



ARTÍCULO ORIGINAL

## 4Kscore Test, Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator y European Research Screening Prostate-Risk Calculator en la predicción del cáncer de próstata de alto grado; estudio preliminar

Á. Borque-Fernando<sup>a,g,\*</sup>, L.M. Esteban-Escañó<sup>b,g</sup>, J. Rubio-Briones<sup>c</sup>, A.C. Lou-Mercadé<sup>d</sup>, R. García-Ruiz<sup>a</sup>, A. Tejero-Sánchez<sup>a</sup>, M.V. Muñoz-Rivero<sup>a</sup>, T. Cabañuz-Plo<sup>a</sup>, J. Alfaro-Torres<sup>e</sup>, I.M. Marquina-Ibáñez<sup>e</sup>, S. Hakim-Alonso<sup>e</sup>, E. Mejía-Urbáez<sup>e</sup>, J. Gil-Fabra<sup>a</sup>, P. Gil-Martínez<sup>a</sup>, R. Álvarez-Alegret<sup>e</sup>, G. Sanz<sup>f,g</sup> y M.J. Gil-Sanz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Escuela Universitaria Politécnica La Almunia, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Urología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>d</sup> Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>e</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>f</sup> Departamento de Métodos Estadísticos, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>g</sup> Grupo Consolidado de Investigación "Modelos Estocásticos", Gobierno de Aragón, European Social Fund, Zaragoza, España

Recibido el 15 de julio de 2015; aceptado el 4 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;  
Cáncer de próstata de alto grado;  
4Kscore Test;  
Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator;  
European Research Screening Prostate Cancer-Risk Calculator 4;  
Curvas de utilidad clínica;

### Resumen

**Introducción:** Frente al sobrediagnóstico y al sobretratamiento en cáncer de próstata (CaP) se establecen estrategias terapéuticas como la vigilancia activa o la terapia focal, o métodos para precisar el diagnóstico del CaP de alto grado (CaP-AG), Gleason  $\geq 7$ , como la resonancia magnética multiparamétrica o nuevos marcadores como el 4Kscore Test (4KsT).

Es nuestro propósito testar mediante un estudio piloto la capacidad del 4KsT como identificador de CaP-AG (suma de Gleason  $\geq 7$ ) en biopsia de próstata (Bx) y compararlo con otros modelos pronósticos multivariantes disponibles, como el *Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator 2.0* (PCPTRC 2.0) y el *European Research Screening Prostate Cancer-Risk Calculator 4* (ERSPC-RC 4).

**Material y métodos:** Cincuenta y un pacientes sometidos a BxP según práctica clínica habitual, con un mínimo de 10 cilindros. Diagnóstico de CaP-AG consensuado por 4 uropatólogos. Comparación de las predicciones ofrecidas por los diferentes modelos mediante prueba U Mann-Whitney, áreas bajo la curva ROC (AUC) (test de DeLong), funciones de densidad de probabilidad, diagramas de caja y curvas de utilidad clínica (CUC).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aborque@salud.aragon.es](mailto:aborque@salud.aragon.es) (Á. Borque-Fernando).

Modelos predictivos;  
Biopsia de próstata;  
Validación;  
Utilidad clínica

## KEYWORDS

Prostate cancer;  
High-grade prostate  
cancer;  
4Kscore test;  
Prostate Cancer  
Prevention Trial-Risk  
Calculator;  
European Research  
Screening Prostate  
Cancer-Risk  
Calculator 4;  
Clinical utility curves;  
Predictive models;  
Prostate biopsy;  
Validation;  
Clinical utility

**Resultados:** Un 43% presentaron CaP y un 23,5% CaP-AG. Las medianas de probabilidad de 4KsT, PCPTRC 2.0 y ERSPC-RC 4 fueron significativamente diferentes entre los pacientes con CaP-AG y no CaP-AG ( $p \leq 0,022$ ), siendo más diferenciadas en el caso de 4KsT (mediana en CaP-AG: 51,5% [percentil 25-75: 25-80,5%], frente a 16% [P 25-75: 8-26,5%] en no CaP-AG [ $p = 0,002$ ]). Todos los modelos mostraron AUC por encima de 0,7 sin diferencias significativas entre ninguno de ellos y 4KsT ( $p \geq 0,20$ ). Las funciones de densidad de probabilidad y diagramas de caja muestran una buena capacidad discriminativa, especialmente en los modelos de ERSPC-RC 4 y 4KsT. Las CUC muestran como un punto de corte del 9% de 4KsT identifica a todos los CaP-AG y permite un ahorro del 22% de biopsias, similar a lo que ocurre con los modelos de ERSPC-RC 4 y un punto de corte del 3%.

**Conclusiones:** Los modelos predictivos evaluados ofrecen una buena capacidad de discriminación del CaP-AG en Bx. 4KsT es un buen modelo clasificatorio en su conjunto, seguido de ERSPC-RC 4 y PCPTRC 2.0. Las CUC permiten sugerir puntos de corte de decisión clínica: 9% para 4KsT y 3% en ERSPC-RC 4. Este estudio preliminar debe ser interpretado con cautela por su limitado tamaño muestral.

© 2015 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## A Preliminary Study of the Ability of the 4Kscore test, the Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator and the European Research Screening Prostate-Risk Calculator for Predicting High-Grade Prostate Cancer

### Abstract

**Introduction:** To prevent the overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer (PC), therapeutic strategies have been established such as active surveillance and focal therapy, as well as methods for clarifying the diagnosis of high-grade prostate cancer (HGPC) (defined as a Gleason score  $\geq 7$ ), such as multiparametric magnetic resonance imaging and new markers such as the 4Kscore test (4KsT).

By means of a pilot study, we aim to test the ability of the 4KsT to identify HGPC in prostate biopsies (Bx) and compare the test with other multivariate prognostic models such as the Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 (PCPTRC 2.0) and the European Research Screening Prostate Cancer Risk Calculator 4 (ERSPC-RC 4).

