

Células prostáticas circulantes para la detección de cáncer

Circulating prostate cells for cancer detection

Nigel Peter Murray

Médico, Jefe de Hematología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile

Pablo Tapia, Médico, Hospital Clínico Universidad Pontificia Católica, Santiago de Chile, Chile

Cynthia Fuentealba Sudy, Médica especialista en Urología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile

Nelson Orellana, Médico, Jefe Servicio de Urología, Hospital DIPRECA, Santiago de Chile, Chile

Ricardo Dueñas, Médico, Jefe Servicio de Urología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/136836
dx.doi.org/10.21840/siic/136836

Primera edición, www.siicsalud.com: 16/6/2016

Enviar correspondencia a: Nigel Peter Murray.
Jefe de Hematología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile.
nigelpetermurray@gmail.com



Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: The prostate-specific antigen (PSA) is the most frequently used serum marker for the detection of prostatic disease, and the only marker used for the detection of prostate cancer. While PSA is highly specific for prostatic tissue, a high PSA serum level is not specific for prostate cancer, since it can be high even in benign prostatic disease. A simple exam to define the need for a prostate biopsy in men with altered PSA levels is required. Detection of malignant prostatic cells (mCPC) in blood may be a candidate for early detection of prostate cancer (PC). Patients and methods: a group of patients, who underwent an initial prostate biopsy – and a second one during follow-up - due to suspicion of prostate cancer, were assessed prospectively. The results of the biopsy were compared with malignant circulating prostate cells (mCPC) levels, identified in blood samples drawn prior to the biopsy using standard immunocytochemistry methods. The objective was to determine the diagnostic ability of mCPC before the first, the second and the third prostate biopsies.

Results: In total, 423 consecutive patients participated in the study, with an average age of 65.3 ± 8.9 years and a PSA (median) of 5.28 ng/ml (interquartile range [IQR] 4.36-7.94 ng/ml). Of them, 138 (32.6%) prostate cancer was detected in the initial biopsy. Tests for the detection of circulating prostatic cells in blood (CPCs) had a sensitivity of 0.89 (95% confidence interval [95% CI: 0.82-0.94]) and a specificity of 0.89 (95% CI: 0.84 to 0.92). Of the 423 patients, 125 underwent a second biopsy, and 57 a third. CPCs attained a sensitivity and specificity of 0.89/0.87 and 0.88/0.96 for the second and third biopsy, respectively, with a positive and negative predictive value of 0.65 / 0.97 and 0.88 / 0.95 in the second and third biopsy, in that order.

Conclusions: CPCs used in combination with current screening tests, i.e., PSA and digital rectal exam, can improve screening effectiveness by reducing the frequency of negative biopsies, as well as the total number of biopsies and their complications. In addition, in terms of resource utilization, this will be more profitable for the public health system.

Key words: prostate cancer, profitability, detection, circulating prostate cells

Resumen

Introducción: El antígeno prostático específico (APE) es el marcador en suero más utilizado para la patología prostática, y el único empleado para la detección del cáncer de próstata. Si bien el APE es sumamente específico para tejido prostático, un nivel elevado no lo es para cáncer de próstata, ya que se puede ver elevado también en la enfermedad prostática benigna. Existe la necesidad de un examen simple para definir la necesidad de una biopsia prostática en hombres con un APE alterado. El examen de detección de células prostáticas malignas en sangre (CPMs) puede ser un candidato para la detección precoz del cáncer de próstata (CP). **Métodos y pacientes:** Analizamos de manera prospectiva un grupo de pacientes que fueron sometidos a una biopsia inicial por sospecha de cáncer de próstata y también a una segunda biopsia en el seguimiento posterior. Los resultados de la biopsia fueron comparados con las células prostáticas malignas circulantes (CPMC), las cuales fueron identificadas en muestras de sangre tomadas antes de la realización de la biopsia utilizando inmunocitoquímica estándar. El objetivo fue determinar la capacidad diagnóstica de las CPMC antes de la primera, la segunda y la tercera biopsia prostática. **Resultados:** En total, 423 pacientes consecutivos participaron en el estudio, con una edad promedio de 65.3 ± 8.9 años y un APE (mediana) de 5.28 ng/ml (rango de intercuartiles (RIC) 4.36-7.94 ng/ml). De ellos, 138 (32.6%) tuvieron un cáncer detectado en la biopsia inicial. La prueba de la detección de células prostáticas en sangre (CPCs) tuvo una sensibilidad de 0.89 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.82 a 0.94) y una especificidad de 0.89 (IC 95%: 0.84 a 0.92). De los 423 pacientes, a 125 se les realizó una segunda biopsia, y a 57, una tercera, las CPCs lograron una sensibilidad y especificidad de 0.89/0.87 y 0.88/0.96 en la segunda y tercera biopsia, respectivamente, con un valor predictivo negativo y positivo de 0,65 / 0,97 y 0,88 / 0,95 en la segunda y tercera biopsia, en ese orden. **Conclusiones:** Las CPCs utilizadas en conjunto con las pruebas de tamizaje actuales, APE y tacto rectal, pueden mejorar la efectividad del tamizaje, reduciendo la frecuencia de biopsias negativas, así como su número total y sus complicaciones. Además, la rentabilidad para el sistema de salud público en términos de utilización de recursos es positivo.

