

TRABAJO DE INGRESO

Analisis de curvas ROC (características operativas del receptor) de las celulas prostáticas en sangre como examen de detección de cáncer de próstata

Analysis of roc curves (operational characteristics of the receiver) of the prostatic cells in blood as a prostate cancer detection test

Dr. Eduardo Antonio Reyes Sánchez

Urólogo, Hospital Dipreca, Hospital De Carabineros De Chile, Uromed. 2. Docente Internado De Urologia, Universidad Diego Portales 3. Docente Programa De Especialización En Urología, Usach. Medico Cirujano egresado año 2006 de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Programa de Formación de Especialistas en Urología, Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Chile, Campus Hospital DIPRECA

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata se erige como uno de los tumores sólidos mas frecuentes a nivel mundial, habiendo alcanzado el primer lugar en Europa con una incidencia de 214 casos por cada 1000 hombres, superando así al cáncer de pulmón y colorrectal. En Chile, el cáncer de próstata es el segundo cáncer que produce mas muertes en hombres, siendo superado sólo por el cáncer de estomago, con una tasa ajustada de 17,82 cada 100.000 hombres.

El descubrimiento y utilización de marcadores tumorales en medicina ha afectado de manera positiva la detección temprana, diagnóstico, etapificación y seguimiento de variadas enfermedades malignas, entre ellas el antígeno prostático específico (PSA) en cáncer de próstata.

Material y método: Todos los hombres mayores de 45 años atendidos en el Hospital DIPRECA y el HOSCAR entre enero del 2009 y Junio del 2011, sin una historia previa de cáncer prostático y cumpliendo con los criterios de sospecha para cáncer de próstata y para la realización de una biopsia prostática fueron incluidos en el estudio.

De una muestra de sangre venosa tomada previo a la realización de la biopsia prostática se realiza la detección de células prostáticas en sangre mediante doble inmunomarcación con anticuerpos monoclonales anti APE y CD45.

El estudio fue realizado de manera ciega para los procesadores de ambas muestras (CPCs y Biopsia prostática), prospectivo, con consentimiento informado y aprobación por parte del comité de ética local.

Resultados: En el total de los pacientes incluidos en el estudio, al utilizar un nivel de corte de PSA para detección de cáncer de próstata mayor a 4ng/ml, el PSA muestra una sensibilidad de un 91% (IC 95%; 0,84-0,98) y una especificidad de un 25% (IC 95%; 0,17-0,3), con un cuociente de probabilidad positivo de 1,22 (IC 95%; 1,06-1,33) y un cuociente de probabilidad negativo de 0,34 (IC 95%; 0,17-0,87). Valor predictivo positivo de 0,32 (IC 95%; 0,25-0,39) y un valor predictivo negativo de 87% (IC 95%; 0,77-0,97). El área bajo la curva ROC para el PSA como mecanismo de detección de cáncer de próstata fue de 0,788.

Al analizar las CPCs como test diagnóstico para cáncer de próstata en este mismo grupo de pacientes, las CPCs muestran una sensibilidad del 86% (IC 95%; 0,8-0,96), y una especificidad del 91% (IC 95%; 0,87-0,95), con un cuociente de probabilidad positivo de 9,84 (IC 95%; 6,02-16,09) y un cuociente de probabilidad negativo de 0,13 (IC 95%; 0,07-0,26). Muestran un valor predictivo positivo de 79% (CI 95%; 0,7-0,89) y un valor predictivo negativo de 95% (CI 95%; 0,92-0,98). El área bajo la curva ROC para las CPCs fue de 0,95.

Conclusión: Los resultados promisorios encontrados muestran que las CPCs son un test con buen rendimiento para discernir entre la presencia o ausencia de cáncer en pacientes con indicación de biopsia prostática por sospecha de malignidad. Se necesita de estudios a mayor escala y multicéntricos para confirmar sus resultados.

Palabras clave: Cáncer de Prostata, Diagnóstico, screening

ABSTRACT

Introduction. Prostate cancer has become one of the most frequently solid tumors worldwide, reaching the first place in Europe with an occurrence of 214 cases for every 1000 men, surpassing lung and colon cancer. In Chile, prostate cancer is the cancer with the second highest level of deaths in men, only being surpassed by stomach cancer, with an adjusted rate of 17.82 in every 100,000 men

The discovery and use of tumoral markers in medicine has positively affected the early detection, diagnosis, staging and follow-up of varied malignant illnesses, among those, the prostatic specific antigen (PSA) in prostate cancer.

Material and method: All men over 45 who were seen in DIPRECA and HOSCAR Hospitals between January 2009 and June 2011, without a previous history of prostate cancer, and who meet the suspicion criteria for prostate cancer and to make a prostatic biopsy, were included in the study.

From a venous blood sample taken before the prostatic biopsy, the detection of prostatic cells in blood was done using double immunomarking with monoclonal anti-APR antibodies and CD45.

The study was done blindly for the processes of both samples (CPCs and Prostatic biopsy), prospectively, with the informed consent and approval of the local ethics committee.

