

COMPARACIÓN ENTRE DOS CALCULADORAS DE RIESGO EN LÍNEA PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA VERSUS EL RENDIMIENTO DE LAS CÉLULAS PROSTÁTICAS CIRCULANTES EN SANGRE PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO EN UNA BIOPSIA INICIAL

Nigel P. Murray^{1,2}, Cynthia Fuentealba¹, Eduardo Reyes^{1,3} and Omar Jacob¹.

¹Hospital Carabineros de Chile. Nunoa. Santiago. Chile.

²Facultad de Medicina. Universidad Finis Terrae. Providencia. Santiago. Chile.

³Facultad de Medicina. Diego Portales Universidad. Santiago. Chile.

Resumen.- OBJETIVO: Los nomogramas que incluyen PSA para predecir la posibilidad de una biopsia prostática (BP) positiva para un cáncer de alto riesgo son de utilidad en la clínica diaria. En este estudio de hombres con sospecha de cáncer de próstata (CaP) comparamos el uso de dos nomogramas online con la detección de células prostáticas en sangre (CPCs) para predecir la posibilidad de que una BP sea positiva para CaP de alto riesgo.

MÉTODOS: Estudio prospectivo de pacientes sometidos a una BP por sospecha de CaP. Se calculó el riesgo utilizando dos nomogramas online; el SWOPPRI y el PCPTCRC. Inmediatamente antes de la BP se tomó

una muestra de sangre para detectar CPCs. Las células mononucleares se obtuvieron utilizando centrifugación diferencial e identificaron utilizando doble inmunomarcación. Las biopsias fueron clasificadas como positivas o negativas. La detección de CPC se clasificó como positivo o negativo. Se calcularon y compararon las áreas bajo la curva del PSA, % PSA libre, SWOPPRI, PCPTCRC y CPCs. Se calcularon y compararon el número de biopsias potencialmente evitadas y el número de cánceres de alto riesgo no detectados.

RESULTADOS: Se analizaron 1223 pacientes, 467 tuvieron una biopsia positiva para cáncer de los cuales 114 cumplieron con los criterios de observación activa. 177 fueron Gleason 7 o más. El AUC del PSA fue 0,559, SWOP 0,687, PCPTRC 0,716, % PSA libre 0,765 y CPCs 0,884. La detección de CPCs fue superior a los otros métodos ($p < 0,0001$). Utilizando los valores de corte recomendados, el porcentaje de PSA elimina el 81% de las biopsias y no diagnostica el 58% de los pacientes con cáncer clínicamente significativos. Para los otros modelos los resultados fueron; SWOP 75% y 56%; PCPTRC 61% y 62%, CPCs 57% y 4% respectivamente.

CONCLUSIONES: La detección de CPCs fue superior a los otros modelos para predecir la presencia de un CaP de alto riesgo en la biopsia inicial; reduce potencialmente el número de biopsias innecesarias y no detecta solo una pequeña fracción de los pacientes con cáncer de alto riesgo. Se necesitan estudios multicéntricos para validar los resultados de este estudio.

CORRESPONDENCIA



Nigel P. Murray
Hospital de Carabineros de Chile
Santiago de Chile (Chile)

nigelpetermurray@gmail.com

Aceptado para publicar: 17 de enero 2017

Palabras clave: Cáncer prostático. Nomogramas. Células prostáticas circulantes. Biopsia prostática.

Summary.- *OBJECTIVE: The limitations of total serum PSA values remains problematic; nomograms may improve the prediction of a positive prostate biopsy (PB). We compare in a prospective study of Chilean men with suspicion of prostate cancer due to an elevated total serum PSA and/or abnormal digital rectal examination, the use of two on-line nomograms with the detection of primary malignant circulating prostate cells (CPCs) to predict a positive PB for high risk prostate cancer.*

METHODS: Consecutive men with suspicion of prostate cancer underwent 12 core TRUS prostate biopsy. Age, total serum PSA and percent free PSA, family history, ethnic origin and prostate ultrasound results were registered. Risk assessment was performed using the online nomograms. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer derived Prostate Risk Indicator (SWOP-PRI) and the North American Prostate Cancer Prevention Trail derived Prostate Risk Indicator (PCPT-CRC) were used to calculate risk of prostate cancer. Immediately before PB an 8 ml blood sample was taken to detect CPCs. Mononuclear cells were obtained by differential gel centrifugation and identified using double immunomarcation with anti-PSA and anti-P504S. Biopsies were classified as cancer/no-cancer, CPC detection test as negative/positive and the total number of cells/8ml registered. Areas under the curve (AUC) for total serum PSA, free percent, PSA, SWOP-PRI, PCPT-CRC and CPCs were calculated and compared. Diagnostic yields were calculated, including the number of possible biopsies that could be avoided and the number of clinically significant cancers that would be missed.

