arguments	0					

Appropriate evidence is introduced selectively	1					
Appropriate evidence is generally presented	2					
Appropriate presentation of data						
Data are presented inadequately	0	2	2	2	2	2
Data are often not presented in the most appropriate way	1					
Relevant outcome data are generally presented appropriately	2					
Sum score		8	8	7	9	7

Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios mixtos MMTA

	Methodological quality criteria	Tutrone 2020			Viste 2020		
		Responses			Responses		
		Yes	No	Can't tell	Yes	No	Can't tell
Screening questions (for all types)	S1. Are there clear research questions?	X	X				
	S2. Do the collected data allow to address the research questions?	X			X		
	Further appraisal may not be feasible or appropriate when the answer is 'No' or 'Can't tell' to one or both screening questions.						
1. Qualitative	1.1. Is the qualitative approach appropriate to answer the research question?						
	1.2. Are the qualitative data collection methods adequate to address the research question?						
	1.3. Are the findings adequately derived from the data?						
	1.4. Is the interpretation of results sufficiently substantiated by data?						
	1.5. Is there coherence between qualitative data sources, collection, analysis and interpretation?						
2. Quantitative randomized controlled trials	2.1. Is randomization appropriately performed?	X					
	2.2. Are the groups comparable at baseline?	X					
	2.3. Are there complete outcome data?	X					
	2.4. Are outcome assessors blinded to the intervention provided?			X			
	2.5. Did the participants adhere to the assigned intervention?	X					
3. Quantitative non- randomized	3.1. Are the participants representative of the target population?						
	3.2. Are measurements appropriate regarding both the outcome and intervention (or exposure)?						
	3.3. Are there complete outcome data?						
	3.4. Are the confounders accounted for in the design and analysis?						

	3.5. During the study period, is the intervention administered (or exposure occurred) as intended?						
4. Quantitative descriptive	4.1. Is the sampling strategy relevant to address the research question?				X		
	4.2. Is the sample representative of the target population?				X		
	4.3. Are the measurements appropriate?				X		
	4.4. Is the risk of nonresponse bias low?				X		
	4.5. Is the statistical analysis appropriate to answer the research question?				X		
5. Mixed methods	5.1. Is there an adequate rationale for using a mixed methods design to address the research question?						
	5.2. Are the different components of the study effectively integrated to answer the research question?						
	5.3. Are the outputs of the integration of qualitative and quantitative components adequately interpreted?						
	5.4. Are divergences and inconsistencies between quantitative and qualitative results adequately addressed?						
	5.5. Do the different components of the study adhere to the quality criteria of each tradition of the methods involved?						

Anexo 14. Marcos GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD)

SelectMDx

Pregunta

¿Debería incluirse en la cartera de servicios comunes del SNS el test en orina SelectMDx para la identificación del cáncer de próstata (CaP) clínicamente significativo con el objetivo de orientar la realización de una primera biopsia de próstata?

Detalles de la pregunta (formato pico)

Población: Hombres con sospecha de CaP que presentan factores clínicos que sugieren un mayor riesgo de CaP clínicamente significativo.

Intervención: SelectMDx utilizado con el objetivo de ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP significativo que puedan condicionar su supervivencia.

Comparador: biopsia tisular o biopsia prostática

Medidas de resultado: Verdadero positivo, falso positivo, falso negativo y verdadero negativo

Setting: Atención especializada

Perspectiva: Perspectiva del SNS

Antecedentes: Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de ETS y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Su objetivo es evaluar el valor de la tecnología para los pacientes, el sistema sanitario y, en un sentido más amplio, para la sociedad, con la finalidad de informar la decisión de incluirla en la cartera de servicios comunes del SNS.

El CaP es el segundo tipo de cáncer más frecuente entre los hombres, después del cáncer de pulmón. Sin embargo, por un lado, la sintomatología del CaP a menudo, puede superponerse y/o confundirse con la ocasionada por la hiperplasia benigna de próstata y, por otro, generalmente, el CaP se comporta como una enfermedad de desarrollo lento con una fase preclínica prolongada y en la que muchas veces no se evidencia ninguna manifestación patológica, de hecho, muchos hombres

con CaP fallecen por otras causas. Por esta razón, la estratificación de los pacientes mediante grupos de riesgo es un aspecto crucial para la toma de decisiones. En las últimas décadas, con el objetivo de personalizar aún más la estratificación del riesgo de padecer un CaP clínicamente significativo, evitar biopsias innecesarias, así como el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociado a éstas, y/o predecir el pronóstico de los pacientes ya diagnosticados, se han desarrollado, evaluado y comercializado una variedad de pruebas de detección basadas en biomarcadores moleculares. Por el momento, no hay consenso sobre si se deben incorporar en el proceso diagnóstico del CaP y cuál es el test óptimo. Al igual que con todas las pruebas diagnósticas, existe el riesgo de que los que no tienen CaP clínicamente significativo se identifiquen falsamente (falso positivo) y los que sí lo tienen se identifiquen erróneamente como que no presentan la condición (falso negativo). Sin embargo, el primer grupo verificará su estado a través de confirmación histológica, mientras que el último grupo no recibirá el tratamiento adecuado.

La prueba SelectMDx se basa en la detección de dos biomarcadores (HOXC6 y DLX1) en muestras de orina obtenidas tras masaje prostático en aquellos pacientes con niveles de PSA entre 4-10 ng/ml y proporciona una puntuación del riesgo de presentar un CaP de alto grado por lo que podría utilizarse en la toma de decisiones clínicas.

Figura 29. Árbol de decisión (corto plazo) para la identificación del cáncer de próstata clínicamente significativo con el biomarcador en orina SelectMDx



Nota: CaPcs: Cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: Examen rectal digital del inglés digital rectal exam; PSA Antígeno prostático específico

Las estimaciones de la tabla se basan en:

- Probabilidad de cáncer clínicamente significativo: RS propia
- Probabilidad de sepsis tras biopsia: GPC europea [83]
- Probabilidad de retención urinaria tras biopsia: GPC europea [83]
- Sensibilidad combinada del 84% (IC95%: 71% a 92%; I²= 79,7%; k= 5; n= 1.957), especificidad combinada del 49% (IC95%: 26% a 72%; I²= 93,9%; k= 5; n= 1.957)