Results: From the total number of patients included in the study, upon using a cutoff level of the PSA to detect prostate cancer above 4ng/ml, the PSA shows a sensitivity of 91% (IC 95%; 0.84-0.98) and a specificity of 25% (IC 95%; 0.17-0.3), with a positive probability quotient of 1.22 (IC 95%; 1.06-1.33) and a negative probability quotient of 0.34 (IC 95%; 0.17-0.87). Positive predictive value of 0.32 (IC 95%; 0.25-0.39) and a negative predictive value of 87% (IC 95%; 0.77-0.97). The area under the ROC curve for the PSA as a prostate cancer detection mechanism was 0.788.

Upon analyzing the CPCs as a diagnostic test for prostate cancer in this same group of patients, the CPCs show a sensitivity of 86% (IC 95%; 0.8-0.96) and a specificity of 91% (IC 95%; 0.87-0.95), with a positive probability quotient of 9.84 (IC 95%; 6.02-16.09) and a negative probability quotient of 95% (IC 95%; 0.92-0.98). The area under the ROC curve for the CPCs was 0.95.

Conclusion: The promising results found show that CPCs are a test with a good performance to discern between the presence, or absence, of cancer in patients with indication of prostatic biopsy for the suspicion of malignancy. Studies on a greater scale and multicentric studies are needed to confirm these results.

Keywords: prostate cancer, diagnosis, tamizaje

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata se erige como uno de los tumores sólidos más frecuentes a nivel mundial, habiendo alcanzado el primer lugar en Europa con una incidencia de 214 casos por cada 1000 hombres, superando así al cáncer de pulmón y colorrectal(1,2). En este mismo continente, se diagnostican 2,6 millones de nuevos casos cada año, constituyendo aproximadamente el 11% de todas las nuevas neoplasias en varones y siendo responsable del 9% de las muertes por cáncer en este género en la Unión Europea. (1- 3)

En Chile, la realidad no es dispar a lo observado en el resto del mundo, ubicándose el cáncer de próstata como la segunda causa de muerte por cáncer en varones, siendo sólo superado por el cáncer de estómago, pero a diferencia de lo que ocurre con este último, el cáncer de próstata ha tenido una tendencia al ascenso en las últimas dos décadas, llegando a una tasa ajustada de 17,82 varones por 100,000 habitantes el año 2010, lo que se traduce en 1,924 muertes por cáncer de próstata en ese mismo año, ubicándose también como la primera causa de muerte por cáncer en mayores de 80 años en este período.(4-17)

El descubrimiento y utilización de marcadores tumorales en medicina ha afectado de manera positiva la detección temprana, diagnóstico, etapificación y seguimiento de variadas enfermedades malignas, entre ellas el antígeno prostático específico (PSA) en cáncer de próstata.(18-77)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, en el cual todos los hombres mayores de 45 años atendidos en el HOSCAR y Hospital DIPRECA entre enero del 2009 y Junio del 2011, sin una historia previa de cáncer prostático y cumpliendo con los criterios de sospecha para cáncer de próstata y para la realización de una biopsia prostática fueron incluidos. Dichos criterios fueron: un APE sérico >4,0 ng/ml, un examen rectal anormal y/o una velocidad de APE sérico >0,7 ng/ml/año.(18)

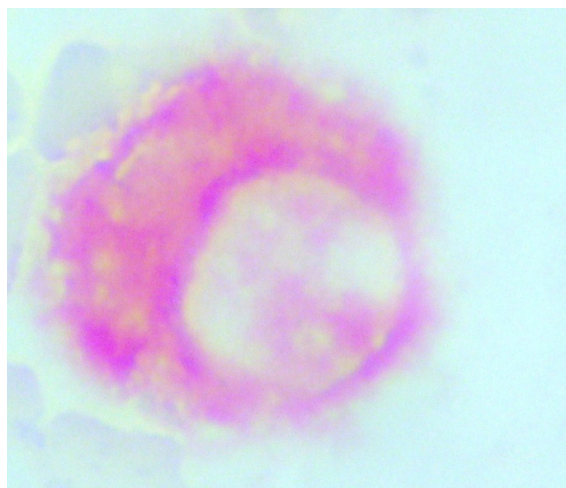


Figura 1. Células prostáticas en sangre (CPC)

Dos horas previo a la realización de la biopsia prostática trans rectal ecodirigida y previa firma de un consentimiento informado por parte del paciente, se recolectaron 4ml de sangre venosa desde la vena cubital utilizando un agujero 21G y un tubo con EDTA como anticoagulante (Beckinson-Vacutaninerà). Posterior a esto a cada pacientes se le asignó un código, con lo cual los datos del paciente (nombre, nivel de PSA, tacto rectal, edad, enfermedades concomitantes, etc.) fueron ciegos para quien procesaba la muestra.