RESULTS: 1,223 men aged > 55 years were analyzed, 467 (38.2%) had a biopsy positive for cancer of which 114/467 (24.45) complied with the criteria for active observation; 177/467 (36.8%) were Gleason 7 or higher. Discriminative power of detecting prostate cancer, showed areas under the curve of total PSA 0.559, SWOP nomogram 0.687, PCPTRC nomogram 0.716, free percent PSA 0.765 and CPC detection 0.844. CPC detection was superior to the other models ($p < 0.0001$). Using the recommended cutoff values, free percent PSA avoided 81% of biopsies missing 58% of significant cancers; for the other models the values were SWOP 75% and 56%; PCPTRC 61% and 62%, CPC detection 57% and 4% respectively.

CONCLUSIONS: CPC detection was superior to the other models in predicting the presence of clinically significant prostate cancer at initial biopsy; potentially reduces the number of unnecessary biopsy while missing few significant cancers. Being a positive/negative test it avoids defining a cutoff value which may differ between populations. Multicenter studies to validate this method are warranted.

Keywords: *Prostate cancer. Nomograms. Malignant circulating prostate cells. Prostate biopsy.*

INTRODUCCIÓN

La detección y tratamiento precoz de los pacientes con cáncer de próstata (CaP) es la meta primaria de un programa de tamizaje para CaP.

Existe consenso en que los pacientes con un CaP de bajo riesgo tienen una baja mortalidad específica por esta enfermedad. Lo anterior ha sido refrendado en algunas guías clínicas, como la NCCN (1), en donde a este grupo de pacientes se les ofrece un protocolo de vigilancia activa, siendo válido preguntarse si para estos pacientes es beneficioso o no la detección de un CaP (2,3).

Por lo tanto, la meta de un programa de tamizaje no debería ser detectar todos los pacientes con CaP, sino solo aquellos con un cáncer clínicamente significativo.

Con la intención de poder categorizar de manera previa a la biopsia a los pacientes que tienen posibilidades de portar un CaP de alto riesgo están disponibles dos calculadoras en línea; la correspondiente al PCPTRC (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator) (4) y la SWOP-PRI (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer derived Prostate Risk Indicator) (5). Ambas utilizan parámetros clínicos pre biopsia que incluyen el PSA total, porcentaje de PSA libre, tacto rectal y edad. Ambas difieren en que la PCPTRC utiliza origen étnico e historia familiar, en cambio la SWOP-PRI utiliza hallazgos ecográficos y volumen prostático para determinar el riesgo.

Sin embargo, dado la discrepancia potencial en los resultados de estos nomogramas determinada por las diferencias genéticas entre los pacientes y diferencias en la incidencia de hiperplasia prostática o prostatitis crónica en distintas poblaciones, los nomogramas pueden no ser aplicables a todos los pacientes.

La detección de células malignas circulantes en sangre (CPC) se presenta como una nueva candidata para detectar pacientes con CaP de alto riesgo.

En pacientes con CaP coexisten distintas subpoblaciones de células cancerígenas, algunas con capacidad potencial de diseminar tempranamente en la historia de la enfermedad, primero a las estructuras neurovasculares y después a la circulación (6).

Estas células se presentan en pequeñas cantidades. Sin embargo, pueden ser detectadas utilizando inmunocitoquímica estándar con la combinación de anticuerpos monoclonales anti-PSA y anti-P504S.

El uso del biomarcador P504S, si bien no es específico para el tejido prostático (7), ha facilitado la diferenciación entre tejido normal, displásico y maligno en muestras de tejido prostático dado que las células normales o benignas no expresan P504S al contrario de las células cancerosas o con PIN, que sí lo hacen. Ha sido reportado previamente que el uso de CPCs para la detección de CaP tiene un alto valor predictivo negativo, que es capaz de disminuir el número de biopsias prostáticas innecesarias y que no detecta cánceres de bajo grado y de bajo volumen (9,10).

El objetivo de este estudio fue comparar la capacidad diagnóstica y el valor predictivo positivo de las calculadoras PCPTRC y el SWOP-PRI para CaP de alto riesgo con el de la detección de CPCs en pacientes chilenos con sospecha de CaP basado en un tacto rectal alterado y/o un PSA elevado.