EVALUACIÓN

Problema ¿Es prioritario este problema?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ No sé	Se calcula que se diagnostican aproximadamente 1,1 millones de casos de cáncer de próstata en el mundo por año, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más frecuente entre los hombres. Sin embargo, generalmente, el CaP se comporta como una enfermedad de desarrollo lento con una fase preclínica prolongada y en la que muchas veces no se evidencia ninguna manifestación patológica. La gran mayoría de casos se diagnostican en fase localizada y menos del 10% de los cánceres de próstata se diagnostican de inicio en fase metastásica. En este contexto, la estratificación de los pacientes mediante grupos de riesgo es un aspecto crucial para la toma de decisiones. Con el objetivo de personalizar la estratificación del riesgo de padecer un CaP clínicamente significativo, evitar biopsias innecesarias, así como el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociado a éstas, se han desarrollado, evaluado y comercializado una variedad de pruebas de detección de biomarcadores moleculares.	
Precisión del test ¿Cómo de preciso es el test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy impreciso ○ Impreciso ● Preciso ○ Muy preciso ○ Varía ○ No sé	La mejor evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica del test SelectMDx en la identificación de CaP clínicamente significativo proviene de cinco estudios de cohortes. Esta permite establecer que: La sensibilidad de SelectMDx es 0,84 (IC95%: 0,71 a 0,92) y la especificidad: 0,49 (IC95%: 0,26 a 0,72). Área bajo la curva ROC (ACU) = 0,79 (IC95%: 0,75, 0,82).	
Efectos deseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados deseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Triviales ○ Pequeños ● Moderados	Asumiendo un riesgo de CaP clínicamente significativo del 23% (datos derivados de la RS), 3773 pacientes podrían evitar la biopsia, así como sus efectos secundarios (se evitaría 6 sepsis y 17 retenciones urinarias por cada 10000 pacientes) en el brazo de SelectMDx +	

○ Grandes ○ Varía ○ No sé	biopsia, frente a aquellos asignados a la biopsia. Por otro lado, el resto de los efectos deseables derivados de la correcta identificación son tan extensos como efectivo es el adecuado tratamiento del CaP clínicamente significativo.				
	Desenlace	Diseño de estudio	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 7%	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 12%	Efecto por 1000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 23%
	verdaderos positivos	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	630 (533 a 690)	1008 (852 a 1104)	1932 (1633 a 2116)
	Falsos negativos		120 (60 a 217)	192 (96 a 348)	368 (184 a 667)
	Verdaderos negativos	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	4533 (2405 a 6660)	4312 (2288 a 6336)	3773 (2002 a 5544)
	Falsos positivos		4717 (2590 a 6845)	4488 (2464 a 6512)	3927 (2156 a 5698)
	1. Busetto GM, Del Giudice F Maggi M De Marco F Porreca A Sperduti I et al. Prospective assessment of two-gene urinary test with multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy. World J. Urol; 2020. 2. Roumigué M, Ploussard G Nogueira L Bruguière E Meyrignac O Lesourd M et al. Independent evaluation of the respective predictive values for high-grade prostate cancer of clinical information and RNA biomarkers after upfront MRI and image-guided biopsies. Cancers; 2020. 3. Wysock JS, Becher E Persily J Loeb S Lepor H. Concordance and Performance of 4Kscore and SelectMDx for Informing Decision to Perform Prostate Biopsy and Detection of Prostate Cancer. Urology. Urology; 2020. 4. Shore N, Hafron J Langford T Stein M Dehart J Brawer M et al. Urinary molecular biomarker test impacts prostate biopsy decision making in clinical practice. Urol. Pract; 2019. 5. 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.				
Efectos indeseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados indeseables?					
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN				CONSIDERACIONES ADICIONALES

○ Grandes ● Moderados ○ Pequeños ○ Triviales ○ Varía ○ No sé	Ver tabla arriba. Hasta 368 de los 4141 pacientes negativos en SelectMDx podrían ser falsos negativos. Los efectos indeseables son los derivados del retraso del tratamiento en estos pacientes.			
Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba ¿Cuál es la certeza general en la exactitud de las pruebas?				
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN			CONSIDERACIONES ADICIONALES
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	La calidad global de la evidencia ha sido considera muy baja.			
	Resultado del test	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	
	verdaderos positivos pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo	332 (5)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,3,4,5,a,c,d,e}	
	Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener cáncer de próstata clínicamente significativo			
	Verdaderos negativos pacientes sin cáncer de próstata clínicamente significativo	910 (5)	⊕○○○ MUY BAJA ^{1,2,3,4,5,a,c,d,e}	
	Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como cáncer de próstata clínicamente significativo			

	1. Busetto GM, Del Giudice F Maggi M De Marco F Porreca A Sperduti I et al. Prospective assessment of two-gene urinary test with multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy. World J. Urol; 2020. 2. Roumigué M, Ploussard G Nogueira L Bruguière E Meyrignac O Lesourd M et al. Independent evaluation of the respective predictive values for high-grade prostate cancer of clinical information and RNA biomarkers after upfront MRI and image-guided biopsies. Cancers; 2020. 3. Wysock JS, Becher E Persily J Loeb S Lepor H. Concordance and Performance of 4Kscore and SelectMDx for Informing Decision to Perform Prostate Biopsy and Detection of Prostate Cancer. Urology. Urology; 2020. 4. Shore N, Hafron J Langford T Stein M Dehart J Brawer M et al. Urinary molecular biomarker test impacts prostate biopsy decision making in clinical practice. Urol. Pract; 2019. 5. 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. a. Aunque se incluyeron en el MA estudios con poblaciones de origen asiático y europeo, el análisis de subgrupo no reveló diferencias estadísticamente significativas ($P=0,17$). b. En el MA solo se incluyeron estudios con poblaciones de origen caucásico/europeo. c. La sensibilidad mostró una heterogeneidad elevada ($I^2=79,7\%$). No hubo estudios suficientes para el análisis formal de heterogeneidad mediante el meta-análisis de subgrupos. d. En un estudio no se evitaron exclusiones inapropiadas (Shore, 2019). En dos estudios no se especificó previamente el punto de corte (Haese, 2019; Shore, 2019). En un estudio no se incluyó a todos los pacientes en el análisis (Wysock, 2020). En un estudio no presentaron suficiente información para la emisión de un juicio sobre el riesgo de sesgo (Shore, 2019). e. La especificidad mostró una heterogeneidad muy elevada ($I^2=93,9\%$). No hubo estudios suficientes para el análisis formal de heterogeneidad mediante el meta-análisis de subgrupos. f. El IC95% es muy amplio (0,26 a 0,72).	
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba ¿Cuál es la certeza general sobre los beneficios directos críticos o importantes, efectos adversos o la carga de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se incluyeron estudios.	
Certeza de la evidencia de los efectos de la administración de las pruebas diagnósticas		