La muestra de sangre fue enviada al Instituto de Bio-Oncología para la detección de células prostáticas en sangre (CPCs) y la biopsia prostática continuaba su conducto regular hacia el servicio de anatomía patológica del Hospital DIPRECA. El procesamiento de cada muestra de sangre venosa se realizó por sólo un observador, el cual se mantenía ciego a los resultados de la biopsia prostática trans rectal eco dirigida.

EL PROCESAMIENTO SE DESCRIBE A CONTINUACIÓN:

Separación de las células mononucleares: Dos ml de sangre venosa fueron extendidos en 2 ml de Histopaque® 1077 (Sigma-Aldrich) a temperatura ambiental y centrifugado a 400 G durante exactamente 30 minutos. Después de la centrifugación, la capa superior hasta 5 mm de la zona opaca fue aspirada y desechada. La zona opaca fue transferida a un tubo limpio, 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 (PBS), fue añadida y mezclada por aspiración suave. Posterior a esto la muestra fue centrifugado a 250 G durante 10 minutos. El pellet que contiene las células fue lavado con PBS dos veces más y finalmente resuspendido en 100 µl de plasma autólogo. Un recuento de las células mononucleares fue realizado utilizando una cámara de Neubauer y 25 µL de la suspensión fueron utilizados para preparar cada frotis (portaobjetos sialinizado (DAKO-EEUU)(76,77)

Inmunocitoquímica: Anticuerpos monoclonales contra APE clon 28A4 (Novocastro Laboratory, Reino Unido), en una concentración de 2,5 µg/ml fueron utilizados para detectar células prostáticas. La reacción se desarrolló con un sistema de detección basado en fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina (Histostain LAB-SA, Zymed, EE.UU), con rojo rápido como cromogen (según las instrucciones del fabricante). La identificación de células positivas se realizó según los criterios del ISHAGE de 1994 y 1999 (78,79). Para permitir la

identificación rápida de células positivas no existió una contraindicación con hematoxilina de Mayer. Las muestras positivas para APE tuvieron una segunda etapa de procesamiento para la detección de CD45 (antígeno panleucocito), clon 2B11 + PD7/26 (DAKO, EEUU). No hubo una etapa de recuperación de antígeno, porque la recuperación antigénica después de la fijación con etanol es inútil y ocurre destrucción en el extendido. La reacción se desarrolló con un sistema de detección basado en peroxidasa (DAKO, EE.UU) con DAB como cromogen. La definición de una CPCs fue basada en los siguientes criterios: la presencia de un núcleo, expresión de APE, positivo para P504S y la morfología de una célula, siendo la inmuno-histoquímica realizada de forma manual. (76,77)(Figura 1)

El protocolo de investigación y el consentimiento informado fue aprobado por los Comités de Ética de los tres Centros y a todos los pacientes se les entregó un consentimiento informado por escrito.

El estudio estuvo dirigido con la completa conformidad de los principios de la Declaración de Helsinki así como las modificaciones de Tokio, Venecia y Hong Kong.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero del año 2009 hasta Junio del año 2011, doscientos cincuenta y cuatro hombres consecutivos cumplieron con los criterios de inclusión, de estos pacientes, 5 fueron excluidos por tener una edad de más de 85 años y tener comorbilidades que contraindicaron la realización de una biopsia trans-rectal. Por lo cual, el total de pacientes definitivos de este estudio es 249.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad promedio de $66,7 \pm 8,5$ años. El PSA promedio del total de pacientes fue de 9,85 ng/ml, con un máximo de 748 ng/ml y un mínimo de 0,4 ng/ml. Del total de pacientes, un 78,3 % tenían un PSA mayor o igual a 4ng/ml al momento de realizarse la biopsia. Del total de biopsias trans-rectales ecodirigidas realizadas, el 29,3% (73 pacientes) de los pacientes eran portadores de un cáncer de próstata.

En los pacientes portadores de cáncer de próstata, el puntaje de Gleason promedio fue 5, con un estadio de 6 o menos en 48 pacientes (65%), un estadio 7 o mas en el 34% de los pacientes (25 pacientes),

De la totalidad de pacientes, 81 pacientes fueron positivos para CPCs (32%) y el resto (168 pacientes) fueron negativos para CPCs.

	PSA > 4 ng/ml		CPCs	
	Valor	IC	Valor	IC
Sensibilidad	0,91	0,84-0,98	0,86	0,8-0,96
Especificidad	0,25	0,17-0,3	0,91	0,87-0,95
CP +	1,22	1,06-1,33	9,84	6,02-16,09
CP -	0,34	0,17-0,87	0,13	0,07-0,26
VP +	0,32	0,25-0,39	0,79	0,7-0,89
VP -	0,87	0,77-0,97	0,95	0,92-0,98
AUC	0,78	-----	0,95	----

Tabla 1. Comparación entre el PSA y las CPCs como test diagnóstico de cáncer de próstata.

Al comparar los pacientes CPCs positivos con los pacientes negativos para CPCs, no existió diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes de ambos grupos ($p=0,1694$), aunque sí existió diferencia entre los valores de PSA de ambos grupos, siendo significativamente mayor en los pacientes CPCs positivos ($p=0,01$). Al comparar entre ambos grupos la cantidad de pacientes que tenían niveles de PSA mayores a 4ng/ml , no se encontraron diferencias significativas ($p=0,356$).

