



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

Sensibilidad y especificidad del prostate health index para la detección de cáncer prostático en población en zona gris de antígeno prostático atendidos en el hospital general "Dr. Manuel Gea González" de enero 2019 a enero 2022.

TÉSIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO AGUILAR MENDEZ

ASESORES:

Dr. Jorge Gustavo Morales Montor

Adscrito al Departamento de Urología.

Dr. Williams Arony Martinez Flores

Investigador en Ciencias Médicas.

Ciudad de México, Agosto de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

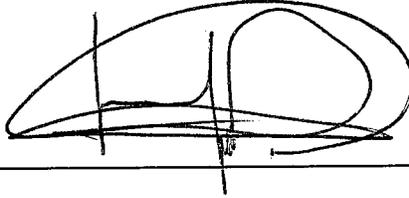
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

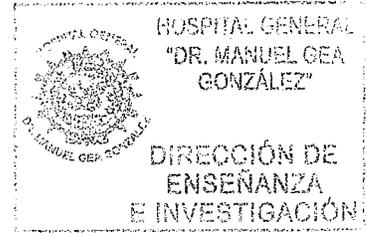
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



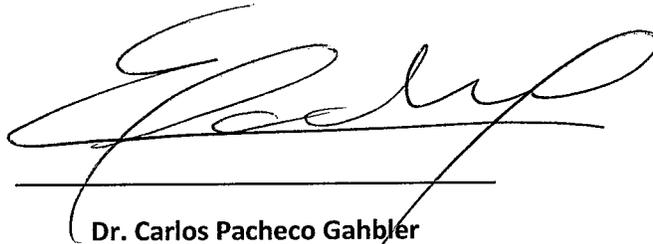
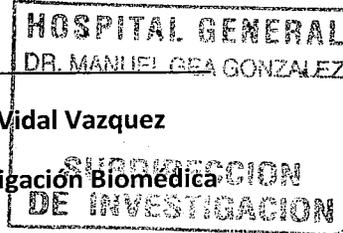
Dr. Héctor Manuel Prado Calleros

Director de Enseñanza e Investigación



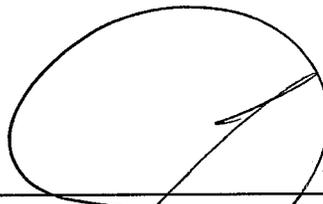
Dra. Rosa Patricia Vidal Vazquez

Subdirectora de Investigación Biomedica



Dr. Carlos Pacheco Gahbler

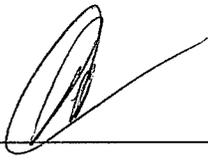
Profesor titular del Curso de Urología y Jefe de la División



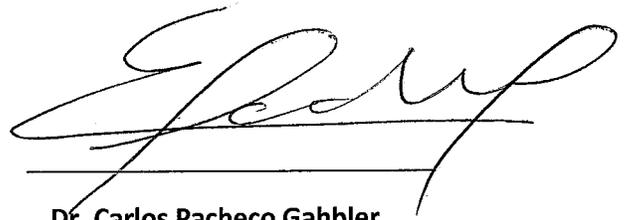
Dr. Jorge Gustavo Morales Montor

Especialista en Urología, Adscrito al Departamento de Urología.

Este trabajo de tesis con número de registro: 28-48-2022 presentado por el Dr. Marco Antonio Aguilar Méndez y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Jorge Gustavo Morales Montor con fecha Agosto de 2022.



Dra. Rosa Patricia Vidal Vazquez
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Carlos Pacheco Gahbler
Investigador Principal

Sensibilidad y especificidad del prostate health index para la detección de cáncer prostático en población en zona gris de antígeno prostático atendidos en el hospital general “Dr. Manuel Gea González” de enero 2019 a enero 2022.

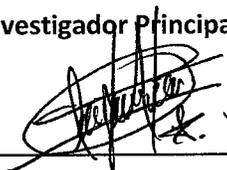
Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Urología bajo la dirección del Dr. Jorge Gustavo Morales Montor con el apoyo del Dr. Carlos Pacheco Gahbler y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



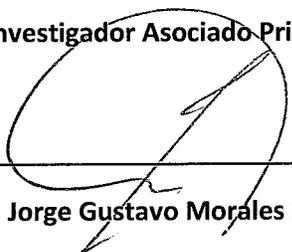
Dr. Carlos Pacheco Gahbler

Investigador Principal



Dr. Marco Antonio Aguilar Méndez.

Investigador Asociado-Principal



Dr. Jorge Gustavo Morales Montor

Investigador Asociado



Dr. Williams Arony Martínez Flores

Investigador Asociado



Qc Judith Rodríguez Medina

Investigadora Asociada

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por ser mi guía en todo momento y darme fuerzas, salud, inteligencia, perseverancia y amor para lograr cada uno de mis objetivos.

A mis padres y hermana:

Por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por el amor y comprensión recibida, por su apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida, y a mi ángel que desde el cielo siempre cuida de mi.

A mi Alma Mater, el Hospital General Dr. Manuel Gea González:

Por permitirme formar parte de esta casa de estudios, formarme como profesional y poder estudiar una maravillosa especialidad como lo es Urología.

A mis profesores:

Que me transmitieron sus conocimientos, consejos y me guiaron durante el camino de mi formación tanto académica, profesional y personal.

A mi director de tesis y asesores:

Dr. Carlos Pacheco Gahbler; Dr. Jorge Gustavo Morales Montor y Dr. Williams Arony Martínez Flores por haberme brindado su conocimiento científico, su capacidad para ser mi guía, brindarme su apoyo, tiempo compartido y asesorías durante las dudas presentadas en la elaboración de la tesis, permitiendo una mejor formación como profesional.

A mi novia:

Por apoyarme y aconsejarme durante mis años de formación, darme fuerzas para seguir adelante en los momentos difíciles, por impulsarme a dar lo mejor de mí cada día, por todo el amor y aventuras compartidas a su lado.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

Tabla de contenido

I. RESUMEN	3
II. INTRODUCCIÓN Y MARCO DE REFERENCIA.....	5
III. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1. Universo de estudio:.....	18
3.2 Población de estudio:	18
3.3 Tamaño de la muestra:	18
3.4 Criterios de selección:.....	18
IV. Descripción de los procedimientos:	19
V. Análisis estadístico	19
VI. RESULTADOS	20
VII. DISCUSIÓN.....	21
VIII. CONCLUSIÓN	22
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
X. ANEXOS	26

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna más común en hombres, con una mortalidad del 1% al 2% de todos los pacientes que lo padecen¹. En México, es la principal causa de muerte por cáncer en los hombres mayores de 50 años². El estirpe histológico más común es el adenocarcinoma³. El cuadro clínico del CaP es inespecífico y dependiente del estadio de la enfermedad, variando desde asintomático, presencia de síntomas del tracto urinario inferior, hematuria, disfunción eréctil, dolor óseo en caso de enfermedad metastásica, entre otros⁵. Actualmente existe controversia con respecto a si existe un beneficio real de utilizar el cribado únicamente con el APE, teniendo en cuenta que su sensibilidad y especificidad son relativamente bajas (72% y 50% respectivamente)⁸, debido a ello es que se presenta una alta tasa de falsos positivos, por lo que es necesario el estudio y aplicación de nuevos métodos de cribado, como los biomarcadores, que den una mejor especificidad y un mejor apoyo para el diagnóstico de CaP, con lo cual se disminuiría la cantidad de pacientes sometidos a biopsias y sus complicaciones¹². Con base en dicha búsqueda y con el objetivo de disminuir el número de biopsias innecesarias es que se han generado nuevos biomarcadores, entre ellos el Índice de Salud Prostática (PHI), este ha demostrado ser más específico que el APE total y libre, sobre todo cuando el APE se encuentra en zona gris y hay duda sobre biopsiar o no al paciente.