**Material and methods:** Fifty-one patients underwent a prostate Bx according to standard clinical practice, with a minimum of 10 cores. The diagnosis of HGPC was agreed upon by 4 uropathologists. We compared the predictions from the various models by using the Mann-Whitney U test, area under the ROC curve (AUC) (DeLong test), probability density function (PDF), box plots and clinical utility curves.

**Results:** Forty-three percent of the patients had PC, and 23.5% had HGPC. The medians of probability for the 4KsT, PCPTRC 2.0 and ERSPC-RC 4 were significantly different between the patients with HGPC and those without HGPC ( $p \leq .022$ ) and were more differentiated in the case of 4KsT (51.5% for HGPC [25–75 percentile: 25–80.5%] vs. 16% [P 25–75: 8–26.5%] for non-HGPC;  $p = .002$ ). All models presented AUCs above 0.7, with no significant differences between any of them and 4KsT ( $p \geq .20$ ). The PDF and box plots showed good discriminative ability, especially in the ERSPC-RC 4 and 4KsT models. The utility curves showed how a cutoff of 9% for 4KsT identified all cases of HGPC and provided a 22% savings in biopsies, which is similar to what occurs with the ERSPC-RC 4 models and a cutoff of 3%.

**Conclusions:** The assessed predictive models offer good discriminative ability for HGPCs in Bx. The 4KsT is a good classification model as a whole, followed by ERSPC-RC 4 and PCPTRC 2.0. The clinical utility curves help suggest cutoff points for clinical decisions: 9% for 4KsT and 3% for ERSPC-RC 4. This preliminary study should be interpreted with caution due to its limited sample size.

© 2015 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El sobrediagnóstico, y como consecuencia el sobretratamiento, es una realidad en cáncer de próstata (CaP); estrategias como la vigilancia activa o las distintas formas

de terapia focal pretenden compensar los efectos secundarios derivados de los tratamientos convencionales, cirugía o radioterapia, especialmente gravosos en pacientes en los que su tumor no tendrá consecuencias letales, ni aun mórbidas<sup>1-3</sup>.

Cómo citar este artículo: Borque-Fernando Á, et al. 4Kscore Test, Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator and European Research Screening Prostate-Risk Calculator en la predicción del cáncer de próstata de alto grado; estudio preliminar. Actas Urol Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.09.006>

**Tabla 1** Características de los pacientes a estudio

	Media	Mediana	P25	P75	Mínimo	Máximo
Edad (años)	67,7	69	63	73	50	80
PSA (ng/ml)	18,4	5,97	4,17	9,15	0,48	356,6
Volumen próstata (cc.)	60,2	53	37	86	20	140
			Número de casos			Porcentaje (%)
Tacto rectal sospechoso			15			29,4
Antecedentes familiares, primer orden			9			17,6
Primeras biopsias			40			78,5

La mejor estrategia para evitar el sobretratamiento es evitar el sobrediagnóstico; si lográsemos establecer criterios selectivos que nos llevaran solo a indicar la realización de una biopsia (Bx) prostática en tumores de alto riesgo, estrategias como la vigilancia activa e incluso la terapia focal podrían no ser necesarias.

Consciente de esta realidad, la comunidad urológica está centrando sus esfuerzos en identificar prebiopsia los tumores de alto grado tumoral, suma de Gleason de  $Bx \geq 7$ , bien mediante resonancia magnética multiparamétrica<sup>4</sup> bien mediante nuevos marcadores optimizados para el diagnóstico de cáncer de próstata de alto grado (CaP-AG) como es el *4Kscore Test* (4KST).

El 4KST es en realidad una combinación ponderada de 7 variables, 4 calcicreínas (PSA total, PSA libre, hK2 y PSA intacto) y 3 variables clínicas (edad, tacto rectal y existencia o no de biopsia previa) que ofrece una probabilidad individualizada de albergar un CaP-AG, lo que lo hace muy atractivo en este escenario de identificar prebiopsia solo tumores de alta agresividad, siendo recientemente validado en una cohorte norteamericana de más de 1.000 pacientes<sup>5</sup>. Sin embargo, la realidad es que también existen otros modelos multivariantes disponibles, que si bien están desarrollados en escenarios clínicos algo diferentes, también ofrecen un riesgo individualizado de CaP en general y de CaP-AG en particular<sup>6</sup>.

Nuestro objetivo en este proyecto es realizar un estudio preliminar comparativo de la capacidad de 4KST frente a *Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0* (PCPTRC 2.0)<sup>7</sup> y *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer-Risk Calculator 4* (ERSPC-RC 4)<sup>8</sup> en su capacidad para identificar CaP-AG.

## Material y métodos

Se evalúan prospectivamente 51 pacientes sometidos a Bx prostática por sospecha de CaP, con indicación según práctica clínica habitual. Las características de los mismos se detallan en la [tabla 1](#).

La Bx se practicó por vía transrectal con ajuste en número de cilindros según la edad y el volumen prostático, de acuerdo al nomograma de Viena<sup>9</sup> modificado con un mínimo de 10 cilindros; en primera Bx, centrados en la zona periférica e incluyendo la zona transicional ante Bx repetida o hallazgos ecográficos. Las Bx se practicaron bajo sedación y profilaxis con 400 mg/IV de ciprofloxacino en monodosis en la antesala de Bx. Las muestras de Bx se analizaron por los 4 uropatólogos integrantes de la sección de uropatología de

nuestro hospital. Se consensuó entre ellos y en cada caso el grado de Gleason de las muestras diagnosticadas de CaP con criterios post-ISUP 2005<sup>10</sup>. Se consideró CaP-AG aquel con Gleason suma en  $Bx \geq 7$ .

Se solicitó consentimiento informado a cada paciente para la extracción de muestra sanguínea y cálculo de 4KST y estudio. Se recogieron los datos demográficos necesarios para el cómputo del riesgo en los diferentes modelos analizados.