El 86,3% (63 pacientes) de los cánceres detectados fueron positivos para CPCs, al analizar los resultados de las biopsias entre ambos grupos, el grupo de pacientes con CPCs positivas tuvieron significativamente mayor cantidad de pacientes con cáncer de próstata ($p=0,001$) así como significativamente tuvieron menor cantidad de pacientes con diagnóstico histológico de hiperplasia prostática benigna en comparación con el grupo de pacientes CPCs negativos.

En el total de los pacientes incluidos en el estudio, al utilizar un nivel de corte de PSA para detección de cáncer de próstata mayor a 4ng/ml , el PSA muestra una sensibilidad de un 91% (IC 95%; 0,84-0,98) y una especificidad de un 25% (IC 95%; 0,17-0,3), con un cociente de probabilidad positivo de 1,22 (IC 95%; 1,06-1,33) y un cociente de probabilidad negativo de 0,34 (IC 95%; 0,17-0,87). Así también, el PSA muestra un valor predictivo positivo de 0,32 (IC 95%; 0,25-0,39) y un valor predictivo negativo de 87% (IC 95%; 0,77-0,97) para la detección de cáncer. El área bajo la curva ROC para el PSA como mecanismo de detección de cáncer de próstata fue de 0,788. (Tabla 1)

Al analizar las CPCs como test diagnóstico para cáncer de próstata en este mismo grupo de pacientes, nos encontramos que las CPCs demostraron una sensibilidad del 86% (IC 95%; 0,8-0,96), y una especificidad del 91% (IC 95%; 0,87-0,95), con un cociente de probabilidad positivo de 9,84 (IC 95%; 6,02-16,09) y un cociente de probabilidad negativo de 0,13 (IC 95%; 0,07-0,26). Así también las CPCs mostraron un valor predictivo positivo de 79% (CI 95%; 0,7-0,89) y un valor predictivo negativo de 95% (CI 95%; 0,92-0,98), para la detección de cáncer. Al analizar la curva ROC para las CPCs, el área bajo la curva fue de 0,95. (Tabla 1)

PACIENTES CON UN EXAMEN PARA CPCs FALSO-POSITIVO PARA CÁNCER PROSTÁTICO:

Quince pacientes tuvieron CPCs positivas en sangre y una biopsia negativa para cáncer de próstata, estos pacientes presentaron una edad promedio de 63,3 años (7,4 DE) y un PSA promedio de $4,97\text{ ng/ml}$ (2,34 DE). Al analizar los resultados de las biopsias de estos pacientes, 13 tuvieron un diagnóstico de hiperplasia prostática benigna y 2 pacientes tuvieron diagnóstico de prostatitis crónica.

De este grupo de pacientes, a 5 se les realizó una biopsia posterior, en los cuales 4 tuvieron un resultado positivo para cáncer.

PACIENTES CON UN EXAMEN PARA CPCs FALSO-NEGATIVO PARA CÁNCER PROSTÁTICO:

Nueve pacientes tuvieron una biopsia prostática positiva para cáncer en la ausencia de CPCs, todos fueron de bajo puntaje de Gleason (3 o 4), excepto un paciente con un cáncer de próstata puntaje de Gleason 5 a quien se le realizó una prostatectomía radical. El informe patológico de la pieza quirúrgica mostró un cáncer de próstata puntaje de Gleason 5 (2+3), sin infiltración peri neural, linfática o vascular con 5% infiltración de un lóbulo prostático y sin invasión de la cápsula (T1c N0 M0).

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue dar un primer paso en la validación de la detección de células prostáticas en sangre como examen de apoyo para la detección de cáncer de próstata siendo utilizado como un examen secuencial en el tamizaje del cáncer de próstata en conjunto con el PSA y el tacto rectal. Para lograr lo anterior, se utilizó como muestra todos los pacientes que fueron sometidos a una biopsia prostática trans-rectal indicada por un urólogo por la sospecha de cáncer de próstata durante el año 2009 y 2011. Los pacientes estudiados fueron sometidos a una biopsia prostática trans-rectal siguiendo el patrón extendido de 12 muestras, siendo el 70,6% de las biopsias negativas, valor

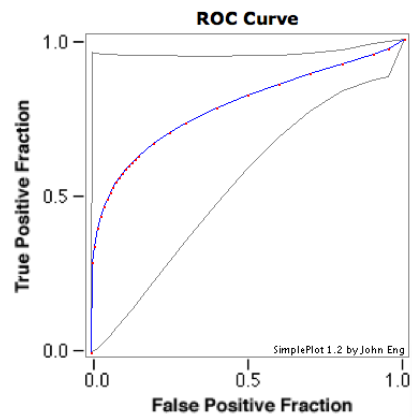


Figura 2. Curva ROC para PSA

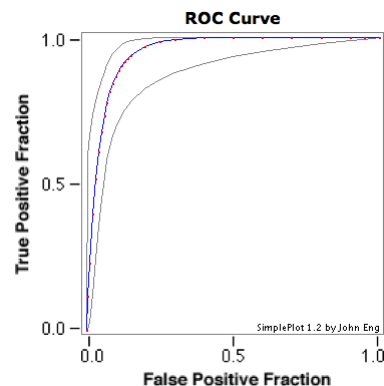


Figura 3. Curva ROC para CPCs

que es semejante a dos estudios internacionales publicados recientemente (80,81).