Palabras clave: cáncer prostático, rentabilidad, detección, células prostáticas circulantes

El antígeno prostático específico (APE) es el marcador en suero más utilizado para la enfermedad prostática, y el único para la detección del cáncer de próstata. Si bien el APE es altamente específico para tejido prostático, un nivel elevado no lo es para cáncer de próstata, ya que se puede ver elevado también en la enfermedad prostática

benigna.^{1,2} Una muestra de esto es que aproximadamente el 70% de los hombres con un nivel de APE elevado no tienen cáncer de próstata,³ y por lo tanto son sometidos a biopsias prostáticas innecesarias. Un nivel de corte de APE de 4.0 ng/ml se utiliza actualmente para seleccionar aquellos pacientes con presunción diagnóstica de cáncer

de próstata, sin embargo, este nivel deja fuera algunos pacientes con neoplasia, por lo que se ha sugerido disminuir este nivel a 2.6 ng/ml.⁴

Los intentos realizados por utilizar otros parámetros de APE para mejorar su rendimiento, tales como el APE ajustado a la edad, porcentaje de APE libre, densidad de APE y velocidad de aumento de APE aun tienen resultados controvertidos.⁵

En este momento existen por lo menos 42 nomogramas distintos para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata,⁶ algunos de ellos incluyen la densidad de APE, la velocidad de ascenso del APE y el tiempo de duplicación del APE. Existen pocas pruebas para sostener que la inclusión de la velocidad de ascenso del nivel del APE y el tiempo de duplicación aumenten el rendimiento de la detección de cáncer de próstata,^{7,8} más aún, estos parámetros requieren múltiples mediciones, una desventaja en la práctica clínica diaria.

En 2009 se publicaron dos estudios diseñados para esclarecer los beneficios de un programa de tamizaje de cáncer de próstata con resultados conflictivos entre sí.^{9,10} Como resultado de lo anterior, la preocupación sobre la verdadera utilidad del tamizaje para cáncer de próstata aún está latente. En este momento existen guías clínicas con distintas sugerencias acerca de en qué grupos de pacientes realizar el tamizaje, qué tan seguido y en qué momento.

Aún no existe consenso acerca de cuándo y qué tan seguido se debe repetir la biopsia prostática a los pacientes que han sido sometidos a una biopsia prostática con resultado negativo para cáncer y a los que durante su seguimiento posterior se les continúa detectando un APE elevado. Cuando los pacientes son rebiopsiados, se detecta cáncer en un 7% a un 22% de ellos en la segunda biopsia y en un 2% a 10% de la tercera.¹¹⁻¹³

Considerando lo anterior, es necesario disponer de un examen simple para definir la necesidad de una biopsia prostática en hombres con un APE alterado, idealmente con un resultado positivo o negativo y no con un valor de corte, como son el porcentaje de APE libre o el PCA3. El examen necesita ser específico y sensible para detectar a los pacientes con cáncer o para excluir a aquellos sanos, así como tener un alto nivel de valor predictivo negativo y positivo y que, de preferencia, pueda ser realizado en un laboratorio hospitalario común sin demasiados costos agregados.