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad y especificidad del Prostate Health Index en la detección de cáncer de próstata en los pacientes en zona gris de antígeno prostático atendidos en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de enero 2019 a enero 2022.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional analítico transversal retrospectivo, para determinar la sensibilidad y especificidad del Prostate Health Index (PHI) para la detección de cáncer de próstata en pacientes con antígeno prostático específico (APE) en valores de zona gris, en el que se observaron 260 expedientes (teniendo en cuenta que el cálculo para el tamaño de la muestra se realizó con una fórmula para estudios con prueba de hipótesis teniendo una confianza del 95% y una precisión de 95) que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión atendidos en la consulta externa del Servicio de Urología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante el período de enero 2019 a enero 2022. Se realizó un análisis de las características de los pacientes y sus variables, así como un análisis estadístico mediante una curva ROC y se obtuvo el área bajo la curva con IC= 0.762-0.967, $p < 0.05$, utilizando el programa SPSS (v24.0) (IBM Corp, Armonk, Nueva York). Así mismo se determinó el mejor punto de corte a través del índice de Youden, al igual se realizaron pruebas de sensibilidad y especificidad del PHI. Por otra parte, se calculó también el coeficiente de variación o razón de verosimilitudes positiva (RV+) y negativa (RV-), lo anterior con la intención de realizar el nomograma de Fagan.

RESULTADOS: La observación fue de 260 pacientes de los cuales la edad promedio fue de 67 ± 9 años, así pues, al agruparlos por edad decenal se observó que el 36.9% de los pacientes se encontraba entre los 60 y 69 años de edad, el 21.9% entre los 50 y 59 años y solo el 0.8% tenía 90 años. El valor promedio del APE en estos pacientes fue de 6.6 ± 1.7 ng/mL, oscilado en un rango entre los 4 y 10 ng/mL. En cuanto a los valores de PHI de los pacientes se encontró que en promedio tenían una puntuación de 29.8 ± 23.2 , teniendo un puntaje mínimo de 4.8 y un máximo de 258, de tal manera que, al agruparlos de acuerdo a la probabilidad de presentar cáncer de próstata (CaP) determinada por los puntajes de PHI, se observó que el 12.3% de los pacientes presentaban una alta probabilidad, es decir presentaban un puntaje de PHI igual o mayor de 41. La prevalencia de CaP en este grupo de pacientes comparándolos con la biopsia positiva de próstata fue del 7.7% teniendo una diferencia de 4.6% con lo observado con los valores de PHI de los pacientes con probabilidad de cáncer. Hablando de las características de los pacientes con CaP el promedio de edad fue de 68 ± 10 , así mismo la mitad de estos eran menores de 71 años, se evaluó también la estirpe histológica del cáncer encontrando que en el 100% de los pacientes fue Adenocarcinoma. En relación a la escala de Gleason se encontró que el 45% tenían un puntaje de $4+4=8$, el 25% $3+4=7$ y el 5% $4+5=9$. En cuanto al valor de PHI el valor promedio determinado en el índice fue de 76 ± 57 , es importante destacar que la mitad de los pacientes con CaP confirmado mediante biopsia tenían un PHI de 56 o más. Con base en lo anterior se observó que

el 75% de los pacientes en los que la biopsia tuvo un resultado positivo, tenían un PHI que calculo una probabilidad alta de padecer cáncer, es decir presentaban valores de dicho índice por arriba de 41. Con los valores obtenidos del PHI de los pacientes y comparado con el resultado histopatológico de la biopsia se elaboró la curva ROC de la prueba, de tal forma que al calcular el área bajo la curva se determinó que esta tiene una buena capacidad de predicción (86.4%) en cuanto a la presencia de la enfermedad (área bajo la curva= 0.864, IC= 0.762-0.967, $p<0.05$), así mismo se determinó el mejor punto de corte a través del índice de Youden, con un valor de PHI de 41 (obteniendo solo un 7% de falsos positivos). Al evaluar los resultados obtenidos con el PHI y el resultado de biopsia, se detectó que el PHI presentó una sensibilidad de 75%, y una especificidad de 92.9%, así mismo, su valor predictivo positivo fue de 47% y el valor predictivo negativo de 98%. Se calculó también la razón de verosimilitudes positiva (RV+) y negativa (RV-), ello tomando en cuenta como probabilidad pre test a la prevalencia obtenida en la población de estudio, de tal manera que la RV+ fue de 10.6 (IC= 6.27-18) y la RV- de 2.7 (IC=0.13-0.58), de tal manera que al graficar mediante el nomograma de Fagan se observa un 48% de probabilidad de que si el paciente resulta positivo con el PHI tenga la enfermedad y solo un 2% de tener la enfermedad en caso que la prueba de PHI resulte negativa.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN:

PALABRAS CLAVE: PHI, APE, Sensibilidad, Especificidad, Cáncer de próstata, Zona gris de APE. .

II. INTRODUCCIÓN Y MARCO DE REFERENCIA

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna más común en hombres, con una mortalidad del 1% al 2% de todos los pacientes que lo padecen¹. En México, es la principal causa de muerte por cáncer en los hombres mayores de 50 años². El estirpe histológica más común es el adenocarcinoma³. Los factores de riesgo más importantes para su aparición son la raza, edad y antecedente familiar de CaP. Los afroamericanos son el grupo étnico con mayor incidencia de la enfermedad, seguidos por caucásicos y en tercer lugar los hispanos⁴.

Cerca del 36% de los casos de Cap se diagnostican en la octava década de la vida y el 31% en la novena, por lo que una edad avanzada se considera el factor de riesgo más importante para la aparición de la enfermedad. Cerca del 10% de los casos de CaP son hereditarios⁴. El cuadro clínico del CaP es inespecífico y dependiente del estadio de la enfermedad, variando desde asintomático, presencia de síntomas del tracto urinario inferior, hematuria, disfunción eréctil, dolor óseo en caso de enfermedad metastásica, entre otros⁵.

El diagnóstico definitivo es histopatológico y se obtiene realizando una biopsia prostática, mediante abordaje transrectal o transperineal, siendo más frecuente el primero, lo cual hace que el paciente no asista o quiera retrasar el procedimiento⁶. Ya que estos pacientes tienen peor pronóstico por un diagnóstico tardío y pueden ver reducido el tiempo de sobrevida global media. Las fracturas óseas, como complicación por un diagnóstico tardío y con enfermedad metastásica, son un problema grave, tanto para el tratamiento de estas y para la calidad de vida del paciente, lo que tiene un impacto social y familiar importante⁷.

Dentro del screening y seguimiento para el diagnóstico del Cap el antígeno prostático específico (APE) es usado ampliamente, sin embargo su sensibilidad y especificidad son relativamente bajas (72% y 50% respectivamente), ya que este parámetro se puede elevar por múltiples condiciones (infecciones urinarias, traumatismos prostáticos, crecimiento prostático)⁸, debido a ello es que algunos expertos y asociaciones han trabajado en diferentes pruebas que tengan mayor sensibilidad y especificidad para detectar tempranamente el cáncer asegurando así un mejor tratamiento, calidad de vida y sobrevida del paciente⁷.

Con base en dicha búsqueda y con el objetivo de disminuir el número de biopsias innecesarias es que se han generado nuevos biomarcadores, entre ellos el Índice de Salud Prostática (PHI), este ha demostrado ser más específico que el APE total y libre, sobre todo cuando este se encuentra en zona gris y hay duda sobre biopsiar o no al paciente y con ello se ha logrado disminuir el sobre diagnóstico, la morbilidad asociada y procedimientos innecesarios esto es debido al algoritmo que utiliza, (APE total, fracción libre de APE y p2APE),⁹ logrando así una sensibilidad del 93% y especificidad del 37%, sin embargo en México no existe evidencia de esto, ya que a pesar de que es un biomarcador ampliamente conocido, no son muchos los laboratorios que lo procesan¹⁰.