La sensibilidad, especificidad y valores predictivos obtenidos en nuestra población de muestra para el PSA con un punto de corte de 4.0ng/ml, son también comparables a los publicados previamente.(40, 82).

Los dos datos anteriores apoyan la validez de la muestra para la realización del estudio.

En comparación con el PSA con un punto de corte de 4.0 ng/ml, en esta muestra, el rendimiento de las CPCs como examen diagnóstico de cáncer de próstata fue mayor en lo que respecta a la especificidad (0,91 v/s 0,23), valor predictivo positivo (0,79 v/s 0,32), valor predictivo negativo (0,95 v/s 0,87), siendo solo superado por el PSA en la sensibilidad a la detección de cáncer de próstata (0,88 v/s 0,91).

Otro dato a recalcar, es que el 95% de los pacientes negativos para CPCs tuvieron una biopsia con una patología benigna, al utilizar este alto valor predictivo negativo y combinarlo con el bajo valor predictivo positivo de el PSA (0,32), esto se podría extrapolar en que pacientes con un PSA elevado, pero con examen de CPCs negativo tienen bajo riesgo de tener un cáncer de próstata a la biopsia prostática trans-rectal, por lo que esta última podría considerarse no necesaria, por lo cual si extrapolamos los números de nuestra serie, se lograría reducir el número total de biopsias en un 69% con tan sólo un 4% de los pacientes catalogados falsamente como negativos para cáncer, con la consiguiente baja en los riesgos para los pacientes y los costos en salud que esto conlleva.

La evaluación de una prueba diagnóstica se realiza habitualmente en función de la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, sin embargo, las variables anteriores se pueden ver afectadas en función del criterio elegido como punto de corte entre la población sana y la enferma. Para lograr evaluar una prueba diagnóstica de forma mas global se utilizan las curvas ROC.

Las curvas ROC nacieron en la década de 1950 como una herramienta fundamental para el estudio de las señales de radar y la discriminación de las señales verdaderas del ruido de fondo, siendo posteriormente aplicadas de manera amplia en medicina, sobre todo en exámenes radiológicos y de laboratorio.

Derivado de las curvas ROC, y como indicador fundamental de la precisión global de una prueba diagnóstica, se utiliza el área bajo la curva ROC (AUC), herramienta que permite expresar la utilidad de una prueba diagnóstica en un número simple y permite que la comparación entre dos pruebas diagnósticas sea fácil e intuitiva. El AUC varía de 0,5 a 1, siendo la prueba con mas alto valor, la que discrimina de forma mas precisa los individuos sanos de los enfermos.

En nuestra muestra, el área bajo la curva del PSA fue de 0,78 en comparación con el área bajo la curva de las CPCs que fue 0,95, siendo esta última superior y mas importante aún cercana a 1, puntaje que sólo obtendría un test perfecto, lo que demuestra la buena capacidad diagnóstica de las CPCs para discernir entre la presencia o ausencia de cáncer de próstata en pacientes con una biopsia prostática trans

rectal indicada por un urólogo por sospecha de cáncer de próstata (Fig. 2 y 3)

En otra arista del estudio, se analizaron los detalles de los pacientes mal catalogados por el test de CPCs, encontrándose 9 falsos negativos, de los cuales 8 tuvieron un puntaje de Gleason de 4 o menos, y 7 de estos tuvieron menos del 5% de las muestras comprometidas en la biopsia y el paciente restante, sólo un 8% de compromiso. Existió un paciente con un Gleason de 5, con el 5% de los fragmentos comprometidos. Todos los pacientes anteriores son susceptibles de observación, ya que lo mas posible es que no sean canceres de próstata clínicamente significativo y no afecten ni la sobrevida total ni la sobrevida libre de enfermedad del individuo.