El examen de detección de células prostáticas malignas en sangre (CPMs) puede ser un candidato para la detección precoz del cáncer de próstata (CP). En hombres con CP existe, al menos, una subpoblación de células cancerosas que se diseminan tempranamente a las estructuras neurovasculares y luego a la circulación sanguínea.¹⁴ El número de estas células es muy pequeño; sin embargo, pueden ser detectadas en muestras de sangre por medio inmunocitoquímica con una combinación de anticuerpos monoclonales anti-P504S (metilacil-CoA racemasa) y anti-APE. El uso del marcador P504S, aunque no es específico para la próstata, ha facilitado la diferenciación entre tejido normal, displásico o maligno en muestras de próstata por biopsia transrectal o en la pieza quirúrgica definitiva.¹⁵ Las células normales o benignas no expresan el P504S, a diferencia de las células provenientes de neoplasia intraepitelial prostática (NIP) y de CP, que sí lo hacen.¹⁶

Aunque todavía no se encuentra científicamente comprobado, la hipótesis es que las células provenientes de

una NIP no se diseminan a la circulación, por lo tanto, las células prostáticas circulantes que expresan P504S son obligatoriamente malignas. Se ha publicado recientemente que células prostáticas circulantes benignas pueden ser detectadas en la circulación sanguínea en pacientes con enfermedades benignas.¹⁷ Como consecuencia, el uso de doble inmunomarcación es esencial para la identificación de CPMs. La doble inmunomarcación consiste en el uso secuencial de dos anticuerpos monoclonales y dos diferentes sistemas de detección; así, las células se etiquetan como positivas o negativas por dos diferentes biomarcadores. Sólo las células positivas para ambos marcadores son consideradas como positivas.

En este artículo, analizamos de manera prospectiva un grupo de pacientes que fueron sometidos a una biopsia inicial por presunción diagnóstica de cáncer de próstata y que fueron sometidos también a una segunda biopsia en el seguimiento posterior. Los resultados de la biopsia transrectal con guía ecográfica de 12 muestras fueron comparados con la detección de células prostáticas malignas circulantes (CPMC), las cuales fueron identificadas en muestras de sangre tomadas antes de la realización de la biopsia utilizando inmunocitoquímica estándar. El objetivo fue determinar la capacidad diagnóstica de las CPMC antes de la biopsia inicial, y de la segunda y la tercera biopsia prostática.

El estudio fue realizado entre enero de 2009 y abril de 2011, en el Hospital de Carabineros de Chile (HOSCAR) y el Hospital de la Dirección de Previsión de Carabineros de Chile (DIPRECA). La inmunocitoquímica fue realizada en el instituto de Bio-Oncología, Santiago, Chile. El protocolo del estudio y el consentimiento informado por escrito fue aprobado por los comités de ética de los tres centros.

Todos los pacientes de entre 45 y 80 años de edad que se presentaron al programa de tamizaje de cáncer de próstata, sin antecedentes de biopsia prostática o cáncer de próstata y que cumplieran con los criterios para la realización de una biopsia de próstata fueron invitados a participar en este estudio.

Los criterios para la realización de una biopsia prostática fueron; un APE en suero mayor de 4 ng/ml, una velocidad de aumento del APE > 0.75 ng/ml/año o un tacto rectal presuntivo de cáncer (presencia de nódulos, induraciones o asimetría en los lóbulos prostáticos). Una biopsia de 12 muestras guiada por ecografía fue realizada de acuerdo con las recomendaciones estándar.

Los pacientes con una biopsia inicial negativa para cáncer de próstata fueron seguidos por su urólogo tratante de forma ambulatoria, y si el paciente requería de una segunda biopsia, se tomaban nuevas muestras de sangre para la detección de células prostáticas en sangre (CPC).

Inmediatamente antes de la biopsia prostática, una muestra de sangre venosa fue tomada en un tubo que contiene EDTA (Beckinson-Vacuitainer). Las muestras se mantienen a 4°C y son procesadas antes de 48 horas. Los resultados de la detección de CPC y de la biopsia prostática fueron analizados de manera completamente independiente, los evaluadores desconocían los resultados de la otra prueba.

Detección de CPMC

La muestra de sangre fue enviada al Instituto de Bio-Oncología para la detección de (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, y se describe a continuación.

Separación de las células mononucleares. Dos mililitros de sangre venosa fueron extendidos en 2 ml de Histo-paque® 1077 (Sigma-Aldrich) a temperatura ambiental y centrifugados 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, se añadieron 10 ml de solución salina amortiguada con fosfato a pH 7.4 (PBS), y se mezclaron por aspiración suave. Posteriormente, la muestra fue centrifugada 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 mediante una cámara de Neubauer y 25 µl de la suspensión usada para preparar cada frotis (portaobjetos sialinizado) (Dako-EE.UU.).