1.- Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es un tumor maligno (las células de la próstata comienzan a crecer en forma descontrolada) que empieza a crecer en la glándula prostática, principalmente en la zona periférica (hasta en un 80%) y que en sus etapas iniciales no presenta síntomas específicos. Más del 65% de todos los cánceres de próstata se diagnostican en hombres de más de 65 años¹.

a.- Generalidades y aspectos epidemiológicos

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común en hombres, responsable del 1% al 2 % de las muertes totales en hombres¹. En México es considerada la principal causa de muerte por cáncer en personas mayores de 50 años, aunque las tasas de incidencia de todos los cánceres combinados son casi el doble en los países más desarrollados que en los menos desarrollados, tanto en hombres como en mujeres, las tasas de mortalidad son sólo entre un 8% y un 15% más altas en los países más desarrollados².

En la actualidad se han identificado una serie de mutaciones raras pero de alto riesgo (p. ej., BRCA2, BRCA1, PAX 2, HOXB13) y de alelos de bajo riesgo pero comunes¹. La estirpe histológica más común corresponde al adenocarcinoma³.

El cáncer de próstata (CaP) constituye una gran carga para la sociedad tanto en los países desarrollados económicamente y subdesarrollados. Debido al crecimiento, el envejecimiento de la población y los factores de riesgo establecidos la incidencia está aumentando. Según las cifras estimadas de la página de GLOBOCAN, en 2012 se produjeron unos 14.1 millones de nuevos casos de cáncer y 8.2 millones de muertes en todo el mundo². Aproximadamente 10% de los casos son hereditarios⁴.

b.- Factores de riesgo

Los principales factores para la presentación de cáncer de próstata son:

- La raza: El grupo étnico con mayor incidencia de la enfermedad son los afroamericanos, seguidos por caucásicos y en tercer lugar los hispanos, por ello es que se ha asociado con mayor frecuencia de padecer cáncer de próstata en la raza negra.
- La edad: Tener una edad avanzada es considerada como el factor de riesgo más importante para padecer CaP, un ejemplo claro de esto es que a los 80 años se diagnostica un 36% de los casos y un 31% a los 90 años⁴.
- El antecedente de CaP familiar: ya sea en primer o segundo grado, el riesgo para padecer CaP se duplica en sujetos con antecedente familiar de CaP y en caso de tener a más de un familiar esté se puede quintuplicar.

c.- Cuadro clínico

El cuadro clínico es principalmente asintomático, sin embargo puede presentar algunos síntomas como:

- Retención aguda de orina
- Pujo
- Polaquiuria
- Nicturia
- Impotencia sexual
- Pérdida de peso
- Hematuria
- Tacto rectal sospechoso.

En estadios localmente avanzados o metastásicos el síntoma principal es el dolor óseo, debido a que el principal sitio de metástasis es el esqueleto axial predominantemente^{5,7}.

d.- Diagnostico

Existen múltiples métodos de cribado o screening, dentro de los cuales están disponibles en México:

- APE: Es una glucoproteína formada en las células epiteliales de la próstata, su principal función es la lisis del coágulo eyaculatorio y promover la motilidad espermática, este se puede elevar por múltiples situaciones (hiperplasia prostática, infecciones del tracto urinario, instrumentación urológica, eyaculación o trauma), esta glucoproteína viaja en el sistema circulatorio unido con antiproteasas (alfa 1 antiqumiotripsina, alfa 1 proteasa inhibidora y alfa 2 macroglobulina). Cuando tenemos una elevación del antígeno (>4ng/ml) se debe solicitar la fracción libre la cual circula libre en el torrente sanguíneo, que en presencia de CaP, esta fracción libre disminuye (<25%), por lo que este paciente es candidato a realizar biopsia de próstata para el diagnóstico definitivo⁴⁶.
- Tacto Rectal (TR): Más del 70% de los CaP se localizan en la zona periférica y podrían detectarse por TR cuando el volumen tumoral es mayor a los 0.2 ml, y es aquí donde toma gran importancia el TR⁶. El TR tiene un valor predictivo positivo que va del 5% al 30% con valores de APE >2 ng y se ha llegado a observar que el hecho de tener un TR sospechoso (que se define como la presencia de un nódulo o tumoración palpable en la próstata) aumenta el riesgo de tener CaP hasta 2.5 más veces. Actualmente la recomendación es complementar el TR más la toma de APE lo cual aumenta la sensibilidad y especificidad de ambos⁴⁶.

- TMPES2:ERG: Este estudio es una combinación de genes que miden factores de transcripción regulados por andrógenos en el cromosoma 21 (implicado en la patogénesis del CaP), este estudio puede medirse con un estudio de orina, sin embargo su alto costo y su baja sensibilidad han sido contradictorios a la hora de solicitarlo⁴⁶.
- 4K SCORE: Panel de glucoproteínas también llamado las cuatro calicreínas que consta de realizar mediciones del APE total, APE libre, APE intacto y la calicreína humana relacionada con la peptidasa 2, el hecho de realizar la medición de estas calicreínas ha demostrado mejorar la detección de CaP, principalmente a que con Gleason >7 (lo que se conoce como CaP significativo)^{7,46}.
- PHI: Este estudio es una fusión del APE total, APE libre y pro-APE, una vez teniendo estos estudios se realiza una fórmula matemática para sacar una puntuación y en base a esto otorgar una probabilidad de tener CaP, múltiples estudios han demostrado que tiene el doble de sensibilidad que el APE total y el APE libre, específicamente en pacientes que cuentan con APE total entre 2 y 10 ng/ml. Dicha sensibilidad se calcula que es del 75%.

Una vez que se realiza cualquiera de estos estudios de screening corroborando la posibilidad diagnóstica de CaP, se tiene que realizar el diagnóstico definitivo de CaP el cual se obtiene por medio de una biopsia de próstata (transrectal o transperineal), en las cuales el médico patólogo observa la forma de las células glandulares de la próstata y emite el diagnóstico histopatológico de CaP.^{12,13}

La biopsia guiada por ultrasonido sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico del CaP, sin embargo esta tiene un rango de falsos negativos que va del 21% al 28% y de infraestadificar (que significa otorgar una clasificación de Gleason menor a la que realmente tiene el paciente) de hasta el 17% de los mismos¹².

Todo esto conlleva a que un cierto porcentaje de pacientes tenga que ser sometido a una nueva serie de biopsias para determinar el diagnóstico definitivo lo cual aumenta el riesgo quirúrgico para el paciente y aumenta el gasto económico del hospital, y es en estos pacientes donde los nuevos métodos de screening (PHI, 4K Score) son más útiles ya que aumentan la posibilidad de diagnosticar CaP desde la 1era biopsia⁶.

- Lineamientos para biopsia.

Los lineamientos y guías de práctica clínica mexicanas mencionan como indicaciones para realizar una biopsia a aquellos pacientes que cuenten con las siguientes características:

- Tacto rectal sospechoso y elevación del APE.
- Tacto rectal no sospechoso, pero que cuente con niveles de APE entre 4 y 10 ng/ml y/o disminución del 20% de la fracción libre y/o densidad menor de 0.15 ng/ml/g y/o aumento en el APE mayor a razón de 0.75 ng/ml/año.
- Tacto rectal no sospechoso + elevación del APE mayor de 10 ng/ml¹¹.

e.- Estadificación

El sistema que se usa para la estadificación de esta enfermedad es el de Gleason y que a su vez sirve para evaluar el pronóstico de los pacientes con CaP. Tiene dos componentes:

- El patrón dominante: Que es aquel que predomina en más del 50% de la muestra, observada bajo microscopio, el cual debe compartir el mismo patrón glandular (la forma y características celulares).
- El secundario: Que es aquel patrón que se observa bajo microscopio y que contribuye con menos del 50% pero más del 5% de la muestra (patrón glandular)^{13,14}.