Pese a las limitaciones del diseño y ejecución del estudio expuesto (muestra no representativa de la población general, nula variación étnica ni cultural, análisis de muestras centralizados y sin corroboración de biopsias, etc.), los resultados promisorios encontrados muestran que las CPCs son un test con buen rendimiento para discernir entre la presencia o ausencia de cáncer en pacientes con indicación de biopsia prostática por sospecha de malignidad y que se necesita de estudios a mayor escala y multicéntricos para confirmar sus resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, Department of Measurement and Health Information. Table 1. Estimated total deaths, by cause and WHO Member State, 2002. December 2004. Visitado el 28/11/10. <http://www.who.int/research/en/>
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10–30.
3. Heidenreich A., Aus G, et al. *Actas Urologicas Españolas*, 2009; ; 33(2): 113-126
4. Arenas J. Epidemiología del cáncer prostático en Chile. Estudio a nivel regional de la mortalidad, en el período 1998-2002. *Revista Chilena de Urología*, 2006;71:49 a 52
5. Estadísticas INE. Anuario de Estadísticas Vitales. 2007.
6. Estadísticas INE. Anuario de Estadísticas Vitales. 2010.
7. Cancer Trends Progress Report, based on methods described in *Medical Care* 2002 Aug;40(8 Suppl):IV-104–17.
8. DEIS. Ministerio de Salud de Chile. Mortalidad de hombres por tumores, según principales localizaciones. Chile, 2007.
9. DEIS. Ministerio de Salud de Chile. Mortalidad por tumor maligno de la próstata, Chile 1990 - 2007.
10. INE. Tendencias demográficas. Chile. Censo 2002.
11. Trucco C, Diaz C, Walton A, Salazar C, Velasco A, Martinez L, Martinez P, Martinez C, Troncoso P. Cáncer de próstata en menores de 50 años. *Revista Chilena de Urología*. 2005: 70; 123-126
12. MERRIL RM. Effect of young age on prostate cancer survival: a population-based assessment, *Cancer Causes Control* 2002
13. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. *Cancer Statistics* 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:5-26.
14. Pow-Sang M, Destefano V, Astigueta JC, Castillo O, Gaona JL, Sanaella F, Sotelo R. Cáncer de próstata en Latinoamérica. *actas urol esp*. 2009;33(10):1057-1061

15. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer Statistics 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
16. Fernandez M, Zarraonandia A, Krebs A, Diaz C, Domenech A, Figueroa A, Zambrano N, Coz L. Programa continuo de detección precoz de cáncer de próstata: análisis crítico a dos años de su implementación. *Revista Chilena de Urología.* 2009;74(1);20-25
17. División de Prevención y Control del Cáncer (DCPC) Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud (NCCDPHP). Comparación de casos de cáncer de próstata por raza y grupo étnico. Visitado el 28/11/10. <http://www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/statistics/race.htm>
18. Campbell I., Meredith F., Wein, A., Kavoussi L. Campbell's urology. V. Sanders. 2007.
19. Ocampo L., Ocampo L., Martínez A., García A., Gallardo M. Marcadores Tumorales, revisión de la situación actual. *Boletín Oncológico* 2006;24. www.boloncol.com
20. Wang M., Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol.* 1979 Sep; 17(2):159-163
21. Hara M, Koyanagi Y, Onoue T, Fukuyama T. Some physicochemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 1971 Jul;25(4):322-4
22. Sensabaugh G. Isolation and characterization of a semen specific protein from human seminal plasma: potencial new marker for semen identification. *J Forensic Sci.* 1978 Jan;23(1):106-15
23. Diamandis E., Youself G., Clements J., Ashworth L., Yoshida S., Torbjorn E., Nelson P., Shiosaka S., Little S., Lilja H., Stenman U., Rittenhouse H., Wain H. New Nomenclature for the Human Tissue Kallikrein Gene Family. *Clinical Chemistry.* 2000;46:1855-1858.
24. Veltri R., Rodriguez R. Molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell-Walsh Urología*, 9a ed, Saunders, 2007, pp 2677-2725
25. Klaus J, Brigitte B, Micheal L, Birgit R, Glen K, Steffen H, Dietmar S, Stefan A, Pranav S. Molecular forms of prostate-specific antigen in malignant and benign prostatic tissue: Biochemical and diagnostic
26. Uribe A. ¿Qué es el antígeno prostático específico? (La biología del PSA). *Urol Colomb*, 16(3), 37-46
27. Magklara A, Scorilas A, Catalona WJ, Diamandis EP. The combination of human glandular kallikrein and free prostate-specific antigen (PSA) enhances discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in patients with moderately increased total PSA. *Clin Chem* 1999;45(11):1960-1966
28. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P, Wu P. The clinical importance of free prostate-specific antigen (PSA). *Curr Opin Urol* 1998;8(5):393 - 399.
29. Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LF, Lein M, Sinha P, Loening SA, Jung K. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem* 2002;48(8):1279 - 1287.
30. Zhu L, Koistinen H, Wu P, Narvanen A, Schallmeiner E, Fredriksson S, Landegren U, Stenman UH. A sensitive proximity ligation assay for active PSA. *Biol Chem* 2006;387(6):769 - 772.
31. Gregorakis AK, Stefanakis S, Malovrouvas D, Petraki K, Gourgiotis D, Scorilas A. Total and free PSA kinetics in patients without prostate cancer undergoing radical cystoprostatectomy. *Prostate.* 2008 May 15;68(7):759-65.
32. Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145(5):907 - 923.
33. Lee F, Littrup PJ. The role of digital rectal examination, transrectal ultrasound, and prostate specific antigen for the detection of confined and clinically relevant prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry.* 1992;16(H):69-73
34. Troncoso P. Cáncer de próstata: detección precoz, clínica y decisiones de tratamiento. *Boletín de la escuela de medicina de la Pontificia universidad católica de Chile.* 1998;28(2)
35. Matveev V. Screening of prostate cancer. Is it Needed?. Russian experience. *Arch Ital Urol Androl.* 2006 Dec;78(4):149-151
36. Punglia R, D'Amico A, Catalona W, Roehl K, Kuntz K. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *The New England Journal of Medicine.* 2003 Jul 24;349(4):335-342
37. Auvinen A, Maattanen L, Finne P, Stenman U, Aro J, Juusela H. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer.* 2004 Oct 10; 111(6):940-943
38. Labrie F, DuPont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol.* 1992 Mar; 147:846-851
39. Mystril K, Cable G. Meta-análisis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening test for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice.* 2003 Mar-Apr;16(2):95-101
40. Song J, Kim C, Chung H, Kane R. Prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic Korean men. *Yonsei Med J.* 2005 Jun 30;46(3):414-424
41. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* 1992;267:2215-2222
42. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* 2004;351:125-135.
43. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):976-7; discussion 978-9
44. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol.* 2006;49:460-465. discussion 465.