Se calcularon los riesgos de CaP-AG según PCPTRC 2.0 con y sin PSA-libre, ERSPC-RC 4 (al no tratarse de población de cribado poblacional) con estimación del volumen prostático, bien por tacto rectal bien por ecografía transrectal, así como el 4KST por el laboratorio de referencia. Para los cómputos de las predicciones de PCPTRC 2.0 y ERSPC-RC 4 se utilizaron los valores de PSA y PSA-libre obtenidos y usados para el cómputo del 4KST.

Las predicciones obtenidas se compararon mediante el análisis de sus distribuciones en los casos de CaP-AG frente a no CaP-AG (prueba U de Mann-Whitney, al no seguir distribución normal), áreas bajo la curva ROC (AUC) (comparación mediante test de DeLong), funciones de densidad de probabilidad, diagramas de caja y curvas de utilidad clínica. Los análisis fueron realizados con el lenguaje de programación estadística R.v.3.1.0.

## Resultados

En el total de las 51 biopsias practicadas se identificaron 24 de ellas como portadoras de CaP (47%), siendo en 12 casos un CaP-AG (23,5%), en una proporción extremadamente similar al estudio realizado por Parekh et al.<sup>5</sup> y posiblemente influenciado por ser una población preseleccionada por práctica clínica habitual con un alto riesgo de padecer CaP, de acuerdo a criterios de indicación restrictivos potencialmente diferentes, pero presumiblemente coincidentes entre el multicéntrico norteamericano y nuestro centro (edad, PSA, PSA-libre, tacto rectal, antecedentes familiares, volumen prostático).

La mediana de las probabilidades asignadas por 4KST a los 12 pacientes con CaP-AG fue de 51,5% (percentil 25-75: 25-80,5%), frente a 16% (P 25-75: 8-26,5%) en los 39 que no tenían CaP-AG ( $p=0,002$ ). Del mismo modo PCPTRC-2.0 con y sin PSA-libre y ERSPC-RC 4 con estimación de volumen prostático por tacto rectal o ecografía transrectal mostraron diferencias significativas entre la distribución de las probabilidades de padecer CaP-AG entre los pacientes con

**Tabla 2** Distribución de las probabilidades de CaP-AG asignadas por cada modelo predictivo según se trate o no de un CaP-AG

	No CaP-AG			CaP-AG			
	P-25	Mediana	P-75	P-25	Mediana	P-75	
4K-Score	8	16	26,5	25	51,5	80,5	p = 0,002
PCPT-2.0	6	8	15,5	10	20	29,5	p = 0,008
PCTT-2.0/PSA-libre	4,5	8	19	10	25	40,5	p = 0,011
ERSPC-RC 4	1	2	6,5	5	9	37	p = 0,001
ERSPC-RC 4 + DRE	3	6	14,5	6	11	42	p = 0,022

y sin CaP-AG, pero sin tanta separación entre ambos grupos (tabla 2).

Todos los modelos muestran una buena capacidad de discriminación con AUC por encima de 0,7, siendo el de mayor AUC el correspondiente a ERSPC-RC 4 con 0,807 (IC 95%: 0,672-0,904) seguido de 4KsT con 0,794 (IC 95%: 0,657-0,894), si bien ninguna diferencia de áreas entre los diferentes modelos alcanzó significación estadística, salvo en la comparación entre los 2 modelos de ERSPC-RC 4 (tabla 3).

Como ya hiciéramos con anterioridad en el análisis de modelos pronósticos de órgano-confinación tumoral<sup>11</sup>, hemos implementado la aplicación de funciones de densidad de probabilidad (FDP) a la comparación gráfica de la distribución de las probabilidades ofrecidas por cada modelo a los pacientes con CaP-AG y no CaP-AG, observándose en general que salvo en el caso de 4KsT, y sutilmente en el caso de ERSPC RC4-DRE, los diferentes modelos asignan probabilidades extraordinariamente bajas (inferiores al 50%) de padecer CaP-AG a los pacientes que realmente no lo padecen, mostrando pues un nulo índice de falsos positivos en probabilidades, tanto para PCPTRC como para ERSPC por encima del 50% (fig. 1A). Y en las mismas FDP se puede observar cómo 4KsT ofrece una distribución más creciente del riesgo de CaP-AG a los pacientes que lo tienen, frente a los otros modelos que salvo en el PCPTRC 2.0, que tiene un pico de distribución en probabilidades altas; todos los demás asignan probabilidades bajas de CaP-AG a los pacientes que realmente sí tienen CaP-AG y que se superponen a las ciertas bajas probabilidades de los pacientes que no tienen CaP-AG (fig. 1B).

En la figura 2, y como una simplificación de las funciones de densidad, se dibujan los diagramas de caja creados con las probabilidades asignadas por los modelos a los 51 pacientes, y representados según tengan o no CaP-AG. Se observa de un modo más claro cómo el rango de probabilidades asignadas por 4KsT a los pacientes con CaP-AG es más

amplio que en el caso de los otros modelos. De hecho, un paciente que fue biopsiado con un PSA de 356,6 ng/ml (59 años, caucásico, tacto rectal sospechoso, primera biopsia, % PSA libre: 18%) y que se confirmó como Gleason 9 (4 + 5) fue etiquetado de una probabilidad de CaP-AG del 95% por 4KsT, frente a un 76% y 59% por ERSPC-RC 4-DRE y sin volumetría por tacto rectal, sino por ecografía transrectal, y del 79% y sorprendentemente un 9% según se utilice el PCPTRC 2.0 sin o con PSA-libre.

En cualquier caso, en dicha figura confirmamos cómo las probabilidades asignadas por 4KsT y ERSPC-RC 4 son las que menos se solapan entre los pacientes con CaP-AG y sin él. Vemos a su vez cómo un punto de corte del 9% con 4KsT identifica al total de los 12 casos con CaP-AG, y excluye bajo él a algo más del 25% de los pacientes que no tienen CaP-AG; y por otro lado un 4% de probabilidad (de acuerdo al « > 3% » sugerido en el ERSPC-RC 4), igualmente identifica a casi la práctica totalidad de los CaP-AG con un ahorro similar de Bx con ERSPC-RC 4-DRE entre los no CaP-AG que 4KsT, y que es aún superior con los ERSPC-RC 4 sin tacto rectal.