¿Cuál es la certeza general sobre los efectos del manejo guiado por los resultados de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de la evidencia de resultado de la prueba/manejo ¿Qué tan seguro es el vínculo entre los resultados de las pruebas y las decisiones de manejo?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de los efectos ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	La certeza global para las opciones es muy baja debida a la baja certeza sobre la precisión de las pruebas.	
Valores ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posible • Probable incertidumbre o variabilidad no importante ○ Incertidumbre o variabilidad no importante	No se identificaron estudios disponibles.	
Balance de los efectos ¿El balance entre los efectos deseados y no deseados favorece a la prueba o a la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

○ A favor del comparador ○ Probablemente a favor del comparador • No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente a favor de la intervención ○ A favor de la intervención ○ Varía ○ No sé	La introducción del SelectMDx en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con sospecha: Reduce las biopsias innecesarias y sus efectos secundarios no deseados (3773 biopsias evitadas, 6 sepsis y 17 retenciones urinarias por cada 10000 pacientes) Retrasaría el diagnóstico de CaP clínicamente significativo en 368 pacientes por cada 10000.	
Recursos requeridos ¿Son pequeños los recursos requeridos (costes)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

- Costes grandes - Costes moderados - Costes y ahorros insignificantes - Ahorro moderado - Ahorro grande - Varia - No sé	El coste medio directo sanitario por paciente en un año estimado para España, teniendo en cuenta hasta las posibles complicaciones de la biopsia, sería de 1070,56 € con la alternativa que incluye biomarcador antes de biopsia y de 815,94 € con la alternativa habitual sin biomarcador. El coste total anual que conlleva la introducción de la tecnología evaluada (SelectMDx), para una población susceptible de recibirla de 60.000 hombres con sospecha de CaP y a un precio unitario de 375 €, se cifra en 64.233.367 €. Esta cantidad se divide en 22.500.000 € procedentes exclusivamente de las pruebas de biomarcadores, 15.613.245 € relativos a las biopsias realizadas, más 2.600.122 € por las complicaciones surgidas tras estas y 23.520.000 € de otros costes directos sanitarios (visitas al urólogo, pruebas PSA y tacto rectal). Esto supone un impacto presupuestario neto de 15.276.926 € frente a la estrategia de la biopsia, considerada el escenario actual. La nueva tecnología supondría un ahorro en costes de 11.026.755 € por biopsias evitadas y de 1.836.319 € por evadir las complicaciones de las biopsias. No obstante, los costes se incrementarían en 22,5 millones de euros por la realización de las propias pruebas de biomarcadores y en 23,52 millones de euros por visitas adicionales al urólogo que esta tecnología supone. <table border="1" data-bbox="342 444 1406 646"> <tr> <th colspan="3">Resultados del análisis de impacto presupuestario para diversos costes unitarios del biomarcador y tamaños poblacionales (un año)</th></tr> <tr> <th>Población susceptible de recibir la tecnología: Hombres con riesgo de CaP</th><th>Precio del biomarcador (€)</th><th>Impacto presupuestario neto (€)</th></tr> <tr> <td>60000</td><td>375</td><td>15.276.926</td></tr> <tr> <td>100000</td><td>375</td><td>25.461.399</td></tr> </table>	Resultados del análisis de impacto presupuestario para diversos costes unitarios del biomarcador y tamaños poblacionales (un año)			Población susceptible de recibir la tecnología: Hombres con riesgo de CaP	Precio del biomarcador (€)	Impacto presupuestario neto (€)	60000	375	15.276.926	100000	375	25.461.399	
Resultados del análisis de impacto presupuestario para diversos costes unitarios del biomarcador y tamaños poblacionales (un año)														
Población susceptible de recibir la tecnología: Hombres con riesgo de CaP	Precio del biomarcador (€)	Impacto presupuestario neto (€)												
60000	375	15.276.926												
100000	375	25.461.399												
Certeza en la evidencia sobre los recursos requeridos ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos (costes)?														
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES												
- Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Sin estudios incluidos	Se presentan las estimaciones del impacto presupuestario bruto del escenario actual en España, es decir, donde todos los hombres con sospecha reciben la biopsia prostática, y un escenario hipotético en el que los hombres con sospecha reciben biomarcador de sangre u orina y solo biopsia cuando el resultado del biomarcador es positivo. A partir de estas dos estimaciones se calcula la diferencia o impacto presupuestario neto anual. Se estima en primer lugar la población susceptible de recibir la nueva tecnología. Teniendo en cuenta que el 75% de las biopsias realizadas son negativas, que el 40% de los casos diagnosticados tienen PSA<10 ng/ml [1], y que en España se diagnostican cada año unos 35000 casos de cáncer de próstata [2], se estima en 60000 sujetos el número de hombres con sospecha de cáncer de próstata y PSA<10 ng/ml y, por tanto, susceptibles de recibir la nueva tecnología en España en un año. Se asume que el 100% de los sujetos reciben las estrategias descritas en el escenario actual y en el escenario hipotético. El análisis se implementa en el mismo modelo matemático donde se modeliza la evaluación económica en el corto plazo, utilizando los valores empleados en el caso base, con la excepción de la tasa de descuento. En el análisis de impacto presupuestario no se aplican tasas de descuento (o se aplica una tasa de descuento del 0%) tal y como recomiendan las guías metodológicas [3].	La población susceptible de recibir la nueva prueba es una estimación indirecta de la población potencial. Se ha procedido así ante la falta de estadísticas sobre el número de biopsias en												