Inmunocitoquímica. Para detectar células prostáticas fueron utilizados anticuerpos monoclonales contra APE clon 28A4 (Novocastro Laboratory, Reino Unido), en una concentración de 2.5 µg/ml. La reacción se realizó con un sistema de detección basado en fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina (Histostain LAB-SA, Zymed, EE.UU.), con rojo rápido como cromogén (según las instrucciones del fabricante). La identificación de células positivas se realizó según los criterios del ISHAGE de 1994 y 1999. 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 pan-leucocito), clon 2B11 PD7/26 (Dako, EE.UU.). No hubo una etapa de recuperación de antígeno porque la recuperación antigénica después de la fijación con etanol es inútil y se produce destrucción en el extendido. La reacción se llevó a cabo con un sistema de detección basado en peroxidasa (Dako, EE.UU.) con DAB como cromogén. La definición de una CPC fue basada en los siguientes criterios: la presencia de un núcleo, expresión de APE, negativa para CD45 y la morfología de una célula (Figura 1).

Análisis de resultados

La capacidad de discriminación de las CPMC como prueba diagnóstica fue evaluada mediante los parámetros normales, verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y verdaderos negativos (VN). Se evaluó también el valor predictivo positivo (VPP) y el negativo (VPN), así como el coeficiente de probabilidad (*likelihood ratio*) positivo (LR+) y negativo (LR-). En los hombres con FN fueron analizados los detalles del cáncer. En hombres con CP se compararon el puntaje de Gleason y la estadificación TNM con la presencia o ausencia de CPMC por cada biopsia. También fueron comparados los resultados de la detección de CPMC previas con los resultados de las subsecuentes biopsias.

Análisis de costos

El análisis incluye costos médicos directos de la biopsia, efectos adversos (calculado de datos de un estudio reali-

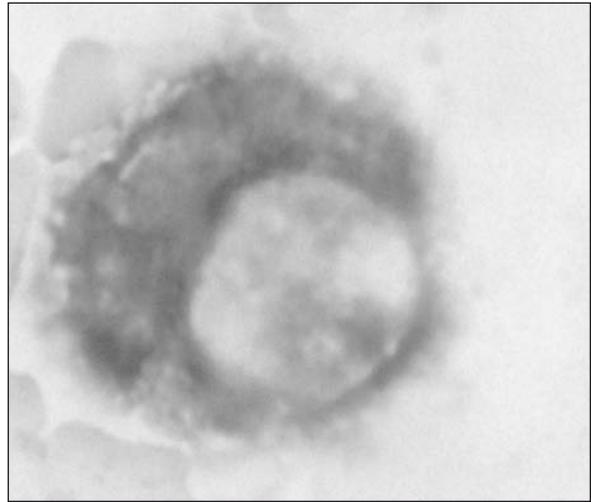


Figura 1. CPC benigna PSA (+) P504S (-).

Tabla 1. Valores del rendimiento de la detección de CPCs y la detección de cáncer prostático en la biopsia inicial.

	Estimación puntual	IC 95%
Prevalencia	0.326	0.282-0.374
Sensitividad	0.89	0.82-0.94
Especificidad	0.89	0.84-0.92
Valor predictivo positivo	0.79	0.71-0.85
Valor predictivo negativo	0.94	0.91-0.97
Razón de verosimilitud (+)	3.84	2.79-5.29
Razón de verosimilitud (-)	0.06	0.04-0.10

Tabla 2. Valores del rendimiento de la detección de CPCs y la detección de cáncer prostático en la segunda y tercera biopsia.

	Segunda biopsia		Tercera biopsia	
	Estimación puntual	IC 95%	Estimación puntual	IC 95%
Prevalencia	0.216	0.150-0.300	0.281	0.174-0.418
Sensitividad	0.89	0.70-0.97	0.88	0.60-0.98
Especificidad	0.87	0.78-0.93	0.95	0.82-0.99
Valor predictivo positivo	0.65	0.47-0.79	0.88	0.60-0.98
Valor predictivo negativo	0.97	0.90-0.99	0.95	0.82-0.99
Razón de verosimilitud (+)	1.85	1.12-3.04	7.00	1.89-25.93
Razón de verosimilitud (-)	0.04	0.01-0.11	0.05	0.01-0.20

zando, indirectos en términos de pérdida de ganancias de cada paciente sobre la base del ingreso *per capita* diario de los trabajadores activos en el estudio.