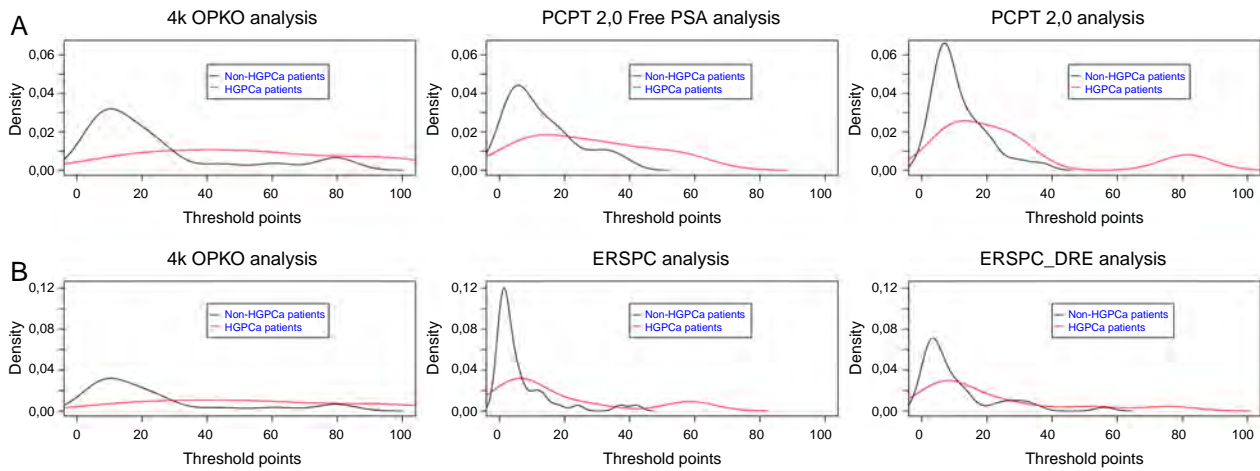
En cuanto a la utilidad clínica de los modelos en un proceso de cribado, también hemos analizado el número de biopsias evitadas y CaP-AG no diagnosticados, así como sus características usando los diferentes modelos predictivos, objetivando el ahorro de biopsias y pérdidas de diagnósticos de CaP-AG, y especialmente sus características, según los diferentes modelos. En general, se objetiva que las pérdidas de diagnósticos de CaP-AG con 4KsT parecen ser menos relevantes, de menor grado que con los otros modelos, siendo especialmente llamativo cómo con PCPTRC 2.0 las pérdidas de diagnósticos de Gleason 8 (4 + 4) son más llamativas que con el resto de modelos (anexo 1 [material adicional]).

Con el fin de conseguir una interpretación más clara de la aplicabilidad del marcador, hemos implementado en este estudio unas curvas de apoyo a la decisión clínica y que ofrecen el rendimiento diagnóstico de cada marcador

**Tabla 3** AUC-ROC de los diferentes modelos y comparación de la diferencias entre ellos. Se calculan las diferencias entre las distintas AUC de las distintas calculadoras mediante el test de De Long

	PCPT-2.0	PCPT-2.0/PSA-L	ERSPC-RC 4	ERSPC-RC 4 + DRE	4KsT
AUC (IC 95%)	<b>0,751</b> (0,610-0,861)	<b>0,748</b> (0,607-0,859)	<b>0,807</b> (0,672-0,904)	<b>0,717</b> (0,573-0,834)	<b>0,794</b> (0,657-0,894)
PCPT-2.0		p = 0,9627	p = 0,5058	p = 0,7026	p = 0,3864
PCTT-2.0/PSA-libre			p = 0,5757	p = 0,7924	p = 0,5684
ERSPC-RC 4				p = 0,0267	p = 0,8298
ERSPC-RC 4 + DRE					p = 0,2116



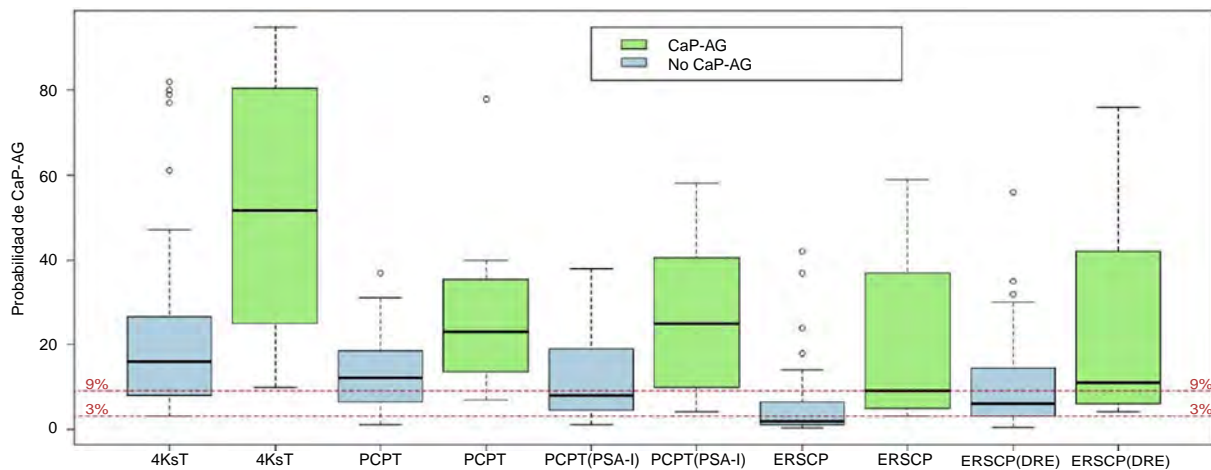


**Figura 1** A. FDP para las probabilidades de tener CaP-AG asignadas por 4KsT vs. PCPT 2.0 sin y con PSA-libre. B. FDP para las probabilidades de tener CaP-AG asignadas por 4KsT vs. ERSPC-RC 4 con volumetría prostática con y sin tacto rectal.