MÉTODO Y PACIENTES

Se estudiaron todos los pacientes que fueron sometidos a una biopsia prostática transrectal en el Hospital de Carabineros entre enero del 2009 y mayo del 2015. Los criterios para indicar una biopsia prostática fueron un tacto rectal alterado definido como la presencia de induración, nódulos o asimetría entre los lóbulos laterales y/o un PSA elevado definido como un PSA >4,0 ng/mL. (11). Todos los parámetros predictivos utilizados en los nomogramas fueron registrados de manera prospectiva y se creó una base de datos. Las variables incluidas fueron:

1. Edad.
2. PSA total y libre en suero tomado previo al tacto rectal y previo a la biopsia utilizando el sistema Advia CentaurXR.
3. El resultado del tacto rectal catalogado como normal o sospechoso.
4. Historia familiar de CaP catalogada como positiva o negativa.
5. Origen étnico: la mezcla genética actual de la población chilena es una mezcla entre nativos amerindios con colonizadores europeos. Si bien la población amerindia era homogénea a la llegada de los colonizadores, estos últimos fueron una mezcla

de europeos y africanos (12) por lo que se catalogó dentro del calculador de riesgo como otros (13).

6. Volumen prostático: se realizó una ecografía transrectal de la próstata utilizando un transductor endocavitario convexo de 6.5MHz (Hitachi, modelo EVP-V33). Se tomaron las medidas de los 3 ejes y se calculó el volumen total utilizando la siguiente fórmula: volumen = 0,52 x diámetro transversal x diámetro anteroposterior x diámetro longitudinal.

7. Biopsia transrectal: todas las biopsias fueron realizadas con 12 muestras según la técnica estándar guiadas por ultrasonido por un urólogo experimentado utilizando una aguja trucut de 18 gauge. Cada muestra fue tomada de forma separada, almacenada en formaldehído y enviada a estudio anatomopatológico. Una biopsia fue definida como positiva solamente cuando se observó adenocarcinoma. En las muestras positivas se registró la Puntuación de Gleason, número de muestras positivas y porcentaje máximo de infiltración. El análisis histológico y sus reportes fueron realizados por un único patólogo.

Predicción de riesgo utilizando nomogramas

La predicción de una biopsia positiva para cáncer fue realizada utilizando las siguientes calculadoras en línea; SWOP-PRI www.prostatecancerriskcalculator.com y PCTC-CRC www.deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp.

Detección de CPCs

Se tomaron 8 ml de sangre venosa inmediatamente antes de la biopsia transrectal en un tubo que contiene EDTA como anticoagulante (Beckinson-Vacutainer). Las muestras se mantenían a 4°C y se procesaron antes de 48 horas. La detección de CPCs y las biopsias prostáticas fueron realizadas y procesadas por personal independiente y ciegos para los resultados del otro test.

Recolección de CPCs

Se obtuvieron las células mononucleares utilizando centrifugación diferencial utilizando Histopaque 1,077 (Sigma-Aldrich), lavadas y re suspendidas en 100 uL de plasma autólogo. Se utilizaron alícuotas de 25 uL para realizar las muestras (sialinizadas, DAKO, USA). Estas fueron secadas en aire por 24 horas y fijadas en una solución de 70% de etanol, 5% de formaldehído y 25% de buffer fosfato salino (PBS) pH 7,4 por 5 minutos y finalmente lavadas 3 veces en PBS pH 7,4.

Inmunocitoquímica

Se detectaron CPCs utilizando anticuerpos monoclonales contra PSA, clon 28A4 (Novocastro, UK), e

identificadas utilizando reacción un sistema fosfatasa alcalina anti fosfatasa alcalina (LSAB2, DAKO, USA) con nueva fucsina como cromógeno. Las muestras positivas se sometían a un segundo proceso con anti-P504S clon 13H4 (DAKO, USA) y fueron identificadas con un sistema basado en peroxidasa (LSAB2, DAKO, USA) con DAB (3,3 diaminobenzidine tetrahydrochloride) como cromógeno. Las CPCs fueron definidas de acuerdo a los criterios de ISHAGE (International Society of Hemotherapy and Genetic Engineering) [14] y la expresión de P504S se catalogó de acuerdo al consenso del colegio americano de patólogos (15) como una célula que expresó PSA y P504S.

Las muestras fueron analizadas de manera manual, las células teñidas fotografiadas utilizando una cámara digital y desde las imágenes digitales se determinó si existían CPCs o no y el número total de CPCs por un solo observador entrenado.

Definición de los puntos de corte

Tanto en el nomograma SWOP-PRI como en el PCPTRC se tomó como punto de corte para sospecha de CaP una probabilidad mayor a un 10%. Al analizar el PSA libre, se tomó una proporción con el PSA total menor al 10% como sospecha de cáncer. En las CPCs tan solo la presencia de 1 CPC detectada/muestra de sangre fue suficiente para catalogar la muestra como sospechosa de CaP.