A cada uno de ellos se le asigna un valor del 3 al 5 dependiendo de los patrones histopatológicos (forma de las células observadas) y posteriormente se suman, dando un valor total de 6 al 10^{7,13,14}. La forma en la que se reporta es la del componente dominante primero y el secundario después (ejem. 4+3).

Las características histopatológicas de cada uno de los 3 patrones que se pueden encontrar son los siguientes:

- Patrón tipo 3: este patrón es el más común y se encuentra representado por glándulas neoplásicas que pueden estar agrupadas o individuales, típicamente son pequeñas. Este patrón incluye estructuras cribiformes con una formación llamada de glándula en glándula^{13,14}.
- Patrón 4: Caracterizado por glándulas fusionadas, que ya no se encuentran de manera individual, forman un patrón de aspecto fusionado e irregular con múltiples células con abundante citoplasma claro en su interior^{13,14}.
- Patrón 5: Se observa necrosis en estas estructuras, al igual involucra crecimiento sólido del tumor con cualquier trazo o parte de la formación glandular^{13,14}.

Realizar una adecuada estadificación de la enfermedad tiene un rol pronóstico y terapéutico muy relevante. Siendo el más común la TNM que es el sistema de estadificación de cáncer de mayor uso en la actualidad.

- La T se describe el tamaño y extensión del tumor primario.
- La N se refiere a la extensión o diseminación del cáncer que se a los ganglios o nódulos linfáticos cercanos al tumor primario.
- La M se refiere a si el cáncer tiene metastasis, es decir, que el cáncer se ha diseminado (por vía hematogena, linfática, etc) desde el tumor primario a otras partes del cuerpo.

Cuando se usa el sistema TNM para describir el CaP, estará acompañado de números después de cada letra que dan más detalles acerca del cáncer (por ejemplo, T1N0M0 o T3N1M1) La figura 1 explica el significado de letras y números¹⁶.

TNM PROSTATE CANCER

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System For Prostate Cancer (8th ed., 2017)
Table 1. Definitions for T, N, M
Clinical T (cT)

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor that is not palpable
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy found in one or both sides, but not palpable
T2	Tumor is palpable and confined within prostate
T2a	Tumor involves one-half of one side or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one side but not both sides
T2c	Tumor involves both sides
T3	Extraprostatic tumor that is not fixed or does not invade adjacent structures
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.

Pathological T (pT)

T	Primary Tumor
T2	Organ confined
T3	Extraprostatic extension
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral) or microscopic invasion of bladder neck
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
Note: There is no pathological T1 classification.	
Note: Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor, indicating residual microscopic disease.	
N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No positive regional nodes
N1	Metastases in regional node(s)
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Nonregional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease
Note: When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. M1c is most advanced.	

Fuente: NCCN 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

Figura 1. Clasificación de Cáncer de próstata. TNM

Actualmente el cáncer de próstata también se estadifica por grupos de riesgo para presentar recurrencia bioquímica, de acuerdo a las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), esto se refiere a la posibilidad de tener enfermedad residual o metastásica después de dar un tratamiento con intento curativo, ya sea de tipo quirúrgico o médico, y se diagnostica tomando APE tiempo después de cada procedimiento en un momento determinado, donde se utilizan parámetros clínicos, paraclínicos y patológicos para su estadificación, estos se especifican y explican dentro de la siguiente tabla¹⁶.

Tabla 1. Grupos de riesgo en Cáncer de Próstata.

Grupo de riesgo	Características clínico-patológicas
Muy bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • T1c y • Puntaje de Gleason ≤ 6 (grado grupo 1) y • PSA < 10 ng/mL y • Menos de 3 fragmentos/cores de biopsias positivos, con cáncer $\leq 50\%$ en cada fragmento/core y • Densidad de PSA < 0.15 mg/mL/g
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • T1 – T2a y • Puntaje de Gleason ≤ 6 (grado grupo 1) y • PSA < 10 ng/mL
Riesgo intermedio favorable	<ul style="list-style-type: none"> • T2b – T2c o • Puntaje de Gleason 6 o 7 (grado grupo 1 o 2) o • PSA 10 – 20 ng/mL • Porcentaje de fragmentos/cores positivos $\leq 50\%$
Riesgo intermedio desfavorable	<ul style="list-style-type: none"> • T2b – T2c o • Puntaje de Gleason 3 + 4 = 7 (grado grupo 2) o Gleason 4 + 3 = 7 (grado grupo 3) o • PSA 10 – 20 ng/mL • Porcentaje de fragmentos/cores positivos $> 50\%$
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • T3a o • Puntaje de Gleason 4 + 4 = 8 (grado grupo 4) o Gleason 4 + 5 = 9 (grado grupo 5) o • PSA > 20 ng/mL
Muy alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • T3b – T4 o • Patrón primario de Gleason 5 o • > 4 fragmentos/cores con Gleason 8 – 10 (grado grupo 4 o 5)
Regional	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier T, N1, M0
Metastásico	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier T, cualquier N, M1

1. Biomarcadores

Un biomarcador es una molécula biológica que se encuentra en la sangre, fluidos corporales (como la orina) o tejidos, que dependiendo de sus valores puede ser un signo de un proceso normal o anormal o de una condición o enfermedad³¹. En CaP los biomarcadores han tomado un papel importante ya que aproximadamente el 75% de los pacientes que no tienen un CaP pueden recibir biopsias de próstata, por el único hecho de tener elevado el APE. En consecuencia, se han creado biomarcadores óptimos para ayudar a la toma de decisiones con el objetivo de reducir las biopsias innecesarias y el sobre tratamiento de la enfermedad insignificante³¹.

a. Antígeno Prostático Específico (APE)

El APE es una glucoproteína secretada por las células epiteliales de la próstata, su función es una actividad lítica sobre el coágulo eyaculatorio lo que ayuda a promover la motilidad espermática. La llegada del Ape y su aprobación como prueba de escrutinio en el año de 1994 revolucionó el diagnóstico del CaP, cabe destacar que este biomarcador es órgano específico, pero no cáncer específico, ya que puede alterarse por diversas circunstancias (traumatismos, infecciones, eyaculación, instrumentación de la vía urinaria, etc²⁰.) Se considera riesgo de CaP a los pacientes con APE >4.0 ng/ml, los rangos que se manejan van de 0 - 4ng/ml, normal, de 4 – 10 ng/ml, zona gris y >10 ng/ml anormal⁶.

El uso del APE como método diagnóstico ha permitido que se reduzcan los casos de enfermedad localmente avanzada o metastásica¹⁷. Actualmente existe controversia entre los expertos y la literatura con respecto a si existe un beneficio real de usar el cribado para el diagnóstico de CaP con el APE debido a la baja reducción de mortalidad, la alta tasa de falsos positivos, el sobre diagnóstico y complicaciones relacionadas con la biopsia de próstata²¹.

a. Prostate Health Index (PHI)

El Prostate Health Index (PHI), es una combinación de pruebas existentes: Esta combina en una fórmula el APE total, el APE libre y el pro – APE (las cuales se obtienen con una sencilla prueba de sangre), la cual consiste en una fórmula matemática para su cálculo: $PHI = (p2PSA/fPSA) \times \sqrt{PSA}$. Este biomarcador es muy prometedor por su costo y alta eficacia, esto debido a la p2PSA (-2 pro PSA), que se trata de un precursor inactivo del APE que se produce con mayor especificidad en tejido cancerígeno en la próstata, su principal utilidad es que puede predecir un cáncer de alto grado o clínicamente significativo (Gleason ≥ 7) e incluso se ha propuesto para predecir la progresión en paciente que cumplen las indicaciones para la vigilancia activa²⁸, logrando así una sensibilidad del 93% y especificidad del 37%¹⁰.