Los costos de las pruebas prebiopsia, de la misma biopsia (incluye el equipo de biopsia, tiempo de la ecografía, costos del patólogo, costos de drogas y estadía en el hospital) fueron obtenidos desde la unidad de costos del Hospital de Carabineros de Chile y del Hospital DIPRECA y tomando como base la lista de precios del sistema de salud público chileno y del sistema de salud privado.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las variables demográficas, expresadas como media y desviación estándar en el caso de las variables continuas con distribución normal. En aquellas con distribución asimétrica, se utilizó el media y el rango de intercuartiles (RIC). Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución normal; la prueba de la *t* de Student, para comparar las variables continuas con una distribución normal, y la de Mann-Whitney para las variables ordinales. La prueba de *chi* al cuadrado se utilizó para las diferencias en frecuencia.

Los resultados de la prueba de detección de CPMC fueron analizados por medio de parámetros estándar. Para estos propósitos los pacientes se clasificaron como positivos o negativos para cáncer de próstata. La significación estadística se definió como un valor de p menor de 0.05. El análisis fue realizado por medio del programa Stata 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EE.UU.).

Participaron en el estudio 423 pacientes consecutivos, con una edad promedio de 65.3 ± 8.9 años y un valor de APE (mediana) de 5.28 ng/ml (RIC: 4.36 a 7.94 ng/ml). De los 423 de los pacientes, 138 (32.6%) tuvieron cáncer detectado en la biopsia inicial (Tabla 1). La prueba de la detección de CPCs tuvo una sensibilidad de 0.89 (IC 95%: 0.82 a 0.94) y especificidad de 0.89 (IC 95%: 0.84 a 0.92). Los valores predictivos positivos y negativos se muestran en la Tabla 1.

De los 423 pacientes, a 125 se les realizó una segunda biopsia, y a 57, una tercera, los valores del rendimiento de la prueba utilizando la detección de CPCs se muestran en la Tabla 2.

Pacientes falsos negativos

Hubo 15 falsos negativos en la biopsia inicial, el puntaje de Gleason de los 15 pacientes fue: Gleason 4, 10 pacientes; Gleason 5, 2 casos; Gleason 6, 2 sujetos, y Gleason 7, un individuo. En la segunda biopsia hubo tres falsos negativos; dos pacientes con puntaje de Gleason 4, y un sujeto con Gleason 5; en la tercera biopsia se registraron dos falsos negativos, ambos con puntaje de Gleason 5.

Pacientes falsos positivos

De los 32 falsos positivos en la biopsia inicial, 22 tuvieron una segunda biopsia, de los cuales siete tuvieron cáncer detectado. De los 13 falsos positivos en la segunda biopsia, cuatro tuvieron cáncer detectado.

Discusión

La población en estudio representa una población típica en programa de tamizaje para cáncer de próstata, con un número inicial de biopsias negativas del 67%.

Es importante enfatizar que la detección de CPCs fue una prueba secuencial, utilizada en hombres con presunción diagnóstica de cáncer de próstata. Como hemos discutido previamente en un estudio de 228 pacientes que fueron sometidos a una primera biopsia prostática,¹⁸ lo más importante es el valor predictivo negativo de la prueba de un 94% para la biopsia inicial y un 97% y 95% para la segunda y la tercera biopsia, respectivamente. Estos resultados indican que los pacientes con un valor de APE persistentemente elevado pero con CPCs negativas pueden ser considerados como pacientes de bajo riesgo de cáncer de próstata, y por lo tanto una segunda o tercera biopsia puede no ser necesaria. Esto es especialmente importante en la práctica clínica diaria, cuando se debe determinar si se debe o no seguir realizando biopsias a los pacientes, determinando cuál es la posibilidad de que estas biopsias arrojen un resultado positivo para cáncer y si este resultado es clínicamente significativo o no. En este último punto, cabe destacar que los pacientes que fueron diagnosticados con cáncer de próstata en una segunda biopsia, pese a tener CPCs negativas tuvieron estirpes de cáncer de bajo grado y bajo volumen.

Este estudio muestra también que los pacientes con una prueba CPC falso positiva en la biopsia inicial tienen alto riesgo de ser diagnosticados de cáncer en biopsias subsecuentes (11/35 pacientes tuvieron una biopsia positiva posterior). Esto es clínicamente importante al indi-

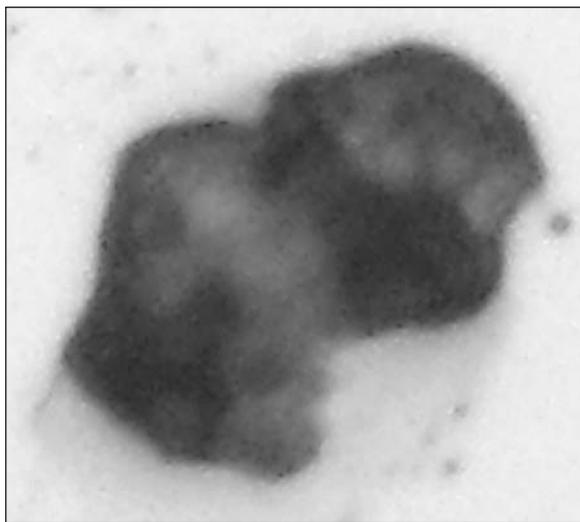


Figura 2. CPC maligna PSA (+) P504S (+).