Análisis de los resultados

La capacidad discriminativa de los test diagnósticos se midió utilizando parámetros clásicos: sensibilidad, especificidad, verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN). Se evaluaron y compararon los valores predictivos; positivo (VPP), negativo (VPN) y las áreas bajo la curva. El número potencial de biopsias que podrían no haberse realizado se calculó y se registró el puntaje de Gleason de los pacientes con cáncer no detectados por las CPCs.

Se utilizaron los criterios de Epstein (1994), (16), y se catalogaron para cada test el número de pacientes que necesitaban de tratamiento o de vigilancia activa con la intención de determinar la significancia clínica de cada prueba utilizada.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las variables demográficas, expresadas como promedio y desviación estándar en el caso de las variables continuas con una distribución normal. En el caso de una distribución asimétrica se utilizó la mediana y el rango intercuartil. Las variables no continuas se presentaron como frecuencias. Se utilizó el test de

Shapiro-Wilk para determinar una distribución normal. Se utilizó el test de T Student para comparar variables continuas con una distribución normal, el test de Mann-Whitney para variables continuas y no normales y el Chi cuadrado para las diferencias en frecuencia.

La capacidad diagnóstica del test que detecta CPCs y los nomogramas fueron analizadas utilizando parámetros estándar. Para este propósito los pacientes fueron catalogados como positivos o negativos para cáncer. La significancia estadística fue definida con un error menor a 0,05, todos los test fueron de dos colas. El análisis del área bajo la curva se realizó utilizando el programa online Vassarcalc.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Ingresaron 1369 pacientes a este protocolo. De estos pacientes 146 fueron menores de 55 años de edad y por lo tanto excluidos, dado que en ellos el PCPTRC no puede ser utilizado, por lo tanto 1223 pacientes fueron incluidos.

La Tabla I muestra los datos de las variables utilizadas por las calculadoras de riesgo y la presencia o ausencia de CPCs de acuerdo a los resultados de la biopsia. 467/1223 (38,2%) de los pacientes tenían una biopsia positiva para cáncer, de los cuales 114/467 (24,4%) cumplían con los criterios de Epstein para observación activa. 296/467 (63,2%) fueron Gleason 6 o menos, 145/467 (31,0%) fueron Gleason 7 y 27/267 (5,8%) fueron Gleason 8 o más.

Capacidad discriminativa para detección de CaP de alto riesgo utilizando los dos nomogramas y la detección de CPCs.

El uso de solo el PSA resultó en un área bajo la curva (AUC) de 0,559 (95% CI 0,523-0,595), porcentaje libre de PSA 0,765 (95% CI 0,725-0,801), el nomograma de PCPTRC 0,696 (95% CI 0,662-0,728), el nomograma SWOP 0,687 (95% CI 0,645-0,727) y la detección de CPCs 0,844 (95% CI 0,805-0,889).

Al comparar el área bajo la curva de los diferentes parámetros, el PSA total fue inferior a todos los otros modelos ($p < 0,001$). No existieron diferencias entre el nomograma PCPTRC y el SWOP ($p = 0,716$), el porcentaje libre de PSA fue superior a ambos nomogramas ($p = 0,002$ y $0,001$) respectivamente. Las

Tabla I. Características de los pacientes de acuerdo a los resultados de la biopsia.

	No cáncer N=756	Cáncer N=467	valor P
Edad \pm SD (años)	64,2 \pm 9,1	65,5 \pm 9,5	p<0,001
PSA (ng/ml) mediana(IQR)	5,51 (4,40-7,51)	5,90 (4,80-9,12)	p<0,001
% free PSA mediana (IQR)	18 (14-24)	11 (9-14)	p<0,001
Tacto rectal (+)	53/756 (7,0%)	123/467 (26,3%)	p<0,001 OR 4,74 (95% CI 3,35-6,71) RR 3,76 (95% CI 5,08-2,78)
Ultrasonido trans-rectal (+)	121/756 (16,0%)	166/467 (35,6%)	p<0,001 OR 2,89 (95% CI 2,21-3,80) RR 2,22 (95% CI 1,81-2,72)
Volumen prostático (ml) mean \pm SD	51,8 \pm 21,2	49,7 \pm 17,9	p<0,08
CPC (+)	143/756 (18,9%)	407/467 (87,2%)	p<0,001 OR 29,1 (95% CI 21,0-40,3) RR 4,60 (95% CI 3,96-5,36)

OR = odds ratio; RR = riesgo relativo; IQR = rango inter cuartil.