En un estudio multicéntrico se demostró que tiene el doble de sensibilidad que los Ape total y libre para la detección del CaP en pacientes con Ape en zona gris, la FDA lo aprobó en 2012 para pacientes con Ape entre 4 y 10 ng/ml (zona gris)²⁹.

b.4K score

También llamado el panel de las cuatro calicreínas, la cual está conformada por el APE total, APE libre, APE intacto y la calicreína humana relacionada con la peptidasa 2. Esta combinación ha demostrado mejorara la detección del CaP en general y sobre todo el cáncer clínicamente significativo, tiene resultados similares al PHI para la detección de CaP. También se ha utilizado para predecir el resultado de la biopsia de próstata y factores de mal pronóstico³⁵. Sin embargo, este score no se encuentra aprobado por la FDA actualmente y es más costoso que el PHI.^{31,36}

b. PCA3

Este es un gen específico para el CaP, se encuentra localizado en el cromosoma 9p21-22, se trata de ARN sobre expresado en el tejido tumoral de la próstata, en comparación con el tejido normal, puede detectarse en orina cuando va acompañado de fluido prostático, esto se obtiene posterior a un masaje prostático o test de stamey, con una sensibilidad del 69%, (en comparación con el 28% del APE total) y una especificidad del 79%, su papel más estudiado es en pacientes con biopsias previas negativas y un APE persistentemente elevado. Actualmente se encuentra aprobado por la FDA, para hombres mayores de 50 años con biopsias previas negativas como un indicador de rebiopsia³⁷.

2.- Otras formas de diagnostico

a. Resonancia Magnética Nuclear multiparametrica (RMNmp)

Es un estudio de la próstata mediante resonancia magnética de alta resolución permite obtener diferentes parámetros: morfológicos, funcionales y moleculares. La combinación de todos ellos resulta muy eficaz en la detección del cáncer de próstata, la RMNmp tiene una buena sensibilidad para la detección y localización de los cánceres clínicamente significativos, especialmente cuando su diámetro es superior a 10 mm⁷.

b. SelectMDX

Este test se basa igualmente en el aislamiento de biomarcadores de ARNm de la orina. Para este test se busca la presencia de los niveles de ARNm de los genes HOXC6 y DLX1, esta evaluación se realiza para proporcionar una estimación del riesgo para la presencia de CaP en la biopsia como de presencia de cáncer de alto riesgo⁷.

3.- Biopsia de próstata guiada por ultrasonido (BTRUS)

a. antecedentes

Actualmente con una combinación de procedimientos (el tacto rectal, el APE y la biopsia de próstata,) se realiza el diagnóstico de CaP. En el año de 1981 se empezaron a realizar biopsias de próstata guiadas por ultrasonido⁴⁴. Durante el paso de los años han existido diferentes templetas para su realización desde 3 biopsias, 6, 9, 12, 15, 20 y combinados de 9 o 12 más biopsias de saturación, sin embargo en la actualidad se ha demostrado que 12 biopsias (de 6 por cada lobulo) son suficientes para tener una muestra representativa de la prostata.

c. Tipos o técnicas de biopsia de próstata guiada por ultrasonido

Existen principalmente 2 tipos o técnicas para la realización de la biopsia de próstata:

- vía transperineal: Esta técnica se realiza con un transductor transrectal acompañado de un templete de zonas de punciones a nivel perineal, regularmente se utiliza anestesia local para su realización, sin embargo ha caído en desuso en la mayoría de los centros, por ser compleja y dolorosa.
- Vía transrectal: Esta técnica se realiza con el mismo transductor pero con la diferencia que las biopsias se toman de forma endorectal, esta técnica tiene como principales ventajas a) menor distancia entre la aguja y el blanco, b) mayor libertad de movimiento, c) mejor tolerancia por el paciente, ya que se usa una sedación endovenosa y d) el procedimiento es relativamente rápido en su ejecución⁴³.

d. Preparación del paciente para su realización

Para poder realizar este procedimiento el paciente debe cumplir con ciertos requisitos tanto dietéticos, higiénicos como farmacológicos, todo esto con el fin de mejorar las condiciones para la toma de la biopsia y reducir las posibles complicaciones, ya que de no cumplir con dicha preparación el procedimiento podría ser diferido⁴⁶.

A continuación se enumeran las principales acciones para la adecuada preparación del paciente.

1. Administración de antibióticos de amplio espectro al menos 24 hrs antes del procedimiento.
2. Dieta líquida completa un día antes del procedimiento.
3. Enema de limpieza que se administra inmediatamente antes de la biopsia y una noche previa⁴⁶.

e. Complicaciones de la biopsia .

En la biopsia existe el riesgo potencial de contaminación de los sitios de punción con materia fecal y esto conllevar desde una bacteremia hasta una sepsis que amerite vigilancia y hospitalización por este motivo se debe llevar una preparación ideal. A pesar de que hoy es un procedimiento de rutina el sangrado y la sepsis ocurren en un pequeño porcentaje (2-3%), sin embargo son las principales complicaciones que se presentan¹⁶.

f. indicaciones para la realización de la biopsia.

Las indicaciones para su realización son las siguientes:

- Tacto rectal sospechoso y elevación del APE.
- Tacto rectal no sospechoso, pero que cuente con niveles de APE entre 4 y 10 ng/ml y/o disminución del 20% de la fracción libre y/o densidad menor de 0.15 ng/ml/g y/o aumento en el APE mayor a razón de 0.75 ng/ml/año.
- Tacto rectal no sospechoso + elevación del APE mayor de 10 ng/ml¹¹.

4.- Tratamientos

Existen diversos tratamientos para el CaP, ello con base a el riesgo de recurrencia y del TNM, con lo cual se puede decidir entre tratamiento quirúrgico, bloqueo hormonal, braquiterapia, radioterapia, quimioterapia y súper anti andrógenos. Para obtener algún beneficio del tratamiento local se considera necesario tener una esperanza de vida de al menos 10 años. Las comorbilidades per se son más importantes que la edad del paciente, para predecir la esperanza de vida en los hombres con CaP. Tener una o más comorbilidades al igual que hombres con esperanza de vida corta incrementa en gran medida el riesgo de morir por causas no cáncer específico⁷.

a.- Quirúrgico

La prostatectomía radical tiene como objetivo la erradicación del cáncer y siempre que sea posible se intenta la preservación de la función de los órganos pélvicos. La técnica quirúrgica consiste en extirpar la totalidad de la próstata con la cápsula intacta y ambas vesículas seminales, seguida de una anastomosis vesico-uretral, la cual puede ser costura continua o con puntos separados con sutura absorbible. Los enfoques quirúrgicos se han ampliado desde los abiertos perineales y retro púbicos, hasta las técnicas laparoscópicas puras y laparoscópicas asistidas por robot^{7,16}.

b.- Radioterapia (RT)

Es un tratamiento para el cáncer que usa dosis altas de radiación para destruir células cancerosas y reducir el tamaño tumoral con una dosificación que va de los 74 – 84 Gy. Actualmente la radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen es reconocida como la mejor técnica disponible para la radioterapia de haz externo^{7,16}.