	Se presentan los resultados estimando el impacto presupuestario neto para distintos costes unitarios de la prueba con biomarcador (375 €, precio del SelectMDx) y para distintos tamaños de la población (60.000 y 100.000 hombres con sospecha de CaP). También se presenta el impacto neto por comunidades autónomas atendiendo a la proporción de varones para el grupo de edad de 50 a 65 años de cada región sobre el total nacional. Los costes se expresan en euros de 2021. 1. Bonfill X, Martínez-Zapata MJ, Vernooij RW, Sánchez MJ, Suárez-Varela MM, de la Cruz J, et al. Clinical intervals and diagnostic characteristics in a cohort of prostate cancer patients in Spain: a multicentre observational study. BMC Urol. 2015 Dec 2;15(1):60. 2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin. 2021 May;71(3):209–49. 3. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health. 17(1):5–14.	pacientes con sospecha realizadas en España. No se incluye en el análisis otros potenciales usos del biomarcador (en pacientes con riesgo muy alto de tener CaP o en pacientes con biopsia previa) que no eran objeto de este informe.
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ A favor del comparador ○ Probablemente a favor del comparador ○ No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente a favor de la intervención ○ A favor de la intervención ○ Varía	En la RS de coste-efectividad se identificaron tres estudios que concluyen que SelectMDx es la alternativa dominante frente a la biopsia para todos los análisis y subanálisis que realizan [1–3]. Debe tenerse en cuenta que los modelos son similares y que un autor es firmante de los tres artículos, donde además coinciden otros autores y reciben financiación de la industria. Entre estos estudios se incluye el único realizado para España [1]. Un cuarto estudio, Sathianathan et al., único estudio que compara varios biomarcadores, encuentran que PHI, 4Kscore® test y biopsia generalizada son estrategias dominadas (otras son más efectivas y menos costosas) y que tanto EPI como SelectMDx serían alternativas coste-efectivas [4]. En concreto, al comparar estos dos biomarcadores, encuentran que EPI es más caro y también más efectivo que SelectMDx, y estiman RCEI superiores a 50 000 €/AVAC para la mayoría de los grupos de edad. No obstante, al asumir para EE. UU. umbrales de coste-efectividad elevados (100 000 \$/AVAC), concluyen que es una opción coste-efectiva [4]. 1. Govers TM, Hessels D, Vlaeminck-Guillem V, Schmitz-Dräger BJ, Stief CG, Martínez-Ballesteros C, et al. Cost-effectiveness of SelectMDx for prostate cancer in four European countries: a comparative modeling study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019;22(1). 2. Govers TM, Caba L, Resnick MJ. Cost-Effectiveness of Urinary Biomarker Panel in Prostate Cancer Risk Assessment. J. Urol. 2018 Dec;200(6):1221–6. 3. Dijkstra S, Govers TM, Hendriks RJ, Schalken JA, Van Criekinge W, Van Neste L, et al. Cost-effectiveness of a new urinary biomarker-based risk score compared to standard of care in prostate cancer diagnostics – a decision analytical model. BJU Int. 2017;120(5).	La calidad metodológica de los estudios identificados, incluido el estudio realizado para España por la industria, es media.

○ Sin estudios	4. Sathianathen NJ, Kuntz KM, Alarid-Escudero F, Lawrentschuk NL, Bolton DM, Murphy DG, et al. Incorporating Biomarkers into the Primary Prostate Biopsy Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. J. Urol. 2018;200(6):1215–20.	
	En el análisis económico realizado para el contexto del sistema sanitario de nuestro país, en el corto plazo y desde la perspectiva del SNS, la estrategia diagnóstica ‘con biomarcador’ antes de biopsia es más costosa y más efectiva en términos de AVAC que la alternativa ‘sin biomarcador’, es decir, solo biopsia, en la mayoría de los escenarios. Cuando se utilizan en el modelo los parámetros del biomarcador SelectMDx, único para el que disponemos de coste en España (facilitado por la empresa), la RCEI es inferior al umbral coste-efectividad en el corto plazo y para ambas perspectivas y se evitan 414 biopsias por cada 1000 sujetos. En el largo plazo, la estrategia con biomarcador es más efectiva y menos costosa.	
	Coste-efectividad de SelectMDx de coste unitario 375 €, sensibilidad 84% y especificidad 49%; horizonte temporal: corto plazo; perspectiva: SNS	
		Coste
	Con biomarcador	1.070,56 €
	Sin biomarcador	815,94 €
	Diferencia	254,62 €
RCEI: Solo biopsia frente a biomarcador antes de biopsia		6.406,67 € por AVAC
Equidad ¿Cuál sería el impacto en las inequidades en salud?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Reducida ○ Probablemente reducida • Probablemente sin impacto ○ Probablemente	En relación a la equidad en el acceso a los biomarcadores para detección de CaP, es necesario preguntarse qué hombres tienen más probabilidades de beneficiarse de los mismos y cuáles deben ser los límites. Remmers et al. [1] analizan esta cuestión en relación a la edad, señalando que los hombres de edad avanzada no deben ser excluidos automáticamente del estudio con biomarcadores moleculares simplemente por su edad. Se ha demostrado que los hombres examinados por primera y última vez entre los 70 y los 74 años aún pueden enfrentarse al diagnóstico de CaP. El riesgo es pequeño (aproximadamente el 3% con un seguimiento máximo de 24 años) pero, aun así, a pesar de la elevada edad, el 26% de todos estos hombres mueren de CaP. Esto sugiere que la edad no es el único factor y quizás no es el correcto para decidir continuar o comenzar la detección. Para identificar de forma selectiva a los hombres de edad avanzada que tienen un alto riesgo de CaP, también se aconseja una estratificación de riesgo multivariable que incluya tener en cuenta la esperanza de vida y las comorbilidades, como en el caso de hombres más jóvenes.	

e incrementada o Incrementada o Varía o No sé	1. Remmers S, Roobol MJ. Personalized strategies in population screening for prostate cancer. Int. J. Cancer. 2020;147(11):2977–87.	
Aceptabilidad ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
o No o Probablemente no • Probablemente sí o Sí o Varía o No sé	No se identificaron estudios que analizaran las actitudes y preferencias de pacientes con sospecha de CaP clínicamente significativo en cuanto a las alternativas evaluadas. Tampoco se localizaron estudios que analizaran las actitudes y preferencias de profesionales sanitarios/as, así como las barreras y facilitadores para la implementación de los biomarcadores.	El grupo de trabajo del presente informe ETS considera que el test en orina SelectMDx será bien aceptado por los pacientes con sospecha de CaP clínicamente significativo dado que es una alternativa nada invasiva y sin efectos secundarios en comparación con la biopsia.
Factibilidad ¿Es factible la implementación de la opción?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
o No	Una gran parte de la literatura señala como principales problemas para la implementación clínica los problemas relativos a la validez de los estudios y a la falta de estudios en cohortes grandes [1–4]. Solo se encontró un estudio [5] en el que se evalúa la factibilidad de la implementación de un biomarcador (Stockholm3), en sustitución de PSA en atención primaria, con buenos resultados. Sería conveniente	El único estudio que evalúa la factibilidad se