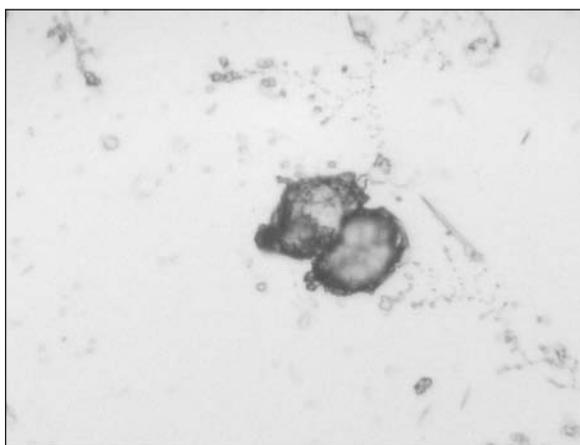


Figura 3. Leucocitos PSA (-) P504S (+).

car que los pacientes a los que durante su estudio se les detectó CPC o se volvieron positivos para CPC luego de ser negativos, deberían ser considerados para rebiopsias. Estos tumores fueron clínicamente significativos, uno tenía puntaje de Gleason 6, pT2, que tienen la posibilidad de ser completamente resecados mediante cirugía radical de próstata.

Sin embargo, otros estudios de detección de células prostáticas circulantes, mediante una metodología diferente han tenido resultados discordantes. Así, mediante el uso de doble marcaje hacia un antígeno de membrana específico/APE, con la utilización de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcripción inversa, Eschwege y colaboradores¹⁹ encontraron que sólo un 37% de los pacientes tuvieron células prostáticas circulantes detectadas antes de la prostatectomía radical. Mediante el sistema CellSearch®, Davis y col. no encontraron asociación entre la detección de células prostáticas circulantes con parámetros clínicos antes de la realización de la prostatectomía radical, ni tampoco entre casos de CP local y controles.²⁰ Sin embargo, Stott y colegas²¹ encontraron CPC primarias en 42% de los pacientes con CP localizado; Fizazi y col.,²² con la utilización de anticuerpos anti-antígeno epitelial BerEP-4 combinados con actividad de telomerasa, detectaron CPC primarias en 79% de pacientes con CP localizado, un resultado similar al de nuestro estudio. Una posible explicación para la amplia discrepancia de los resultados es la tecnología usada.

Respecto del sistema empleado para el aislamiento, la detección se basa casi siempre en la tinción de células que contienen citoqueratina.²³ En aquellos casos en los que se había usado EpCAM para el enriquecimiento celular, tales como CellSearch®, EpCAM puede ser alternativamente usada para la detección.²⁴ Métodos que emplean RT-PCR han utilizado anti-EpCAM o métodos basados en enriquecimiento anti-citoqueratina.^{23,24} El concepto ampliamente aceptado de que toda célula con núcleo que sea citoqueratina y/o EpCAM positiva y CD45 negativa, corresponde, en los pacientes con cáncer, a células tumorales circulantes (CTCs), ha impuesto un claro sesgo en el estudio de las CTCs. Principalmente, el fracaso en incluir células tumorales con reducida o ausente expresión de citoqueratina o EpCAM causa la falla en identificar tales tipos celulares, lo que limita la investigación para tipos de tumor adicionales. EpCAM es expresada en la mayoría de los tumores, pero no en todos,²⁵ existe regulación en disminución (*downregulation*) con la progresión del cáncer y las metástasis, además de que las citoqueratinas son heterogéneamente expresadas en las células tumorales y pueden también ser sometidas a una regulación en disminución durante la progresión de la enfermedad o en tumores escasamente diferenciados. Durante la progresión de la transición epitelio mesénquima ambos marcadores son sometidos a regulación por disminución;²⁶ así, EpCAM es regulada a la baja para permitir la separación de las células epiteliales del tumor y, a su vez, la citoqueratina facilitará la plasticidad celular y la migración. En este estudio, el uso de APE y P504S para definir las CPMs evita este problema; así Fizazi, en su estudio muestra resultados similares por medio de una tecnología que evita el empleo de citoqueratina o EpCAM. El hallazgo de CTC que expresan EpCAM no está en cuestión, si no que es la preocupación por los falsos negativos por la falta de expresión de EpCAM por las CTC. Utilizando una mezcla de antígenos contra la superficie celular,