CPCs fue superior a todos los otros métodos predictivos (p<0,0001) (Figura 1).

Valores predictivos

Los valores predictivos de una biopsia prostática positiva para una variedad de puntos de corte de CPC por ml y los distintos rangos de porcentaje libre de PSA se muestran en la Tabla II. Los valores predictivos para el PSA total en suero no fueron calculados, ya que este fue el test de pesquisa inicial y los otros exámenes fueron solicitados en base a un PSA total elevado.

Detección de pacientes con cáncer clínicamente significativo

De los 467 cánceres, 114 cumplieron con los criterios de Epstein para observación activa, 353 fueron considerados como clínicamente significativos con la necesidad de tratamiento activo. Se calculó para cada test su capacidad de predicción de la detección de cáncer de próstata de alto riesgo (Tabla III).

a) En pacientes con un test considerado positivo: Los pacientes positivos en cada test fueron: porcentaje libre de PSA 238/1223 (20%), SWOP 305/1223 (25%), PCPTRC 480/1223 (39%) y la detección de CPCs 527/1223 (43%).

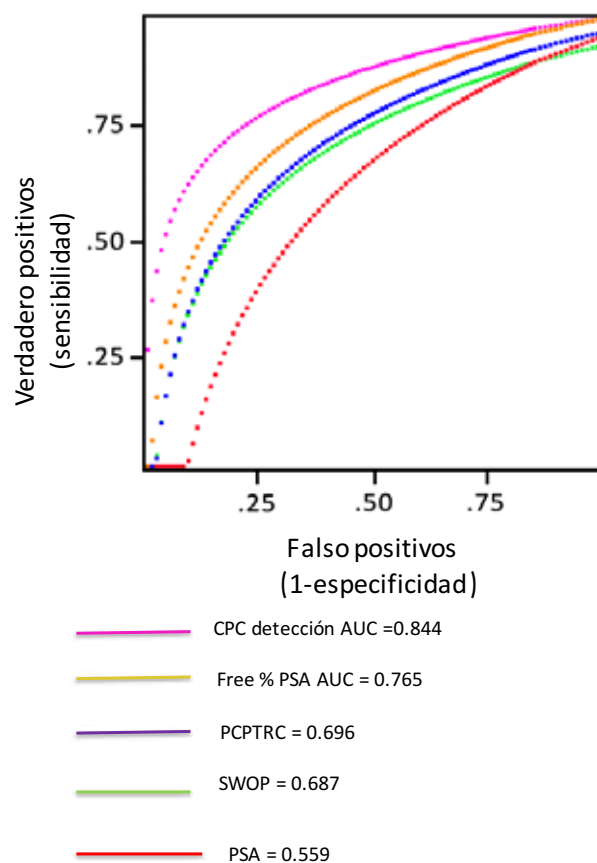


Figura 1. Área bajo la curva: 2 nomograms, CPC detección, porcentaje PSA libre.

Tabla IIa. Sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para el porcentaje libre de PSA a distintos niveles de corte.

AUC=0,765	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN
<10%	37,1	86,1	72,7	57,8
<15%	76,2	72,8	63,3	83,2
<20%	70,2	42,6	43,0	69,9
<25%	96,2	22,9	43,5	90,6

Tabla IIb. Sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para el modelo SWOP a distintos niveles de corte.

AUC=0,687	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN
>5%	62,9	54,7	36,0	78,4
>10%	38,0	74,8	43,5	76,1
>15%	33,4	89,2	55,7	76,8
>20%	26,3	92,8	59,6	75,6
>25%	21,5	94,9	63,3	72,2

Tabla IIc. Sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para el modelo PCPTRC a distintos niveles de corte.

AUC=0,696	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN
>5%	89,5	22,9	32,0	84,3
>10%	56,7	67,8	41,7	79,4
>15%	32,0	87,0	50,0	75,9
>20%	21,5	94,3	60,8	74,8
>25%	13,3	97,4	67,1	73,5

Tabla II d. Sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para el modelo CPCs a distintos niveles de corte.