45. Loeb S, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ, Carter BH. The Optimal Application of Prostate-Specific Antigen (PSA) Velocity to Predict High-Risk Disease. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):978-979
46. Wolff JM, Brehmer B, Borchers H, Rohde D, Jakse G. Are age-specific reference ranges for prostate specific antigen population specific? *Anticancer Res*. 2000 Nov-Dec;20(6D):4981-3.
47. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA*. 1998;279:1542-7.
48. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, et al. Using proportions of free to total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology*. 1996;47:518-24.
49. Luderer AA, Chen Y-T, Soriano TF, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves the diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*. 1995;46:187-94.
50. Tornblom M, Norming U, Adolfsson J, et al. Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/mL. *Urology*. 1999;53:945-50.
51. Gann PH, Jing MA, Catalona WJ, et al. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol*. 2002;167:2427-34.
52. Allard C, Yip P, Blasutig I, Hersey K, Fleshner N. Does the reflexive measurement of free PSA have a role in a tertiary cancer centre? *Can Urol Assoc J*. 2010 Oct;4(5):317-20.
53. Ramos C. Antígeno prostático específico y detección precoz del Cáncer de Próstata. *Revista médica Clínica Las Condes*. Abril 2002;13(2).
54. <http://www.cancer.org/Cancer/ProstateCancer/MoreInformation/ProstateCancerEarlyDetection/prostate-cancer-early-detection-acr-recommendations>. American Cancer Society. Visitado el 19/2/11
55. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-9
56. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1081-8. Epub 2008 Jun 26.
57. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: A molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
58. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69: 532-5.
59. Lin D. Beyond PSA: Utility of novel tumor markers in the setting of elevated PSA. *Urologic Oncology* 27(2009):315-321
60. Getzenberg RH, Pienta KJ, Huang EY, et al. Identification of nuclear matrix proteins in the cancer and normal rat prostate. *Cancer Res* 1991;51:6514-20.
61. Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, et al. EPCA-2: A highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology* 2007;69:714-20.
62. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003;349:2042-54.
63. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007;128: 683-92.
64. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11733-37.
65. Nakayama M, Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, et al. GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:540-52.
66. Esteller M, Sparks A, Toyota M, et al. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res* 2000;60:4366-71.
67. Enokida H, Shiina H, Urakami S, et al. Multigene methylation analysis for detection and staging of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6582-8.
68. Kuzmin I, Gillespie JW, Protopopov A, et al. The RASSF1A tumor suppressor gene is inactivated in prostate tumors and suppresses growth of prostate carcinoma cells. *Cancer Res* 2002;62:3498-502.
69. Liu L, Yoon JH, Dammann R, et al. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene* 2002;21:6835-40.
70. Bastian PJ, Ellinger J, Heukamp LC, et al. Prognostic value of CpG island hypermethylation at PTGS2, RAR β , EDNRB, and other gene loci in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51: 665-74, Discussion 674.
71. Woodson K, O'Reilly KJ, Ward DE, et al. CD44 and PTGS2 methylation are independent prognostic markers for biochemical recurrence among prostate cancer patients with clinically localized disease. *Epigenetics* 2006;1:183-6.
72. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366-81.
73. Hoque MO, Topaloglu O, Begum S, et al. Quantitative methylation-specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects. *J Clin Oncol* 2005;23:6569-75.
74. Roupret M, Hupertan V, Yates DR, et al. Molecular detection of localized prostate cancer using quantitative methylation-specific PCR on urinary cells obtained following prostate massage. *Clin Cancer Res* 2007;13:1720-5.
75. Vener T, Derecho C, Baden J, et al. Development of a multiplexed urine assay for prostate cancer diagnosis. *Clin Chem* 2008;54: 874-82.
76. Murray NP. El uso de doble-inmunomarcación para detectar células prostáticas en la circulación sanguínea (CPCs) en pacientes con cáncer prostático y las correlaciones con los parámetros clínicos. *Rev Chil Urol* 2006; 71: 135-40.
77. Murray NP, Badínez L. Las células prostáticas en la circulación sanguínea en pacientes con cáncer prostático expresan la proteína P504S: un estudio utilizando inmunocitoquímica.