○ Probablemente no • Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé	que se monitorizaran de manera similar los casos en los que se introduce un biomarcador nuevo en la práctica clínica, ya que ello permitiría generar el conocimiento científico necesario para aprender de estas experiencias de implementación. Por otro lado, en el ECA localizado en nuestra revisión [6] se analiza el impacto de los resultados de un biomarcador, EPI, en la decisión del urólogo/a de proceder o aplazar la biopsia. A pesar de la complejidad del proceso de decisión sobre la biopsia, los/as urólogos/as dijeron que la prueba EPI influyó en su decisión de realizar una biopsia en el 68% de los pacientes y en el 23% aplazaron la biopsia por puntuación del EPI. 1. Latosinska A, Frantzi M, Merseburger AS, Mischak H. Promise and Implementation of Proteomic Prostate Cancer Biomarkers. <i>Diagnostics</i>. 2018;8(3):57. 2. Di Meo A, Pasic MD, Yousef GM. Proteomics and peptidomics: Moving toward precision medicine in urological malignancies. <i>Oncotarget</i>. 2016;7(32):52460–74. 3. Mäbert K, Cojoc M, Peitzsch C, Kurth I, Souchelnytskyi S, Dubrovskaya A. Cancer biomarker discovery: Current status and future perspectives. <i>Int. J. Radiat. Biol.</i> 2014;90(8):659–77. 4. Neuhaus J, Yang B. Liquid Biopsy Potential Biomarkers in Prostate Cancer. <i>Diagnostics</i>. 2018;8(4):68. 5. 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. <i>Scand. J. Prim. Health Care</i>. 2020;38(3):315–22. 6. Tutrone R, Donovan MJ, Torkler P, Tadigotla V, McLain T, Noerholm M, et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2–10 ng/mL. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> [Internet]. 2020;23(4):607–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41391-020-0237-z	desarrolla en atención primaria. Para poner en práctica la inclusión de este marcador en el proceso diagnóstico del PaC clínicamente significativo, se necesitan recursos tales como equipos, mantenimiento y profesionales capacitados.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
PRECISIÓN DEL TEST	Muy impreciso	Impreciso	Preciso	Muy preciso		Varía	No sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE EXACTITUD DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido

	JUICIO						
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE RESULTADO DE LA PRUEBA/MANEJO	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importante	Incertidumbre o variabilidad posible	Probable incertidumbre o variabilidad no importante	Incertidumbre o variabilidad no importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costes grandes	Costes moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Ahorro grande	Varía	No sé
CERTEZA EN LA EVIDENCIA SOBRE LOS RECURSOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
COSTE- EFECTIVIDAD	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	Sin estudios incluido
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación débil en contra de la intervención	Recomendación débil ni a favor ni en contra de la intervención o el comparador	Recomendación débil a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	●	○	○

Conclusiones

Debido a la incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad en el momento de la elaboración de este informe, con la evidencia disponible sobre coste-efectividad y la consideración de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, no es posible hacer una recomendación a favor de la inclusión en la cartera de servicios comunes del SNS del test en orina SelectMDx para la identificación del CaPcs con el objetivo de orientar la toma de decisión sobre la realización de una primera biopsia de próstata. Unicamente se debe considerar su uso en el contexto estricto de investigación (Recomendación: CONDICIONAL).

Prostate Health Index

Pregunta

¿Debería incluirse en la cartera de servicios comunes del SNS el test en sangre Prostate Health Index (PHI) para la identificación del cáncer de próstata (CaP) clínicamente significativo con el objetivo de orientar la realización de una primera biopsia de próstata?

Detalles de la pregunta (formato pico)

Población: Hombres con sospecha de CaP que presentan factores clínicos que sugieren un mayor riesgo de CaP clínicamente significativo.

Intervención: PHI (punto de corte = 25) utilizado con el objetivo de ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir CaP significativo que puedan condicionar su supervivencia.

Comparador: biopsia tisular o biopsia prostática

Medidas de resultado: Verdadero positivo, falso positivo, falso negativo y verdadero negativo

Setting: Atención especializada

Perspectiva: Perspectiva del SNS

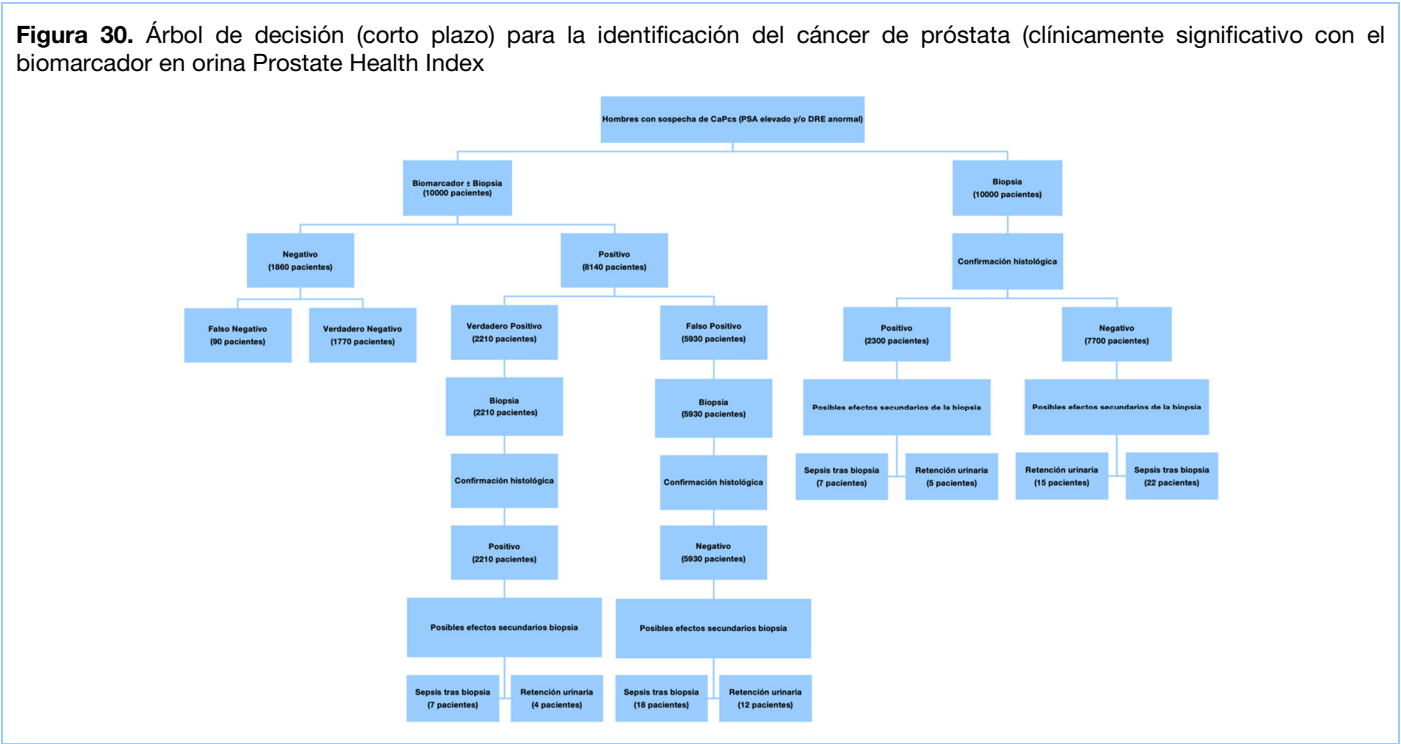
Antecedentes: Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) surge a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de ETS y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). Su objetivo es evaluar el valor de la tecnología para los pacientes, el sistema sanitario y, en un sentido más amplio, para la sociedad, con la finalidad de informar la decisión de incluirla en la cartera de servicios comunes del SNS.