Actualmente se utilizan 2 modalidades de radioterapia, la radioterapia de haz externo de intensidad modulada y la radioterapia de haz externo de arco volumétrico, ya que estas han demostrado una disminución significativa de la toxicidad aguda y tardía a los órganos genitales y gastrointestinales ya que emplean colimadores dinámicos multi hoja, que se adaptan automática y continuamente a los contornos del volumen objetivo visto por cada haz^{7,16}.

c. Bloqueo Hormonal.

El bloqueo de andrógenos puede lograrse suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares o inhibiendo la acción de los andrógenos circulantes a nivel de su receptor, esto con el objetivo de tener niveles de castración adecuados (supresión correcta de la testosterona en < 50 ng/dL o 1,7 nmol/L). Para realizar este bloqueo existen diferentes tratamientos, desde la orquiectomía simple bilateral, uso de estrógenos (dietilelbestrol), Agonistas de la hormona liberadora de luteinizante (leuprolide), Antagonistas de la hormona liberadora de luteinizante (degarelix), anti andrógenos esteroideos (acetato de ciproterona) y los anti andrógenos no esteroideos (bicalutamida)^{7,16}.

d.- Súper anti andrógenos

Son nuevos agentes hormonales, los cuales van dirigidos a la vía del receptor de andrógenos y se usan una vez iniciado el tratamiento con bloqueo hormonal convencional y el paciente desarrolla resistencia a la castración, que se define como 3 elevaciones consecutivas de APE, con 1 semana de diferencia entre cada toma, teniendo una testosterona menor a 50 ng/dl. Actualmente están aprobados el acetato de abiraterona más prednisolona, la apalutamida, dorulutamida y la enzalutamida^{7,16}.

e.- Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento donde se usan de fármacos especializados (como las antraciclinas, taxanos, platinos) para destruir las células cancerosas. Su forma de acción es evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan. Actualmente es un tratamiento para pacientes con estadio metastásico y se puede ofrecer docetaxel o cabazitaxel¹⁶.

f.- Moleculares

En la actualidad se han desarrollado inhibidores dirigidos selectivamente a las células cancerosas que albergan mutaciones BRCA y otras mutaciones que inducen una deficiencia de recombinación homóloga, llamados inhibidores de la polimerasa (PARPi) y se centran en bloquear la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP), un ejemplo de este inhibidor es el olaparib. Existen otras moléculas la cuales van dirigida a él ligando de la proteína transmembrana de muerte celular programada tipo 1 que interactúa con PD-L1 (atezolizumab, avelumab y durvalumab) y el ligando de PD-1 (pembrolizumab y nivolumab).

5.- Sensibilidad y especificidad

El diagnóstico de una patología es de suma importancia, es por ello que para determinar que tan precisa es una prueba existen parámetros que nos dan a conocer que tan eficaz o no puede ser una prueba diagnóstica para una determinada patología y en base a ello poder decidir si utilizarla o no, es aquí donde entran la sensibilidad y especificidad que son dos estadísticas importantes en la ayuda de la interpretación de los resultados de las pruebas de diagnóstico.

a.- definición

La sensibilidad se define como la proporción de individuos determinados como positivos por la prueba que es el estándar de oro que se identifican correctamente por la prueba en estudio, en otras palabras se refiere a la capacidad que tiene una prueba para identificar correctamente a un individuo o paciente para tener la enfermedad⁴⁵.

La especificidad se refiere a la proporción de los pacientes clasificados como negativos por la prueba que es el estándar de oro que se identifican correctamente por la prueba en estudio, para entenderla mejor se refiere a la capacidad de la prueba para identificar correctamente a un individuo como libre de una enfermedad⁴⁵.

b.- cálculo

Estas dos pruebas estadísticas se obtienen mediante una fórmula matemática, para poder realizarla se tiene que elaborar una tabla de 2 x 2 donde se tienen que colocar los siguientes ítems:

- Los verdaderos positivos (que se representa con la letra "a"): que se refiere a cuando en una prueba su conclusión indica una enfermedad determinada, y se confirma que el paciente realmente la está sufriendo.
- Los falsos negativos(b): Se define como aquel en que la prueba es negativa cuando el paciente sí tiene la enfermedad.
- Los falsos positivos (c): Cuando en la prueba es positiva en un paciente que no tiene la enfermedad.
- Los verdaderos negativos (d): cuando su conclusión indica que el paciente no tiene una enfermedad determinada, y se confirma que el paciente realmente no la está sufriendo⁴⁵.

Una vez realizada esta tabla de 2x2 se pueden reemplazar esas variables en la siguiente fórmula para obtener tanto la sensibilidad y especificidad.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{total de casos positivos}} = \frac{a}{a + c} = \frac{VP}{VP + FN} \times 100\%$$

donde:

a= verdaderos positivos

a+c= total de casos positivos (enfermos)

VP/FN= verdaderos positivos/falsos negativos

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{total de casos negativos}} = \frac{b}{b + d} = \frac{VN}{VN + FP} \times 100\%$$

donde:

a= verdaderos negativos

a+c= total de casos negativos (sanos)

VN/FP= verdaderos negativos/falsos positivos⁴⁵

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico transversal retrospectivo.

3.1. Universo de estudio:

Todos los expedientes de los pacientes con cáncer de próstata que hayan sido atendidos en el Hospital “Manuel Gea González”.

3.2 Población de estudio:

Todos los expedientes de pacientes con cáncer de próstata que se categoricen en zona gris del APE y que se sometieron a una biopsia de próstata.

3.3 Tamaño de la muestra:

Tomando en cuenta la sensibilidad de APE reportada en la literatura⁸ que es de 53%, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra con una fórmula para estudios con prueba de hipótesis teniendo una confianza del 95% y una precisión de 95, estimándose una muestra inicial de 121 elementos, misma que ajustada con base en los 350 pacientes que se ven en promedio dentro de la institución en un periodo similar (N) dio como resultado una muestra mínima a observar de 90 expedientes misma que calculada a un 10% de perdidas dio una muestra final es de 100 expedientes a observar.

El tipo de muestreo fue no probabilístico convencional.

3.4 Criterios de selección:

3.4.1. Criterios de Inclusión.

Expedientes de pacientes:

- Que tengan igual o más de 40 años
- Que fueron sometidos a una biopsia de próstata
- Con APE sérico entre 4 y 10 ng/mL
- Tacto rectal negativo
- Que se les haya tomado PHI.

3.4.2. Criterios de exclusión.

- Antecedente de cáncer de próstata
- Antecedente de radiación pélvica.

3.4.3 Criterios de eliminación.

- Cuando la cirugía se canceló por cualquier motivo.
- Cuando se observe en el reporte de patología que estará dentro del expediente, que la muestra histopatológica sea insuficiente o inadecuada para realizar un diagnóstico.
- Que no tengan los datos completos.