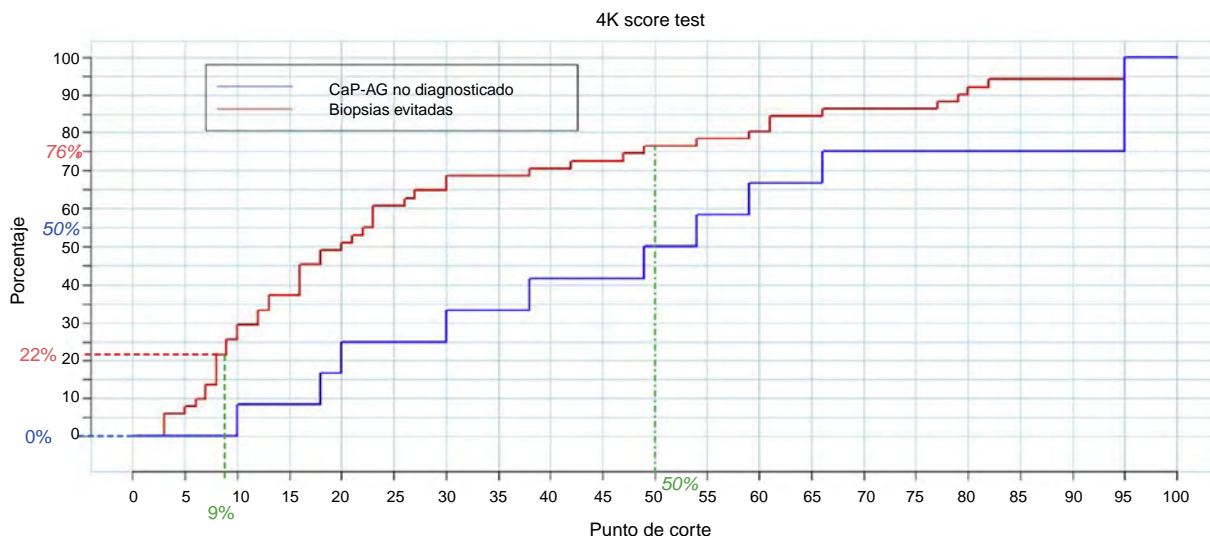
según la elección de diferentes puntos de corte. En un mismo gráfico se dibujan en el eje Y 2 curvas distintas medidas ambas en porcentaje. En la primera de ellas, para cada posible punto de corte del marcador, se nos ofrece el porcentaje de biopsias evitadas, y en la segunda curva, para los mismos puntos de corte, podemos ver el porcentaje de cánceres de alto grado infradiagnosticados. Por tanto, las curvas de utilidad clínica (CUC) son especialmente esclarecedoras para implementar el marcador en la práctica clínica diaria, mostrando cómo, por ejemplo, un punto de corte de probabilidad de CaP-AG del 9% con 4KsT (indicación de Bx solo ante  $4KsT \geq 9\%$ ) permitiría identificar correctamente a todos los pacientes con CaP-AG, con un ahorro de BxP del 22%, de reproducirse los resultados obtenidos en este estudio preliminar de 51 pacientes (fig. 3). Si pensamos que es admisible hasta un 10% de cánceres de alto grado con retraso en el diagnóstico, el porcentaje de biopsias evitadas subiría hasta el 45%. Estas mismas CUC resultan muy ilustrativas, igualmente para el resto de modelos de PCPTRC 2.0 (fig. 4) y de ERSPC-RC 4 (fig. 5).

### Discusión

En el elenco de marcadores en CaP ha irrumpido 4KsT como un marcador específico de CaP-AG, pero en realidad es una combinación ponderada de 7 variables de las que 4 sí son reales marcadores biológicos, séricos, en su concepto convencional (PSA total, PSA-libre, PSA-intacto, calcitreína humana 2 o hK2), y los otros 3 son factores clínicos asociados a la enfermedad: directamente proporcionales en el caso de edad y tacto rectal, e inversamente en el caso de la existencia de Bx previa. Estas características específicas de 4KsT que no reflejan sino que es un ajustado modelo de análisis multivariante de regresión logística optimizado para la existencia o no de CaP-AG, hacen que si bien conceptualmente deba compararse con otros marcadores de la existencia de CaP, disponibles aunque no optimizados en sus análisis iniciales para la predicción de riesgo de padecer CaP-AG sino para CaP, y que son PCA3<sup>12</sup> y Prostate Health Index (PHI)<sup>13</sup>, en realidad su comparación coherente debería ser frente a otros modelos multivariantes de riesgo de tener un CaP-AG, como son los derivados del estudio norteamericano sobre el