El CaP es el segundo tipo de cáncer más frecuente entre los hombres, después del cáncer de pulmón. Sin embargo, por un lado, la sintomatología del CaP a menudo, puede superponerse y/o confundirse con la ocasionada por la hiperplasia benigna de próstata y, por otro, generalmente, el CaP se comporta como una enfermedad de desarrollo lento con una fase preclínica prolongada y en la que muchas veces no se evidencia ninguna manifestación patológica, de hecho, muchos hombres con CaP fallecen por otras causas. Por esta razón, la estratificación de los pacientes mediante grupos de riesgo es un aspecto crucial para la toma de decisiones. En las últimas décadas, con el objetivo de

personalizar aún más la estratificación del riesgo de padecer un CaP clínicamente significativo, evitar biopsias innecesarias, así como el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociado a éstas, y/o predecir el pronóstico de los pacientes ya diagnosticados, se han desarrollado, evaluado y comercializado una variedad de pruebas de detección basadas en biomarcadores moleculares. Por el momento, no hay consenso sobre si se deben incorporar en el proceso diagnóstico del CaP y cuál es el test óptimo. Al igual que con todas las pruebas diagnósticas, existe el riesgo de que los que no tienen CaP clínicamente significativo se identifiquen falsamente (falso positivo) y los que sí lo tienen se identifiquen erróneamente como que no presentan la condición (falso negativo). Sin embargo, el primer grupo verificará su estado a través de confirmación histológica, mientras que el último grupo no recibirá el tratamiento adecuado.

El PHI se trata de una fórmula matemática en la que se incluyen tres biomarcadores presentes en suero sanguíneo: $-(p2PSA / fPSA) \times PSA^{1/2}$. El uso previsto de PHI es tanto distinguir las patologías prostáticas benignas de las malignas como la identificación de CaP agresivo.

Figura 30. Árbol de decisión (corto plazo) para la identificación del cáncer de próstata (clínicamente significativo con el biomarcador en orina Prostate Health Index



Nota: CaPcs: Cáncer de próstata clínicamente significativo; DRE: Examen rectal digital del inglés digital rectal exam; PSA Antígeno prostático específico
Las estimaciones de la tabla se basan en:

- Probabilidad de cáncer clínicamente significativo: RS propia
- Probabilidad de sepsis tras biopsia: GPC europea [83]
- Probabilidad de retención urinaria tras biopsia: GPC europea [83]
- Sensibilidad combinada del 96% (IC95%: 92% a 98%; I²= 65,4%; k= 4; n= 2.982) y la especificidad del 23% (IC95%: 15% a 32%; I²= 95,57%; k= 4; n= 2.982)

EVALUACIÓN

Problema ¿Es prioritario este problema?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ No sé	Se calcula que se diagnostican aproximadamente 1,1 millones de casos de cáncer de próstata en el mundo por año, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más frecuente entre los hombres. Sin embargo, generalmente, el CaP se comporta como una enfermedad de desarrollo lento con una fase preclínica prolongada y en la que muchas veces no se evidencia ninguna manifestación patológica. La gran mayoría de casos se diagnostican en fase localizada y menos del 10% de los cánceres de próstata se diagnostican de inicio en fase metastásica. En este contexto, la estratificación de los pacientes mediante grupos de riesgo es un aspecto crucial para la toma de decisiones. Con el objetivo de personalizar la estratificación del riesgo de padecer un CaP clínicamente significativo, evitar biopsias innecesarias, así como el sobrediagnóstico y sobretratamiento asociado a éstas, se han desarrollado, evaluado y comercializado una variedad de pruebas de detección de biomarcadores moleculares.	
Precisión del test ¿Cómo de preciso es el test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy impreciso ○ Impreciso ● Preciso ○ Muy preciso ○ Varía ○ No sé	La mejor evidencia disponible sobre la precisión diagnóstica de PHI en la identificación de CaP clínicamente significativo proviene de cuatro estudios de cohortes. Esta permite establecer que: La sensibilidad del PH es 0,96 (IC95%: 0,92 a 0,98) y la especificidad: 0,23 (IC95%: 0,15 a 0,32) Área bajo la curva ROC (ACU) = 0,74 (IC95%: 0,70, 0,77)	
Efectos deseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados deseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Triviales ○ Pequeños ● Moderados	Asumiendo un riesgo de CaP clínicamente significativo del 23% (datos derivados de la RS), 1771 pacientes podrían evitar la biopsia, así como sus efectos secundarios (se evitaría 5 sepsis y 3 retenciones urinarias por cada 10000 pacientes) en el brazo de PHI + biopsia,	

○ Grandes ○ Varía ○ No sé	frente a aquellos asignados a la biopsia. Por otro lado, el resto de los efectos deseables derivados de la correcta identificación son tan extensos como efectivo es el adecuado tratamiento del CaP clínicamente significativo.				
	Desenlace	Diseño de estudio	Efecto por 10000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 7%	Efecto por 10000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 12%	Efecto por 10000 pacientes/año para probabilidad pre-test de 23%
	verdaderos positivos	corte transversal / estudio cohorte	720 (690 a 735)	1152 (1104 a 1176)	2208 (2116 a 2254)
	Falsos negativos		30 (15 a 60)	48 (24 a 96)	92 (46 a 184)
	Verdaderos negativos	corte transversal / estudio cohorte	2128 (1388 a 2960)	2024 (1320 a 2816)	1771 (1155 a 2464)
	Falsos positivos		7122 (6290 a 7862)	6776 (5984 a 7480)	5929 (5236 a 6545)
	1. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, Wei JT, Sanda M, Klee G, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. BJU Int.; 2017. 2. Chiu PKF, Ng CF, Semjonow A, Zhu Y,Vincendeau S, Houlgatte A, et al. A Multicentre Evaluation of the Role of the Prostate Health Index (PHI) in Regions with Differing Prevalence of Prostate Cancer: Adjustment of PHI Reference Ranges is Needed for European and Asian Settings. Eur. Urol.; 2019. 3. Kim L, Boxall N, George A, Burling K, Acher P, Aning J, et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: The PRIM (Phi to Refine Mri) study. BMC Med.; 2020. 4. Hsieh PF, Li WJ, Lin WC, Chang H,Chang CH, Huang CP, et al. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population. World J. Urol.; 2020.				