IV. Descripción de los procedimientos:

La selección de los expedientes la realizaron el asociado principal y los asociados (1-3) mediante un muestreo no probabilístico convencional una vez obtenido el número de expediente de los pacientes de urología que hayan sido sometidos a un protocolo de cáncer de próstata (dicho protocolo consta de la solicitud de estudios de laboratorios básicos, dentro de estos el PHI y APE, y en caso de ser candidatos la toma de biopsia de próstata) y que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio, estos datos obtenidos de la base de datos que cuenta el servicio de urología de todos los pacientes con cáncer, posteriormente el investigador principal junto al asociado principal y el asociado1 pasaron los datos en la cedula de recolección la cual estará foliada hasta recoger el total de la muestra, recordar que el investigador principal y asociado principal realizaron el cálculo del tamaño de la muestra con una fórmula para estudios con prueba de hipótesis, la cual dio una muestra final es de 100 expedientes a observar, los expedientes los encontraron los asociados y el asociado principal en el archivo del Hospital, el cual se encuentra localizado en el subterráneo de la torre quirúrgica, el asociado principal solicitara dichos expedientes bajo las normas establecidas por el área de archivo, una vez concluida esta parte de la investigación, el asociado principal y el asociado 2 vaciaron los datos obtenidos de la cedula en una hoja de cálculo de Excel, la cual con ayuda de todos los miembros del equipo se le realizara una limpieza y se eliminaran datos perdidos, se le dará un formato de números y una vez completada esta tarea, el asociado principal junto con los demás asociados, trasladaran la información de la hoja de datos al sistema de estadística SPSS para realizar el análisis estadístico correspondiente y así poder calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo, todo esto mediante curvas ROC, teniendo estos resultados todo el equipo desde el investigador principal hasta los asociados realizara el análisis correspondiente para poder corroborar nuestra hipótesis, realizaran tablas y gráficos para su presentación y se realizara la conclusión y discusión de nuestro trabajo. Este trabajo cumple con las leyes de salud vigentes en México y fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

V. Análisis estadístico

Se realizó un análisis de las características de los pacientes y sus variables, así como un análisis estadístico mediante una curva ROC y se obtuvo el área bajo la curva con $IC= 0.762-0.967$, $p<0.05$, utilizando el programa SPSS (v24.0) (IBM Corp, Armonk, Nueva York). Así mismo se determinó el mejor punto de corte a través del índice de Youden, al igual se realizaron pruebas de sensibilidad y especificidad del PHI. Por otra parte, se calculó también el coeficiente

de variación o razón de verosimilitudes positiva (RV+) y negativa (RV-), lo anterior con la intención de realizar el nomograma de Fagan.

VI. RESULTADOS

Para este estudio se analizó la información de expedientes de pacientes con un APE en zona gris, y a los cuales se les realizó tanto la prueba de PHI como la biopsia para la detección del cáncer de próstata, encontrando lo siguiente:

Características generales de los pacientes

a) Edad:

La observación fue de 260 pacientes de los cuales la edad promedio fue de 67 ± 9 años, observándose una edad mínima de 45 años y un máximo de 90 años, de tal forma que la mitad de estos pacientes eran menores de 67 años. Así pues, al agruparlos por edad decenal se observó que el 36.9% de los pacientes se encontraba entre los 60 y 69 años de edad, el 21.9% entre los 50 y 59 años y solo el 0.8% tenía 90 años (Gráfica 1).

b) Valores de APE Y PHI:

Como se mencionó previamente los pacientes analizados tenían un APE en zona gris, de tal manera que el valor promedio del APE en estos pacientes fue de 6.6 ± 1.7 ng/mL, oscilado en un rango entre los 4 y 10 ng/mL.

En cuanto a los valores de PHI de los pacientes se encontró que en promedio tenían una puntuación de 29.8 ± 23.2 , teniendo un puntaje mínimo de 4.8 y un máximo de 258, de tal manera que, al agruparlos de acuerdo a la probabilidad de presentar cáncer de próstata (CaP) determinada por los puntajes de PHI, se observó que el 12.3% de los pacientes presentaban una alta probabilidad, es decir presentaban un puntaje de PHI igual o mayor de 41 (Gráfica 2).

Prevalencia de cáncer de próstata:

Posterior a observar los resultados obtenidos por los valores del PHI, se indago sobre el resultado de patología obtenido mediante la biopsia de la próstata de los pacientes, el cual es el Gold estándar para la detección del cáncer, con base en ello, se determinó que la prevalencia de CaP. En este grupo de pacientes, encontrando que esta fue del 7.7% (gráfica 3), teniendo una diferencia del 4.6% con lo observado con los valores de PHI de los pacientes con alta probabilidad de cáncer.

Características de los pacientes con Cáncer de próstata.

Con base en lo anterior, se determinaron las características de los pacientes a los que se les detecto CaP mediante biopsia, encontrando lo siguiente:

a) Edad:

El promedio de edad de los pacientes con CaP fue de 68 ± 10 , oscilando entre los 46 y 81 años, así mismo la mitad de estos eran menor de 71 años, de tal forman que el 45% de este grupo se encontraba entre 70 y 79 años y el 25% entre los 50 y 59 años (grafica 4).

b) Estirpe Histológica y Gleason

Se evaluó también la estirpe histológica del cáncer encontrando que en el 100% de los pacientes fue Adenocarcinoma. En relación al grado de cáncer en los pacientes se valoró mediante la escala de Gleason encontrando que el 45% tenían un puntaje de $4+4=8$, el 25% $3+4=7$ y el 5% $4+5=9$ (tabla 1), de tal manera que al determinar el grado de cáncer en los pacientes se encontró que el 50% presentaban un grado alto según la escala de Gleason (gráfica 5).

c) PHI:

En cuanto al valor de PHI que presentaron los pacientes con CaP, el valor promedio determinado en el índice fue de 76 ± 57 , oscilando en un rango que encontraba entre un mínimo de 17 y un valor máximo de 258, es importante destacar que la mitad de los pacientes con CaP confirmado mediante biopsia tenían un PHI de 56 o más. Con base en lo anterior se observó que el 75% de los pacientes en los que la biopsia tuvo un resultado positivo, tenían un PHI que calculo una probabilidad alta de padecer cáncer, es decir presentaban valores de dicho índice por arriba de 41 (gráfica 6).

Evaluación de la prueba PHI

➤ Curva ROC:

Con los valores obtenidos del PHI de los pacientes y comparado con el resultado histopatológico de la biopsia se elaboró la curva ROC de la prueba, de tal forma que al calcular el área bajo la curva se determinó que esta tiene una buena capacidad de predicción (86.4%) en cuanto a la presencia de la enfermedad (área bajo la curva= 0.864, IC= 0.762-0.967, $p < 0.05$) (figura 1 y tabla 2), así mismo se determinó el mejor punto de corte a través del índice de Youden, encontró que este con un valor de PHI de 41 (tabla 3).

➤ Sensibilidad y especificidad de la prueba:

Con base en lo anterior, se realizaron las pruebas de sensibilidad y especificidad del PHI, ello a partir de los resultados obtenidos mediante la biopsia, siendo esta ultima el Gold Standard, de tal forma que, al evaluar los resultados obtenidos con ambas pruebas, se detectó que el PHI presentó una sensibilidad de 75%, y una especificidad de 92.9%, así mismo, su valor predictivo positivo fue de 47% y el valor predictivo negativo de 98%

➤ Razón de verosimilitudes:

Se calculó también el coeficiente de variación o razón de verosimilitudes positiva (RV+) y negativa (RV-), ello tomando en cuenta como probabilidad pre test a la prevalencia obtenida en la población de estudio, de tal manera que la RV+ fue de 10.6 (IC= 6.27-18) y la RV- de 2.7 (IC=0.13-0.58), de tal manera que al graficar mediante el nomograma de Fagan se observa un 48% de probabilidad de que si el paciente resulta positivo con el PHI tenga el enfermedad, y solo 2% de probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad si el resultado del PHI es negativo (figura 2).

VII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una sensibilidad y especificidad del 75% y 92.9% respectivamente en comparación con el estudio de Merino Salas del 2019 (8) donde reportan una sensibilidad y especificidad del 72% y 50% respectivamente.

A medida que se realizan varios estudios analizando la sensibilidad y especificidad del PHI en diferentes poblaciones se han encontrado distintos parámetros de sensibilidad y especificidad del PHI para el diagnóstico de CaP. Según Sabrón Marco et al., 2017 (9), encontraron un AUC de 0.749 en comparación a nuestro que fue de 0.864, teniendo una mejor desempeño y con un número mayor de pacientes.