AUC=0,844	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN
>1	87,2	84,1	77,2	91,4
>3	65,1	95,6	90,2	81,6
>5	45,6	96,1	88,0	74,1
>7	39,2	96,8	88,4	72,0
>8	24,8	98,8	92,8	68,0

De los pacientes positivos en cada test, la capacidad de detectar aquellos con un cáncer clínicamente significativo fue la siguiente; PCPTRC 200/480 (42%); el SWOP 156/305 (51%); porcentaje libre del PSA 148/238 (62%) y la detección de

las CPCs 341/527 (65%). El BCPTRC tuvo un rendimiento inferior al resto ($p<0,012$), el SWOP inferior al del porcentaje libre de PSA y CPC ($p<0,013$) y no hubo una diferencia significativa entre el rendimiento del porcentaje libre de PSA y la detección de CPCs.

b) En pacientes con un test considerado negativo: aproximadamente el 20% de los pacientes con un porcentaje libre de PSA, SWOP o PCPTRC que NO recomendaba biopsia padecían un cáncer de próstata clínicamente significativo. En el test de detección de CPCs este número bajó a un 2%.

Por lo anterior, los resultados sugieren que con un test CPC negativo el riesgo de padecer un cáncer clínicamente significativo es mínimo, a diferencia de los otros modelos estudiados, en los cuales alrededor de un 20% de los pacientes con un test falso negativo tendrán un cáncer clínicamente significativo (Tabla IV).

DISCUSIÓN

El test de tamizaje ideal no detectará todos los pacientes con CaP, sino solo aquellos con una enfermedad clínicamente significativa. Actualmente, el único test ampliamente utilizado es el PSA. En pacientes con un PSA en el rango de 4 a 10 ng/ml se asocia con una biopsia positiva en tan solo el 30% de los casos (17). De los cuales un 23-42% son pacientes con cáncer clínicamente no significativo (18) que no se benefician del diagnóstico de la enfermedad. La detección de pacientes con CaP de bajo riesgo se puede considerar como un efecto adverso de la biopsia prostática, ya que crean ansiedad y estrés innecesario en pacientes que son sometidos a vigilancia activa (19). Además de lo anterior, la realización de una biopsia de próstata tiene efectos adversos frecuentes y al menos un 1-2% de los pacientes requieren hospitalización por sangrado o infección (20).

Por lo anterior, el uso de nuevos biomarcadores o nomogramas que reduzcan el número de biopsias innecesarias es importante.

En nuestro grupo de pacientes el rendimiento del nomograma PCPTRC fue semejante al rendimiento reportado por Ankerst et al., que encontró una frecuencia de falso negativos de un 24% en 25,512 biopsias. Ambos nomogramas, el PCPTRC y el SWOP, no fueron superiores al porcentaje libre del PSA para predecir un CaP de alto riesgo, aunque los nomogramas tienen un rendimiento superior al PSA sérico y el tacto rectal (22, 23). Una ventaja del uso de nomogramas es su habilidad para estimar el riesgo de un evento en un individual basado en las características del paciente o la enfermedad (24).

Entre el 2 y el 4% de los pacientes sometidos a una biopsia transrectal de próstata sufren de alguna complicación (25), incluyendo hospitalizaciones para infecciones o hemorragias.

En nuestro estudio, ni el porcentaje de PSA libre ni los nomogramas lograron discernir de manera adecuada entre pacientes que deben ser sometidos a una biopsia y los que no. El porcentaje libre del PSA, tuvo un alto valor predictivo positivo de 81% pero una gran cantidad de falsos negativos, al no diagnosticar el 58% de los cánceres clínicamente significativos. Ambos nomogramas también fallan en este último aspecto, con un porcentaje de fallo en el diagnóstico de un 60%.

A diferencia de los anteriores, las CPCs tuvieron un mejor rendimiento, ya que tan solo no diagnosticaron el 3% de los pacientes con un cáncer clínicamente significativo pero sí fueron capaces de evitar potencialmente la realización de un 57% de las biopsias. Nuestros resultados sugieren que el uso de CPCs como un test secuencial en pacientes con sospecha

Tabla III. Número posible de biopsias no realizadas y pacientes con cáncer clínicamente significativo para cada modelo predictivo.

Test negativo	Nº Pacientes	Cáncer que necesita tratamiento	Test positivo	Nº pacientes	Cáncer que necesita tratamiento	% cánceres significativos no detectados
%PSA libre > 10%	985 (80%)	205/985 (21%)	% PSA libre ≤ 10%	238 (20%)	148/238 (62%)	205/353 (58%)
SWOP < 10%	918 (75%)	197/918 (22%)	SWOP ≥ 10%	305 (25%)	156/305 (51%)	197/353 (56%)
PCPTRC < 10%	743 (61%)	153/743 (21%)	PCPTRC ≥ 10%	480 (39%)	200/480 (42%)	153/353 (43%)
CPC (-)	696 (57%)	12/684 (2%)	CPC (+)	527 (43%)	341/527 (65%)	12/353 (3%)

Tabla IV. Número posible de biopsias no realizadas y pacientes con cáncer clínicamente significativos perdidos o detectados en cada modelo.