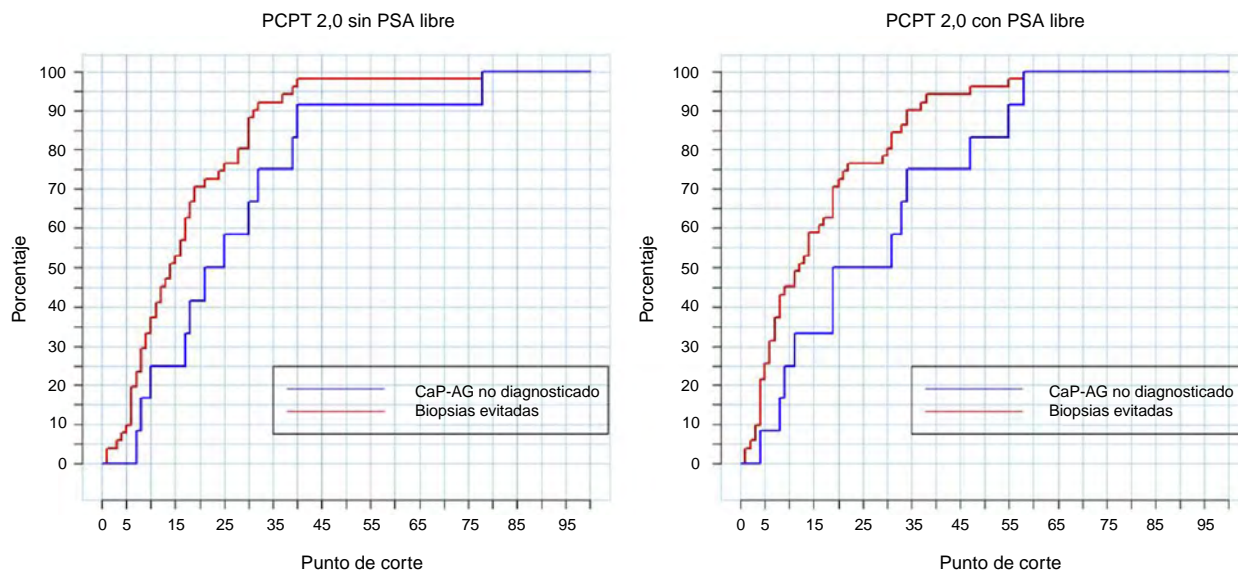
**Figura 2** Diagramas de caja de las probabilidades asignadas por cada modelo según se trate de pacientes con/sin CaP-AG (verde: pacientes con CaP-AG; azul: pacientes sin CaP-AG).



**Figura 3** Curvas de utilidad clínica para la estimación de CaP-AG mediante *4Kscore Test*. En la línea de abscisas se ubican los diferentes puntos de corte de decisión clínica coincidentes con la predicción ofrecida por 4KsT; al trazar una línea perpendicular sobre un determinado valor del punto de corte, esta corta la línea azul (CaP-AG no diagnosticado) en un determinado punto, y al trazar una línea horizontal al nivel de ese punto cuando, esta se encuentra con el eje de ordenadas, nos indica el porcentaje de pacientes de CaP-AG no diagnosticado para ese punto de corte. La misma línea perpendicular anterior corta la línea roja en un punto (biopsias evitadas), y su traslación al eje de ordenadas nos indica el número de biopsias evitadas para un determinado punto de corte. Por ejemplo: un punto de corte correspondiente a una probabilidad de CaP-AG del 9% ofrecida por 4KsT conduce a un 0% de pérdidas de diagnóstico de CaP-AG en nuestra serie de 51 pacientes, y a un ahorro del 22% de las biopsias. Del mismo modo, para una probabilidad del 50% que supondría biopsiar a todo aquel que 4KsT le asigne una probabilidad de CaP-AG superior al 50%, ello supondría que un 50% de los CaP-AG de nuestra serie no serían diagnosticados, y por otro lado se evitarían un 76% de Bx.

posible carácter preventivo de finasterida en la aparición de CaP (el PCPTRC 2.0, en sus versiones sin o con PSA-libre)<sup>7</sup> o los derivados del estudio europeo sobre el impacto en mortalidad del cribado poblacional masivo en CaP (el *ERSPC-Risk Calculator*, en su modelo 4 al corresponder nuestra muestra a población no sujeta a cribado poblacional)<sup>8</sup>, ambos disponibles *on-line*<sup>14,15</sup>.

El marcador 4KsT ha irrumpido con fuerza en el escenario diagnóstico del CaP al centrar su predicción en la estimación de CaP-AG. Su desarrollo clínico comenzó en la estimación del CaP, extrapolado el CaP-AG en forma de una combinación de 4 caliceínas con la adición de la edad y sobre series europeas del ERSPC, con las limitaciones de construirse sobre Bx sextante, series de cribado poblacional y criterios



**Figura 4** CUC para los modelos de PCPT 2.0.

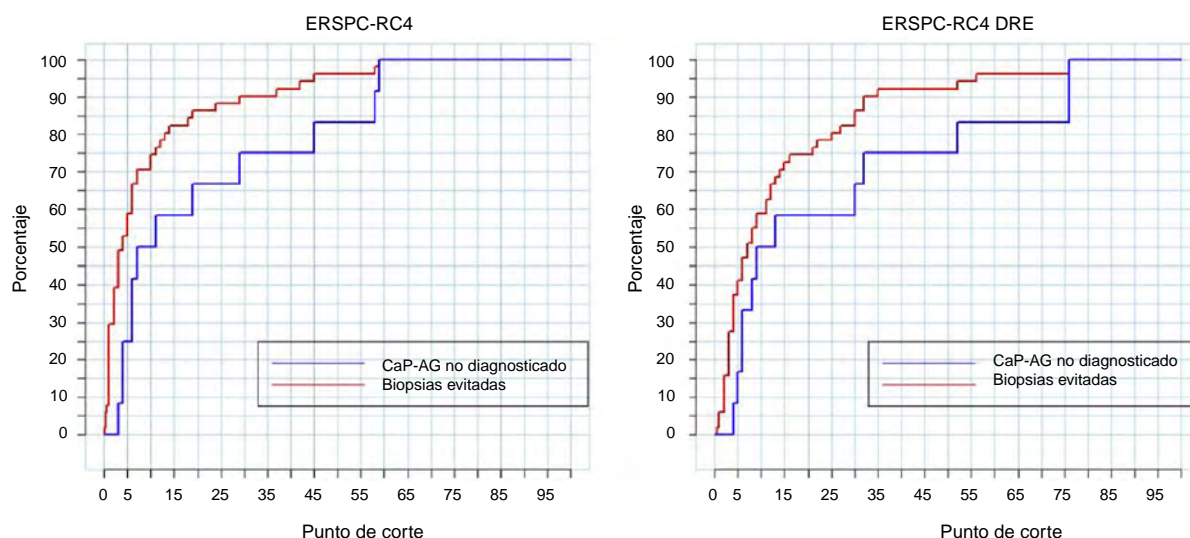


Figura 5 CUC para los modelos de ERSPC-RC 4.

de interpretación de BxP pre-ISUP 2005<sup>10</sup>; sin embargo, en su evolución actual y en su diseño como 4KsT con 7 variables se ha desarrollado sobre pacientes contemporáneos, sobre criterios de Bx según la práctica clínica habitual en 26 centros norteamericanos, Bx de al menos 10 cilindros y criterios de interpretación de CaP-AG post-ISUP 2005<sup>5</sup>.