Efectos indeseables ¿Cómo de sustanciales son los efectos esperados indeseables?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Grandes ○ Moderados ● Pequeños ○ Triviales ○ Varía ○ No sé	Ver tabla arriba. Hasta 90 de los 1890 pacientes negativos en PHI podrían ser falsos negativos. Los efectos indeseables son los derivados del retraso del tratamiento en estos pacientes.	
Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba		

¿Cuál es la certeza general en la exactitud de las pruebas?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES											
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	La calidad global de la evidencia ha sido considerada baja.												
	<table><tr><th>Resultado del test</th><th>Nº de participantes (estudios)</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr><tr><td>verdaderos positivos pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo</td><td rowspan="2">581 (4)</td><td rowspan="2">⊕⊕○○ BAJA^{1,2,3,4,a,b,c}</td></tr><tr><td>Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener cáncer de próstata clínicamente significativo</td></tr><tr><td>Verdaderos negativos pacientes sin cáncer de próstata clínicamente significativo</td><td rowspan="2">2401 (4)</td><td rowspan="2">⊕⊕○○ BAJA^{1,2,3,4,a,c,d}</td></tr><tr><td>Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como cáncer de próstata clínicamente significativo</td></tr></table>	Resultado del test	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	verdaderos positivos pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo	581 (4)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,3,4,a,b,c}	Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener cáncer de próstata clínicamente significativo	Verdaderos negativos pacientes sin cáncer de próstata clínicamente significativo	2401 (4)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,3,4,a,c,d}	Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como cáncer de próstata clínicamente significativo	
	Resultado del test	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)										
	verdaderos positivos pacientes con cáncer de próstata clínicamente significativo	581 (4)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,3,4,a,b,c}										
	Falsos negativos pacientes incorrectamente clasificados de no tener cáncer de próstata clínicamente significativo												
	Verdaderos negativos pacientes sin cáncer de próstata clínicamente significativo	2401 (4)	⊕⊕○○ BAJA ^{1,2,3,4,a,c,d}										
	Falsos positivos pacientes clasificados incorrectamente como cáncer de próstata clínicamente significativo												
1. Loeb S, Shin SS, Broyles DL, Wei JT, Sanda M, Klee G, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. BJU Int.; 2017.													
2. Chiu PKF, Ng CF, Semjonow A, Zhu Y, Vincendeau S, Houlgate A, et al. A Multicentre Evaluation of the Role of the Prostate Health Index (PHI) in Regions with Differing Prevalence of Prostate Cancer: Adjustment of PHI Reference Ranges is Needed for European and Asian Settings. Eur. Urol.; 2019.													
3. Kim L, Boxall N, George A, Burling K, Acher P, Aning J, et al. Clinical utility and cost modelling of the phi test to triage referrals into image-based diagnostic services for suspected prostate cancer: The PRIM (Phi to Refine MRI) study. BMC Med.; 2020.													
4. Hsieh PF, Li WJ, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, et al. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population. World J. Urol.; 2020.													

	a) Aunque se incluyeron en el MA estudios con poblaciones de origen asiático y europeo, el análisis de subgrupo no reveló diferencias estadísticamente significativas ($P=0,17$). b) Para un punto de corte de 25, la sensibilidad mostró una heterogeneidad elevada ($I^2=65,4\%$) e inexplicada por el análisis de subgrupos. c) En un estudio no se evitaron exclusiones que podrían ser consideradas como inapropiadas (Hsieh, 2020). En dos estudios no se especificó previamente el punto de corte (Chiu, 2019; Kim, 2020). No se incluyó a todos los pacientes en el análisis (Chiu, 2019; Hsieh, 2020; Kim, 2020; Loeb, 2107). d) Para un punto de corte de 25, la especificidad mostró una heterogeneidad muy alta ($I^2=95,57\%$) e inexplicada por el análisis de subgrupos.	
Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba ¿Cuál es la certeza general sobre los beneficios directos críticos o importantes, efectos adversos o la carga de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de la evidencia de los efectos de la administración de las pruebas diagnósticas ¿Cuál es la certeza general sobre los efectos del manejo guiado por los resultados de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ● Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de la evidencia de resultado de la prueba/manejo ¿Qué tan seguro es el vínculo entre los resultados de las pruebas y las decisiones de manejo?		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta • Sin estudios incluidos	No se identificaron estudios disponibles.	
Certeza de los efectos ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de las pruebas?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja • Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	La certeza global para las opciones es baja debida a la baja certeza sobre la precisión de las pruebas.	
Valores ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Incertidumbre o variabilidad importante ○ Incertidumbre o variabilidad posible • Probable incertidumbre o variabilidad no importante	No se identificaron estudios disponibles.	

○ Incertidumbre o variabilidad no importante		
Balance de los efectos ¿El balance entre los efectos deseados y no deseados favorece a la prueba o a la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ A favor del comparador ○ Probablemente a favor del comparador ○ No favorece ni la intervención ni la comparación • Probablemente a favor de la intervención ○ A favor de la intervención ○ Varía ○ No sé	La introducción del PHI en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con sospecha: Reduce las biopsias innecesarias y sus efectos secundarios no deseados (1771 biopsias evitadas, 5 sepsis y 3 retenciones urinarias por cada 10000 pacientes). Retrasaría el diagnóstico de CaP clínicamente significativo en 90 pacientes por cada 10000.	
Recursos requeridos ¿Son pequeños los recursos requeridos (costes)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Costes grandes • Costes moderados	Suponiendo 500 € de coste unitario de la prueba, el coste medio directo sanitario por paciente en un año estimado para España, teniendo en cuenta hasta las posibles complicaciones de la biopsia, sería de 1.357,50 € con la alternativa que incluye biomarcador PHI antes de biopsia y de 846,94 € con la alternativa habitual sin biomarcador.	