	Biopsias evitadas N=1223	Cáncer significativo no detectado	Cáncer significativo detectado
% free PSA	985 (81%)	205 (58%)	148 (42%)
SWOP	918 (75%)	197 (56%)	156 (44%)
PCPTRC	743 (61%)	217 (62%)	136 (38%)
CPC	696 (57%)	12 (4%)	341 (96%)

de CaP es superior a otros modelos, no solo en su valor predictivo de biopsia prostática positiva sino como también no detecta tumores de bajo grado y bajo volumen. Su rol no es detectar tumores significativos, ya que en esto su rendimiento es similar al de otros modelos, sino en predecir qué pacientes tienen pocas posibilidades de padecer un cáncer clínicamente significativo. En otras palabras, pacientes con CPCs negativas podrían no requerir de una biopsia inmediata y son candidatos a seguimiento. Como es un test simple y no necesita la implementación de tecnología de alto costo puede ser incorporado en el laboratorio de inmunocitoquímica de rutina en un hospital general. Es operador dependiente, por esta razón y para disminuir la variabilidad inter-observador el test fue diseñado como positivo/negativo. Su mejor rendimiento es cuando es utilizado como un test secuencial, en hombres con sospecha de CaP por un PSA elevado o tacto rectal anormal y no como un test de tamizaje inicial (26).

El uso de CPCs es dependiente de la metodología utilizada. Utilizando el sistema EpCAM CellSearch, la frecuencia de pacientes positivos para CPCs es menor al 25% en pacientes con cáncer localizado (27-28), y fue similar a los pacientes controles y a aquellos con cáncer (29), sin embargo al utilizar un anticuerpo anti BER 4 y un sistema de telomerasa, las CPCs se detectaron en el 80% de los pacientes con cáncer de próstata localizado (30), resultados similares al método utilizando anti P504S de nuestro estudio. Una explicación posible es que EpCAM es el fallo de este sistema de incluir células tumorales que tienen expresión de EpCAM reducida o ausente secundariamente a la transición epitelial mesenquimatoso, y por lo tanto falla al discernir entre células benignas y malignas (31, 32). Diferentes puntos de corte han sido utilizados con el sistema CellSearch®, en cáncer metastásico 5 células/7,5ml de sangre (27), en cáncer no metastásico 3 células/7,5ml sangre (31). En cáncer de mama, en la enfermedad no metastásica se utiliza un punto de corte de 1 célula/7,5ml de sangre. Con el método básico de in-

munocitoquímica un punto de corte de 1 célula fue utilizado para minimizar la variabilidad inter-observador, con el concepto que si hay una célula prostática maligna la inferencia es que hay un problema potencial.

Reconocemos que nuestro estudio tiene variadas limitaciones: primero es solo un centro, en donde el inmunocitólogo que lee el test está altamente entrenado y ha sido internamente validado desde el punto de vista pre analítico, analítico y post analítico, tal como se describe en la sección de material y pacientes. Además de lo anterior, este estudio está focalizado en pacientes con sospecha de CaP y puede no reflejar a la población general sometida a un tamizaje prostático. Sin embargo, consideramos que la población estudiada representa la práctica clínica habitual en donde el paciente ha sido referido por un sistema de atención primario para ser considerado para una biopsia prostática. Otra fortaleza del test es que al ser sus resultados positivo o negativo, se ahorra la necesidad de fijar un umbral variable para la consideración clínica del test y lo hace fácil de usar.

CONCLUSIONES

El uso de modelos predictivos para determinar la necesidad de una biopsia prostática está limitado por las distintas poblaciones que tienen distintas incidencias de enfermedad maligna y benigna y la poca claridad en puntos de corte aceptados.

En nuestro estudio, el rendimiento de los nomogramas al detectar CaP de alto riesgo fue inferior al rendimiento del porcentaje libre del PSA. En contraste, el rendimiento de la detección de CPCs fue superior al de los nomogramas, ya que pacientes negativos para CPCs tuvieron un riesgo mínimo de padecer un CaP clínicamente significativo. Esto redundaría en que si el test se usa de manera secuencial posteriormente al tamizaje habitual con PSA y tacto rectal, una importante cantidad de biopsias

prostáticas podrían ser evitadas, disminuyendo así los efectos adversos y utilización de recursos, con una baja cantidad de falsos negativos.