De acuerdo al propósito específico de 4KsT y a la luz de las inquietudes actuales de evitar el sobrediagnóstico y sobretatamiento innecesario, hemos centrado nuestro análisis en los pacientes con CaP-AG (Gleason suma  $\geq 7$ ) frente a no CaP-AG (que incluye tanto no CaP como CaP con Gleason suma  $< 7$ ).

Hay que reconocer algunas limitaciones potenciales en el uso de cada uno de los 3 modelos predictivos. PCPTRC 2.0 se construye sobre pacientes sometidos a Bx sextante, con lo cual cabe esperar una inferior capacidad de identificación de CaP y CaP-AG frente a la Bx actual de al menos 10 cilindros; ello puede condicionar que las probabilidades ofrecidas por este modelo sean inferiores a la realidad, pues es un modelo ajustado a la inferior capacidad identificatoria de dicha Bx sextante. En el caso de ERSPC-RC 4 el modelo no permite introducir volúmenes prostáticos superiores a 110 cc ni PSA total superior a 50 ng/ml, siendo estos los límites superiores que se pueden introducir para el cómputo, y nuevamente se construyen sobre la capacidad identificatoria de Bx sextante, con lo cual igualmente las probabilidades ofrecidas pueden ser inferiores a la realidad, y en el caso de valores de volumen prostático o PSA extremos no influyen lo suficiente en la predicción en proporción real al verdadero valor, sino al límite que se puede introducir en la interfaz de entrada; por otro lado, en la consideración de CaP-AG contempla tanto el tratarse de Gleason  $\geq 7$  como ser un estadio clínico  $\geq T2b$ , conjunta o separadamente, lo cual ha podido sobredimensionar la estimación de CaP-AG. Además, tanto PCPTRC 2.0 como ERSPC-RC 4 en su estimación de CaP-AG no han incluido los criterios post-ISUP 2005, con la consabida migración de algunos Gleason 6 a Gleason 7 actuales. En el caso de 4KsT no hay limitación en cuanto a los valores de las variables, la Bx de próstata es de al menos 10 cilindros, los

criterios de interpretación histológica son post-ISUP 2005, pues son casos biopsiados ente 2013 y 2014, y en cualquier caso la serie más contemporánea y criterios de indicación según práctica clínica habitual son potencialmente más reproducibles y próximos a nuestro desarrollo actual. Estas realidades pueden haber condicionado que en estos pacientes el rango de probabilidades parece más amplio e individualizado en el caso de 4KsT que en los otros modelos (fig. 2).

Sin embargo, hemos de tener en cuenta que estos modelos pronósticos han de cumplir 2 finalidades, por un lado asignar a cada paciente su probabilidad individualizada de evento, lo más próxima a la real, lo que corresponde a una buena calibración<sup>16</sup>, pero por otro lado ser buenos elementos discriminatorios, clasificatorios, pues en realidad nuestro objetivo es saber si nuestro paciente es candidato a Bx por tener una probabilidad lo suficientemente alta de CaP-AG según cada modelo. En este sentido los modelos pueden arrojar probabilidades diferentes de CaP-AG a un mismo sujeto, como así ocurre en realidad, incluso unas más ajustadas a su realidad que otras, pero si un determinado punto de corte específico para cada modelo es capaz de identificar de un modo óptimo a los pacientes con o sin CaP-AG, ello sería suficiente e incluso priorizable, aunque las probabilidades no fueran lo suficientemente realistas.

Así hemos explorado la distribución de las probabilidades de los diferentes modelos (fig. 1), y la clasificación obtenida por cada uno según diferentes puntos de corte (fig. 2), y más aún las características de los errores de clasificación (anexo 1 [material adicional]). Así, un punto de corte del 4% ( $> 3\%$ ), como sugiere ERSPC-RC 4 para aplicar en su modelo, logra un ahorro de biopsias superior al 50% aplicando el modelo con volumetría por ecografía transrectal y superior al 25% con la estimación del volumen por tacto rectal (ERSPC-RC 4 + DRE), con 2 pérdidas de diagnóstico en el caso de ERSPC-RC 4 y ninguna con ERSPC-RC 4 + DRE. El PCPTRC 2.0 no recomienda ningún punto de corte específico para su uso, mientras que en el caso de 4KsT, aunque Parekh et al. no hayan definido específicamente ningún punto de corte, si aplicamos un punto de corte del 9%, como en algún momento



se sugiere, se identifican todos los CaP-AG de esta serie con un ahorro de biopsias del 21% del total.