Mikolajczyk y col.,²⁷ en pacientes con cáncer de mama mostró una mayor tasa de detección de CTC, tanto cualitativa como cuantitativamente. En cáncer de mama, el 34% de los pacientes tiene CTC que son negativas para EpCAM. Esta diferencia podría ser una posible explicación para la diferencia de nuestros hallazgos y los de Fizazi, con otros estudios basados en la detección de citoqueratina y/o EpCAM. Otra explicación es que las CPC pueden encontrarse en la prostatitis, pero en este caso las células son negativas para P504S.¹⁷ Esto muestra la importancia del método utilizado para la detección de células tumorales circulantes.

Aplicaciones de la prueba a la práctica clínica

La realización de una biopsia de próstata transrectal no es un procedimiento inocuo, Rietbergen y col.,²⁸ en un estudio con 5802 pacientes a los cuales se les realizó este procedimiento, comunicó una incidencia de hospitalización del 0.5%, hemorragia rectal 2.3%, fiebre persistente y hematuria en el 7.2%.

El servicio de urología de nuestro hospital ha implementado el uso de CPC como una prueba de tamizaje complementario en hombres candidatos a la realización de una biopsia prostática por presunción de diagnóstico de cáncer de próstata y como una guía para la realización de las biopsias subsecuentes basada en los resultados de la prueba.

Las CPCs utilizan una tecnología simple y ampliamente presente que puede ser encontrada como parte del laboratorio de rutina y no requiere de altos costos para su implementación. Las CPCs utilizadas en conjunto con las pruebas de tamizaje actuales, APE y tacto rectal, pueden mejorar la eficacia del tamizaje, reduciendo la frecuencia de biopsias negativas, así como su número total y sus complicaciones. Además, la rentabilidad para el sistema de salud público en términos de utilización de recursos es positivo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Pungalia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Impact of age, benign prostatic hyperplasia and cáncer on prostate specific antigen level. *Cancer* 106:1507-13, 2006.
2. Boseman CB, Carver BS, Eastham JA, Veneble DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 167:1723-6, 2002.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 56:106-30, 2006.
4. Krumholtz JS, Carvalho GF, Tamos CG, et al. Prostate specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cáncer screening is associated with favourable pathologic tumor features. *Urology* 60:469-473, 2002.
5. AuPrich M, Augustin H, Budaus L et al. A comparative performance analysis of total APE, percentage free APE, APE velocity and urinary PCA3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 109:1627-35, 2011.
6. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 165:1562-1568, 2001.
7. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systemic review of pretreatment APE velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 27:398-403, 2009.

8. Schroder FH, Roobol MJ, Van der Kwast T, et al. Does APE velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 49:460-465, 2006.
9. Schroeder FH, Hugosson J, Roobel MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate cáncer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med* 360:1320-1328, 2009.
10. Andiole GL, Grubb RL III, Buys SS, Chia D, Church TR, Foad MN et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *NEJM* 360:1310-19, 2009.
11. Postma R, Roobol M, Schroeder FH, van der Kwast TH. Lesions predictive for prostate cáncer in a screened population: first and second screening round findings. *Prostate* 61:260-6, 2004.
12. Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncosos P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous extended multisite biopsy. *Urology* 60:836-40, 2002.
13. Antunes AA, Freire GC, Aiello Filho D, Cury J, Srougi M. Analysis of the risk factors for incidental carcinoma of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clinics* 61:545-550, 2006.