Creemos que se necesitan mayores estudios multicéntricos para validar los resultados.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no informan que no hay conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

Sra. Ana María Palazuelos por su ayuda en la redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. NCCN 2015 prostate cancer guidelines. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#prostate
2. Aizer AA, Paly JJ, Zietman AL, et al. Models of care and NCCN guideline adherence in very low risk prostate cancer. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. In: Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Editors J Natl Compr Canc Netw Vol 11 2013 p 1364-1372.
3. Wilt TJ, Brawe MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer N Eng J Med 2012; 367: 202-2013.
- **4. Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, et al. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low versus high grade prostate cancer. Urol 2014; 83: 1362-1368.
- **5. Kranse R, Roobol M, Schroder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. Prostate 2008; 68:1 674-1680.
6. Moreno JG, Croce CM, Fischer R, et al. Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. Cancer Res 1992; 52: 6110-6112.
7. Zhou M, Chinnaiyan AM, Lleer CG et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. Am J Surg Pathol 2002; 26: 926-31.
8. Beach R, Gown AM, Peralta-Venturina MN et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1588-96.
9. Murray NP, Reyes E, Orellana N et al. A comparative performance analysis of Total PSA, percentage free PSA, PSA velocity, and PSA density versus the detection of primary circulating prostate cells in predicting initial prostate biopsy findings in Chilean men. BioMed Res International 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/676572>
- *10. Murray NP, Reyes E, Fuentealba C et al. Primary circulating prostate cells are not detected in men with low grade small volume prostate cancer. Journal of Oncology 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/612674>
11. Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR (2011), Campbell's Urology. V, Section II, chapter 3. 11th Ed. Elsevier Pub, New York.
12. Rothhammer R, Llop E. Poblaciones chilenas: Cuatro décadas de investigaciones bioantropológicas. 2004 Editorial Universitaria, Santiago, Chile.
13. Salzano FM, Callegari-Jacques SM. South American Indians: A case study in evolution. Clarendon Press 1988; Oxford, UK.
14. Borgen E, Naume B, Nesland JM et al. Standardization of the immunocytochemical detection of cancer cells in BM and blood. I. Establishment of objective criteria for the evaluation of immunostained cells, Cytotherapy 1999; 1: 377-388.
15. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM et al. alpha-methylacyl Coenzyme-A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer, JAMA 2002; 287: 1662-1670.
16. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer, JAMA, 1994; 271, 368-374.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. Cancer J Clin 2006; 56: 106-30.
18. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context, J Natl Cancer Inst, 2009; 101: 374-388.
19. van den Bergh RCN, Essink-Bot M, Roobol MJ et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. Cancer, 2009; 115: 3868-3878.
20. Rietbergen JB, Kruger AE, Krause R, Schroder F. Complications of transrectal ultrasound guided systematic sextant biopsies of prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population based screening population. Urol, 1997; 49: 875-880.
- **21. Ankerst DP, Boeck A, Freedland SJ et al. Evaluating the prostate cancer prevention trial high grade prostate cancer risk calculator in ten international biopsy cohorts: results from the prostate biopsy collaborative group. World J Urol 2014; 32: 185-191.
22. Nam RK, Toi A, Klotz LH et al. Assessing individual risk for prostate cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 3582-3588.
23. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Assessing prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 529-534.
24. Ross PL, Gerigk C, Gonen M et al. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. Semin Urol Oncol 2002; 20: 82-88.
- *25. Thompson IM, Ankerst DP. The benefits of risk assessment tools for prostate cancer. Eur Urol 2012; 61: 662-663.
26. Murray NP, Reyes E, Orellana N et al. Cost-Benefit of incorporating the detection of circulating prostate cells in a screening programme for prostate cancer. Arch Esp Urol 2013; 66: 277-86.
27. Klotz L, Zhang L, Lam A et al. Clinical results of a longterm follow up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 126-131.

28. Eschwège P, Moutereau S, Droupy S, et al. Prognostic value of prostate circulating cells detection in prostate cancer patients: a prospective study. *Br J Cancer*. 2009; 100: 608-10.
29. Meyer CP, Pantel K, Tennstedt P et al. Limited prognostic value of preoperative circulating tumor cells for early biochemical recurrence in patients with localized prostate cancer. *Urol Onc* 2016; dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.12.003
30. Davis JW, Nakanishi H, Kumar VS, et al. Circulating tumor cells in peripheral blood samples from patients with increased serum prostate specific antigen: initial results in early prostate cancer. *J Urol*, 2008; 179: 2187-91.
31. Fizazi K, Morat L, Chauveinc L, et al. High detection rate of circulating tumor cells in blood of patients with prostate cancer using telomerase activity. *Ann Oncol*, 2007; 18: 518-21.
32. Paterlini-Brechot P and Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: Clinical impact and future directions, *Cancer Letters*, 2007; 253: 180–204.