○ Costes y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Ahorro grande ○ Varía ○ No sé		
Certeza en la evidencia sobre los recursos requeridos ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos (costes)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Sin estudios incluidos	La evidencia es baja dado que no se ha podido disponer del coste del biomarcador en España y la evidencia generada se presenta para un coste hipotético.	
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ A favor del comparador ○ Probablemente a favor del comparador ○ No favorece ni la intervención ni la comparación	En la RS de coste-efectividad se identificaron tres estudios que comparaban PHI con la biopsia. Huang et al. concluye que el biomarcador PHI es coste-efectivo en comparación con la estrategia consistente en realizar solo valoraciones del PSA, al obtener RCEI bajas o incluso dominancia por parte de PHI [1]. Los otros dos estudios, que no evaluaron AVAC como medida de resultado, concluyen que PHI podría contribuir a reducir biopsias y complicaciones relacionadas con biopsias. Kim et al. consideran que PHI no comprometería la detección de cánceres de próstata clínicamente significativos [2] mientras que Bouttell et al. considera que se podrían dejar de detectar cánceres, incluido un pequeño porcentaje de cánceres de alto grado [3]. 1. Huang D, Yang X, Wu Y, Lin X, Xu D, Na R, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Prostate Health Index in Decision Making for Initial Prostate Biopsy. Front. Oncol. 2020;10(November):1–7.	La calidad metodológica de los estudios identificados es media, excepto uno que tiene calidad baja.

○ Varía ○ No sé		
Aceptabilidad ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no • Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé	No se identificaron estudios que analizaran las actitudes y preferencias de pacientes con sospecha de CaP clínicamente significativo en cuanto a las alternativas evaluadas. Tampoco se localizaron estudios que analizaran las actitudes y preferencias de profesionales sanitarios/as, así como las barreras y facilitadores para la implementación de los biomarcadores.	El grupo de trabajo del presente informe ETS considera que el test en sangre PHI será bien aceptado por los pacientes con sospecha de CaP clínicamente significativo dado que es una alternativa nada invasiva y sin efectos secundarios en comparación con la biopsia.
Factibilidad ¿Es factible la implementación de la opción?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
○ No ○ Probablemente no • Probablemente sí ○ Sí	Una gran parte de la literatura señala como principales problemas para la implementación clínica los problemas relativos a la validez de los estudios y a la falta de estudios en cohortes grandes [1–4]. Solo se encontró un estudio [5] en el que se evalúa la factibilidad de la implementación de un biomarcador (Stockholm3), en sustitución de PSA en atención primaria, con buenos resultados. Sería conveniente que se monitorizaran de manera similar los casos en los que se introduce un biomarcador nuevo en la práctica clínica, ya que ello permitiría generar el conocimiento científico necesario para aprender de estas experiencias de implementación. Por otro lado, en el ECA localizado en nuestra revisión [6] se analiza el impacto de los resultados de un biomarcador, EPI, en la decisión del urólogo/a de proceder o aplazar la biopsia. A pesar de la complejidad del proceso de decisión sobre la biopsia, los/as urólogos/as dijeron que la prueba EPI influyó en su decisión de realizar una biopsia en el 68% de los pacientes y en el 23% aplazaron la biopsia por puntuación del EPI.	El único estudio que evalúa la factibilidad se desarrolla en atención primaria. Para poner en práctica la

○ Varía ○ No sé	1. Latosinska A, Frantzi M, Merseburger AS, Mischak H. Promise and Implementation of Proteomic Prostate Cancer Biomarkers. <i>Diagnostics</i>. 2018;8(3):57. 2. Di Meo A, Pasic MD, Yousef GM. Proteomics and peptidomics: Moving toward precision medicine in urological malignancies. <i>Oncotarget</i>. 2016;7(32):52460–74. 3. Mäbert K, Cojoc M, Peitzsch C, Kurth I, Souchelnytskyi S, Dubrovskaya A. Cancer biomarker discovery: Current status and future perspectives. <i>Int. J. Radiat. Biol.</i> 2014;90(8):659–77. 4. Neuhaus J, Yang B. Liquid Biopsy Potential Biomarkers in Prostate Cancer. <i>Diagnostics</i>. 2018;8(4):68. 5. 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. <i>Scand. J. Prim. Health Care</i>. 2020;38(3):315–22. 6. Tutrone R, Donovan MJ, Torkler P, Tadigotla V, McLain T, Noerholm M, et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2–10 ng/mL. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> [Internet]. 2020;23(4):607–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41391-020-0237-z	inclusión de este marcador en el proceso diagnóstico del PaC clinicamente significativo, se necesitan recursos tales como equipos, mantenimiento y profesionales capacitados.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
PRECISIÓN DEL TEST	Muy impreciso	Impreciso	Preciso	Muy preciso		Varía	No sé
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE EXACTITUD DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido

	JUICIO						
CERTEZA DE LA EVIDENCIA DE RESULTADO DE LA PRUEBA/MANEJO	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
CERTEZA DE LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
VALORES	Incertidumbre o variabilidad importante	Incertidumbre o variabilidad posible	Probable incertidumbre o variabilidad no importante	Incertidumbre o variabilidad no importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Costes grandes	Costes moderados	Costes y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Ahorro grande	Varía	No sé
CERTEZA EN LA EVIDENCIA SOBRE LOS RECURSOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Sin estudios incluido
COSTE- EFECTIVIDAD	A favor del comparador	Probablemente a favor del comparador	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	Varía	Sin estudios incluido
EQUIDAD	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente sin impacto	Probablemente incrementada	Incrementada	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

Tipo de recomendación

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación débil en contra de la intervención	Recomendación débil ni a favor ni en contra de la intervención o el comparador	Recomendación débil a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
○	○	●	○	○

Conclusiones

Debido a la incertidumbre asociada a las estimaciones relacionadas con la efectividad en el momento de la elaboración de este informe, con la evidencia disponible sobre coste-efectividad y la consideración de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y de pacientes, y ambientales, no es posible hacer una recomendación a favor de la inclusión en la cartera de servicios comunes del SNS del test en sangre PHI para la identificación del CaPcs con el objetivo de orientar la toma de decisión sobre la realización de una primera biopsia de próstata. Únicamente se debe considerar su uso en el contexto estricto de investigación (Recomendación: CONDICIONAL).