14. Mulholland SG, et al. Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 52:6110-6112, 1992.
15. Zhou M, Chinnaiyan AM, Ller 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* 26:926-31, 2002.
16. 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* 26:1588-96, 2002.
17. Murray NP, Reyes E, Badinez L et al. Circulating prostate cells found in men with benign disease are P504S negative: Clinical Implications. *J Oncol ID* 165014 e-pub <http://dx.doi.org/10.1155/2013/165014>.
18. Murray NP, Reyes E, Tapia P, Orellana N, Dueñas R, Fuentealba C, Badinez L. Diagnostic Performance of malignant prostatic cells detected in blood for early detection of prostate cancer: comparison to prostatic biopsy. *Arch Esp Urol* 64:961-971, 2011.
19. Stott SL, Lee RJ, Nagrath S, Yu M, Miyamoto DT, Ulkus L, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cell from patients with localized and metastatic prostate cancer. *Sci Transl Med* 25:25, 2010.
20. Fizazi K, Morat L, Chauveinc L, Prapotnich D, De Crevoisier R, Escudier B et al High detection rate of circulating tumor cells in blood of patients with prostate cancer using telomerase activity. *Ann Oncol* 18:518-21, 2007.
21. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochemistry and Cell Biology* 129:705-733, 2008.
22. Helo P, Cronin AM, Danila DC, Wenske S, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, et al. Circulating prostate tumor cells detected by RT-PCR in men with localized or castrate refractory prostate cancer: concordance with CellSearch assay and association with bone metastasis and with survival. *Clin Chem* 55:765-773, 2009.
23. Schaffer DR, Leversha MA, Danila DC. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:2023-2029, 2007.
24. Went PT, Lugli A, Meier S et al. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol* 1:122-128, 2004.
25. Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells detection: clinical impact and future directions. *Cancer Letters* 2:180-204, 2007.
26. Raimondi C, Gradilone A, Naso G, Vincenzi B, Petracca A, Nicolazzo C et al. Epithelial-mesenchymal transition and stemness features in circulating tumor cells from breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* (Epub ahead of print), 2011.
27. Mikolajczyk SD, Millar LS, Tsinberg P, Coutts SM, Zomorodi M, Pham T, et al. Detection of EpCAM negative and cytokerratin negative circulating tumor cells in peripheral blood. *J Oncol* (epub 2011 252361 Apr 19), 2011.
28. 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* 49:875-880, 1997.

Información relevante**Células prostáticas circulantes para la detección de cáncer****Respecto al autor**

Nigel Peter Murray. Médico Cirujano otorgado por la Universidad de Gales, Reino Unido (1987) revalidado por la Universidad de Chile (1994). Posee certificado de especialista en Medicina interna y de especialista en Hematología otorgados por la Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas (CONACEM). Jefe de Hematología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile.

**Respecto al artículo**

El antígeno prostático específico es el marcador en suero más utilizado para la enfermedad prostática, y el único empleado para la detección del cáncer de próstata. Si bien es sumamente específico para tejido prostático, un nivel elevado no lo es para cáncer de próstata, ya que se puede ver elevado también en la enfermedad prostática benigna.

El autor pregunta

La detección de células tumorales prostáticas en la circulación sanguínea (CPCs) podría ser de ayuda para el médico tratante frente a la decisión de enviar al paciente para una biopsia prostática.

En relación a la detección de células tumorales prostáticas en la circulación sanguínea, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- A**) Las CPCs se detectan en todos los cánceres prostáticos.
- B**) En todas las enfermedades prostáticas benignas se encuentran CPCs.
- C**) En los cánceres prostáticos de bajo grado el examen de CPCs puede ser negativo.
- D**) La realización de CPCs requiere equipos de tecnología compleja y de alto costo.
- E**) Ninguna de las mencionadas.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136836

Palabras clave

cáncer prostático, rentabilidad, detección, células prostáticas circulantes

Key words

prostate cancer, profitability, detection, circulating prostate cells

Lista de abreviaturas y siglas

APE, antígeno prostático específico; CPMs, células prostáticas malignas en sangre; CP, cáncer de próstata; NIP, neoplasia intraepitelial prostática; CPMC, células prostáticas malignas circulantes; HOSCAR, Hospital de Carabineros de Chile; DIPRECA, Hospital de la Dirección de Previsión de Carabineros de Chile; CPCs, células prostáticas en sangre; VP, verdaderos positivos; FP, falsos positivos; FN, falsos negativos; VN, verdaderos negativos; LR, *likelihood ratio*; RIC, rango intercuartiles; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; CTCs, células tumorales circulantes.

Cómo citar

Murray NP, Tapia P, Fuentealba C, Orellana N, Dueñas R. Células prostáticas circulantes para la detección de cáncer. *Salud i Ciencia* 22(1):18-24, Jun 2016.

How to cite

Murray NP, Tapia P, Fuentealba C, Orellana N, Dueñas R. Circulating prostate cells for cancer detection. Salud i Ciencia 22(1):18-24, Jun 2016.

Orientación

Clínica, Diagnóstico, Tratamiento

Conexiones temáticas

Administración Hospitalaria, Diagnóstico por Laboratorio, Hematología, Inmunología, Oncología, Salud Pública, Urología