Rev Chil Urol 2008; 73: 54-7.

78. Borgen G. Standardization of the immunocytochemical detection of cancer cells in BM and blood I: Establishment of objective criteria for the evaluation of immunostained cells ISHAGE. *Cytotherapy* 1999; 5: 377-88.W

79. Wang Z, Eisenberger M, Carducci M. Identification and characterization of circulating prostate carcinoma cells. *Cancer (Phila)* 2000; 88: 2787-95.

80. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European Study. *NEJM* 2009; 360: 1320-8.

81. Andiole GL, Grubb RL III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *NEJM* 2009; 360: 1310-19

82. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of PSA and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am*

Board Fam Pract 2003; 16: 95-101

83. Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schroder F. Complications of transrectal ultrasound guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population based screening program. *Urology* 1997; 49: 875-80.

84. Gallina A, Suardi N, Montorsi F, Capitanio U, Jeldres C, Saad F, Graefen M, Shariat SF, Widmer H, Arjane P, Péroquin F, Perrotte P, Karakiewicz PI. Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men. *Int J Cancer*. 2008 Aug 1;123(3):647-52
prospectivo que compara la litotricia extracorpórea Fernando Marchant*, Óscar Storme, Francisco Osorio, Javiera Benavides, Cristian Palma, Enrique Ossandón Servicio de Urología, Unidad de Litiasis, Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre, Santiago, Chile.

Comentario Trabajo de Ingreso Dr. Eduardo Antonio Reyes Sánchez

Santiago 25 de Marzo del 2012

Señor Presidente de la Sociedad Chilena de Urología

Doctor Norman Zambrano

Miembros del Directorio de la Sociedad Chilena de Urología

Socios de la Sociedad

El Doctor Eduardo Reyes Sánchez tiene 32 años, es casado con la Doctora María de los Ángeles Contreras Rebollo. Estudio medicina en la Universidad de Chile y realizó una Beca primaria de Urología en la Universidad de Santiago, donde se tituló el año 2011. Actualmente se desempeña como Urólogo en los Hospitales DIPRECA, HOSCAR y es Profesor de Urología en la Universidad Diego Portales.

El Doctor Reyes nos presenta su trabajo de Ingreso para postular a Socio Titular de la Sociedad Chilena de Urología, ANALISIS DE CURVAS ROC (CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DEL RECEPTOR) DE LAS CELULAS PROSTÁTICAS EN SANGRE COMO EXAMEN DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA.

Al respecto creo importante destacar que cada día se incorporan nuevas técnicas y métodos diagnósticos que escapan a la práctica clínica habitual y que van incrementando un diagnóstico adecuado y más preciso de las distintas patologías. Es así como la biología molecular hoy día es parte importante del diagnóstico patológico y oncológico.

En este estudio el Dr. Reyes nos presenta un protocolo de trabajo que correlaciona la presencia de células prostáticas periféricas con la posibilidad de cáncer de próstata, esto sustentado en la hipótesis de menor adhesividad de células tumorales.

El método de estudio presenta coherencia con los objetivos planteados y es consistente con la literatura internacional en cuanto a la metodología utilizada, el único parámetro que puede cuestionar los resultados es la realización manual de la Inmunohistoquímica, lo que ha sido sorteado mediante la estandarización de la técnica y la disminución de la variabilidad mediante un sólo observador.

En cuanto a los resultados estos confirman la hipótesis de trabajo y son consistentes en el tiempo. Lo más destacable son los resultados obtenidos en el seguimiento de la serie, donde los pacientes con biopsias negativas en un porcentaje más que significativo terminaron desarrollando o expresando el cáncer prostático no detectado en forma inicial, con lo que el número falsos positivos disminuye en el tiempo.

Creo que los resultados son reproducibles, concordantes, la serie de pacientes tiene seguimiento en el tiempo, hay poca pérdida de pacientes, la metodología es la adecuada y la discusión es amplia, contundente y de acuerdo a lo esperado para un trabajo científico.

En resumen el trabajo es la conclusión de una línea de estudio que se ha mantenido en el tiempo, reúne todos los criterios de un buen trabajo científico, que puede dar muchas luces en el diagnóstico de cáncer de próstata y será un buen aporte futuro.

Con todos estos antecedentes creo que el Doctor Eduardo Reyes Sánchez cumple los criterios para ser aceptado como Socio Titular de la Sociedad Chilena de Urología y será un aporte para la urología nacional y un ejemplo a seguir por las futuras generaciones.

Señor Presidente, me parece que sólo cabe felicitar al Doctor Reyes por su trabajo y recibirlo como Socio Titular al alero de nuestra Sociedad

Dr. Alfredo Velasco P.