No obstante, la situación deseable sería disponer de un método que permitiera tomar decisiones en el sentido de saber las consecuencias de aplicar un punto de corte y: primero, *saber cuántos diagnósticos de CaP-AG se perderían* con dicho punto de corte, y con ello decidir o debatir con nuestros pacientes y sus factores de comorbilidad el riesgo de hacer o no una biopsia y su beneficio esperado; y segundo, *conocer el número de Bx evitadas* con dicho punto de corte para estimar en términos de gestión el ahorro de biopsias y el análisis de coste-eficacia de aplicar estos modelos, no exentos de coste económico añadido en el caso del 4KsT (coste de logística, determinación y cómputo final, 230€<sup>17</sup>) o en la realización de la ecografía transrectal del modelo ERSPC-RC4 (coste de realización, 37€)<sup>18</sup>, frente al ahorro en la no realización de la propia Bx, tarifada en su análisis anatómopatológico en 42€<sup>18</sup>, a los que sumar un coste variable según se realice en régimen ambulatorio, corta estancia o ingreso, anestesia local o general o régimen de antibioterapia entre otras variables, y según todo ello el número de profesionales implicados, que encarece el procedimiento, pudiendo justificar el desembolso inicial. Estos objetivos se cubren debidamente con las CUC que hemos diseñado genéricamente para estos entornos de toma de decisión, y que aplicamos a esta realidad mostrando las pérdidas de diagnóstico de CaP-AG (fig. 3, línea azul) y el ahorro simultáneo de Bx (fig. 3, línea roja) para los diferentes puntos de corte. La máxima utilidad de las CUC como herramienta de ayuda en la toma de decisiones se potencia cuando estas se utilizan en un modo dinámico en el que al variar la predicción obtenida se obtiene de modo exacto e inmediato el ahorro de Bx, así como las pérdidas de diagnósticos no deseados de CaP-AG<sup>19</sup>. Por tanto, tenemos una herramienta de apoyo en la toma de decisiones sobre la aplicación de los marcadores, de modo que en un rango continuo de puntos de los diferentes corte posibles obtenemos inmediatamente una información clara de su utilidad en la práctica clínica.

La principal limitación de este estudio es su tamaño muestral de 51 pacientes, que aun cuando han reproducido la tasa de detección de CaP y CaP-AG obtenida por Parekh et al., corresponden a un estudio piloto cuyos resultados, tanto como validación externa de 4KsT, PCPTRC 2.0 y ERSPC-RC 4, como comparación de la capacidad de discriminación entre modelos (tabla 3), o como análisis para la optimización de la elección de puntos de corte de utilidad clínica (figs. 3-5) necesitan de una validación externa con un mayor tamaño muestral.

## Conclusiones

Los modelos predictivos de análisis multivariante pre-Bx en la estimación de CaP-AG ofrecen una buena capacidad de discriminación. El 4KsT es un buen modelo clasificatorio en su conjunto de CaP-AG, seguido de ERSPC-RC 4 y PCPTRC 2.0. Las CUC son una herramienta de fácil implementación e interpretación para la elección de puntos de corte de decisión clínica. Este estudio preliminar debe ser interpretado con cautela, a la espera de su confirmación con un tamaño muestral superior.

## Financiación

OPKO Health Europe ha proporcionado la logística, análisis y cálculo de 4KsT en cada uno de los 51 pacientes.

## Conflicto de intereses

Ángel Borque Fernández, José Rubio Briones y Luis M. Esteban Escaó han participado como ponentes y asesoría científica de OPKO Health Europe.

## Appendix A. Supplementary data

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.09.006>.

## Bibliografía

1. Rubio-Briones J, Iborra I, Ramírez M, Calatrava A, Collado A, Casanova J, et al. Obligatory information that a patient diagnosed of prostate cancer and candidate for an active surveillance protocol must know. *Actas Urol Esp.* 2014;38:559-65.
2. Rubio-Briones J, Borque A, Esteban LM, Iborra I, López PA, Gil JM, et al. Preliminary results from the monitoring programme of the active surveillance for prostate cancer in Spain of the Society Spanish of Urology. *Actas Urol Esp.* 2015, pii:S0210-4806(15)00166-7. doi: 10.1016/j.acuro.2015.05.006. [Epub ahead of print] English, Spanish.
3. Emberton M, Gómez-Veiga F, Ahmed H, Dickinson L. How will focal therapy fit in with existing treatments? *Actas Urol Esp.* 2013;37:597-602.
4. Lista F, Gimbernat H, Cáceres F, Rodríguez-Barbero JM, Castillo E, Angulo JC. Multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of extracapsular invasion and other staging parameters in patients with prostate cancer candidates for radical prostatectomy. *Actas Urol Esp.* 2014;38:290-7.
5. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A Multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68:464-70.
6. Hansen J, AuPrich M, Ahyai SA, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, et al. Initial prostate biopsy: Development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol.* 2013;63:201-9, doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.030. Epub 2012 Jul 20.
7. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:529-34.
8. Krane R, Roobol MJ, Schröder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis, an illustration of its possible use in prostate cancer screening and prostate cancer treatment counseling. *Prostate.* 2008;68:1674-80.
9. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M. The Vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005;174:1256-60.
10. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *American J Surg Pathol.* 2005;29:1228-42.



11. Borque Á, Rubio-Briones J, Esteban LM, Sanz G, Domínguez-Escrig J, Ramírez-Backhaus M, et al. Implementing the use of nomograms by choosing threshold points in predictive models: 2012 updated Partin Tables vs a European predictive nomogram for organ-confined disease in prostate cancer. *BJU Int.* 2014;113:878–86.
12. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, Vickers AJ, van Leenders GJ, Steyerberg EW, et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol.* 2014;66:1109–15.
13. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison between the four-kallikrein panel and Prostate Health Index for predicting prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68:139–46.
14. Prostate Cancer Prevention Trial-Risk Calculator 2.0 [consultado 14 Jul 2015]. Disponible en: <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>
15. European Research Screening Prostate Cancer-Risk Calculator 4 [consultado 14 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/assess-your-risk-of-prostate-cancer>
16. Borque Á, Esteban LM, Sanz G, Rubio-Briones J, Gil Sanz MJ. Utilidad de los nomogramas clínicos y modelos predictivos del CaP. Factores clínicos de predicción de agresividad tumoral. *Arch Esp Urol.* 2015;68:267–81.
17. Opko Health Europe, S.L.U. Actualizado a 2 de septiembre de 2015.
18. Orden SLT/42/2012 de 24 de febrero, por la que se regulan los supuestos y conceptos facturables y se aprueban los precios públicos correspondientes a los servicios que presta el Instituto Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, número 6079; 02-03-2012.
19. Curvas de Utilidad Clínica, para 4Kscore Test, estudio preliminar [consultado 14 Jul 2015]. [https://urostatisticalsolutions.shinyapps.io/4k\\_score/](https://urostatisticalsolutions.shinyapps.io/4k_score/)