Dentro de este estudio se encontró que el punto de corte a través del índice de Youden fue de 41 puntos, esto concuerda con lo marcado por Stacy Loeb et al., 2014 (10), en donde mencionan que aquellos pacientes que resulten con un PHI de más de 40 puntos presentan una probabilidad del 54% de tener cáncer, lo cual es muy parecido a los datos encontrados dentro de esta investigación.

Muchos e importantes estudios realizados en Estados Unidos (2,3), Europa (7) y Asia han demostrado que el PHI tiene una mejor especificidad y proporciona un mayor beneficio al momento del protocolo de la detección del CaP en comparación con el APE total y libre, y es aquí donde este estudio entra en una gran escena ya que no solo se comparó contra el APE, si no con el Gold estándar del diagnóstico de CaP que es la biopsia de próstata donde el valor de PHI que presentaron los pacientes con CaP fue de 76 ± 57 , es importante destacar que la mitad de los pacientes con CaP confirmado mediante biopsia tenían un PHI de 56 o más lo cual concuerda con la literatura internacional como las guías europeas de cáncer (7). Así mismo el nivel de especificidad de la prueba se encontró como bueno, es decir 75%, esto concuerda con lo señalado por Claire de la Calle et al., 2014 (30).

VIII. CONCLUSIÓN

Dentro de este estudio se determinó una buena sensibilidad y alta especificidad del PHI en la detección del cáncer de próstata en pacientes con APE en zona gris, lo cual mejora por amplio margen al APE como método de diagnóstico. En cuanto a los valores de PHI, se observó que un alto porcentaje de los paciente presentaba una alta probabilidad de tener cáncer, es decir presentaban un puntaje de PHI igual o mayor de 41, lo cual al compararlo con el resultado histopatológico de la biopsia, elaborar la curva Roc de la prueba y observar el área bajo la curva, se puede determinar que el PHI tiene una buena capacidad de predicción en cuanto a la presencia de la enfermedad, así mismo al observar la razón de verosimilitudes se puede ver que esta prueba tiene un buen nivel predictivo, sobre todo para descartar la enfermedad con lo cual se puede aseverar que estos pacientes pueden evitar pasar por el proceso de biopsia y así evitar las complicaciones, gastos y riesgos que esta conlleva.

Es importante destacar que posterior a la instauración del APE como estudio indispensable en el protocolo de diagnóstico de CaP se han podido diagnosticar un mayor número de casos, lo que ha conllevado a tener diagnósticos más tempranos y poder darles tratamiento oportuno, esto incluyendo CaP no significativos, que es donde radica el hecho de pensar si estos casos se podrían estar sobre tratando y que en conclusión no se ha tenido una disminución significativa de la mortalidad cáncer-específica. Por todo lo anterior las investigaciones de nuevas biomoléculas y marcadores se están dirigiendo a reducir el número de biopsias innecesarias (tanto las negativas como las que diagnostican tumores clínicamente insignificantes) y a buscar marcadores con mayor sensibilidad y especificidad que el APE y es aquí donde tiene un gran impacto este estudio ya que se encontró una buena sensibilidad y alta especificidad además de que resalta que el mejor punto de corte de PHI para predecir probabilidad de CaP a través del índice de Youden, es con un valor de 41 puntos, esto puede permitir futuros estudios y seguir en esta ardua búsqueda de mejores biomarcadores para el diagnóstico de CaP, así como poder investigar un si este biomarcador es funcional en pacientes fuera del área gris de APE.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

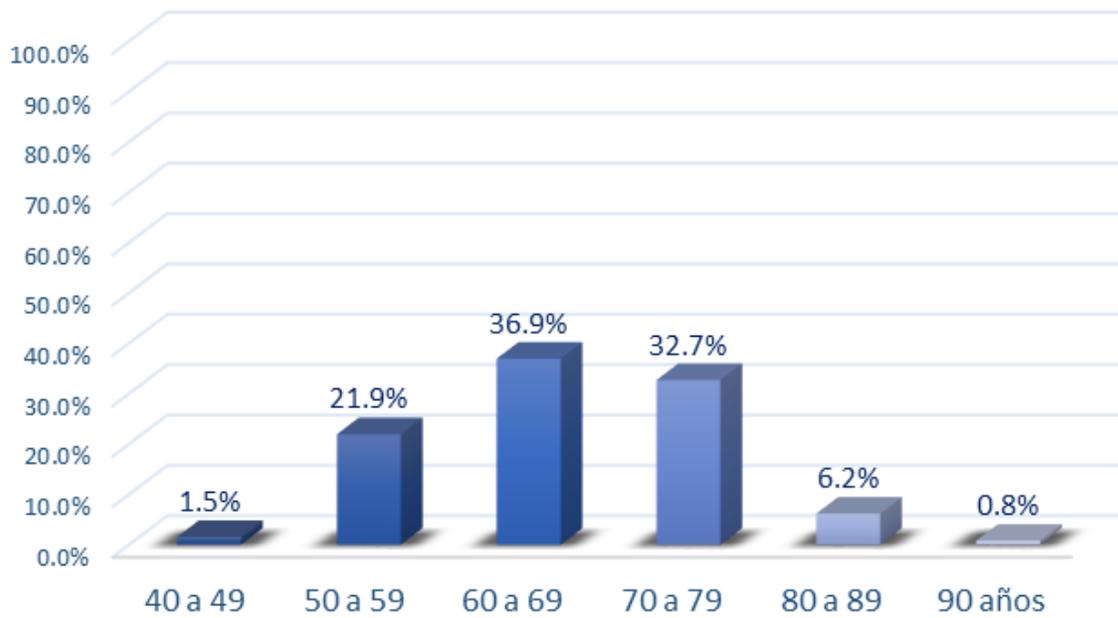
1. Attard G. et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2016; v 387: Pag 70–82.
2. Torre L. A, Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 2015, v 65: pag 87–108.
3. Castillejos-Molina R. A, Gabilondo-Navarro, F. B., Prostate cancer. *Salud Publica Mex.* 2016, v 58: Pag 279–84.
4. Gann P. H. Risk factors for prostate cancer. *Rev. Urol.* 2002, v 4: Suppl 5, Pag S3–S10.
5. Hamilton W., Sharp D. J., Peters T. J., Round, A. P., Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study., *Br. J. Gen. Pract.* 2006, v 56: pag 756–62.
6. Cenetec, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata en un Segundo y tercer Nivel de Atención. México: Secretaria de Salud; 2010.
7. N Mottet Chair., et al, Guidelines on Prostate Cancer. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG, 2021, Pag 1 – 211.
8. Merino S, et al. Índice de Salud Prostática (PHI) como screening de cáncer de próstata, en: LXXXIV Congreso Nacional de Urología, Bilbao, Área de Biotecnología. Hospital de Poniente. el Ejido (Almería), 2019, pag C-20.
9. Sobrón M. A, Juan J. U, Durán A. J, Montoro A, García J, Marqués E, Utilidad del -2propsa y el indice de salud prostática en el diagnostico de cancer de prostata en pacientes con psa entre 3 y 10 ng/ml, RCHU. 2017; V 82: Pag 38 – 47.
10. Stacy L, The prostate Health Index (phi) selectively identifies clinically significant prostate cancer, *JURO*, 2014, v 10: Pag 2 -19.
11. Heidenreich A. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2008, v 53: Pag 693 – 695.
12. Bjurlin M. A. et al. Optimization of Initial Prostate Biopsy in Clinical Practice: Sampling, Labeling and Specimen Processing. *J. Urol.* 2013, v 189: Pag 2039–2046.
13. Chen N., Zhou, Q. The evolving Gleason grading system. *Chin. J. Cancer Res*, 2016: v 28: Pag 58–64.
14. Bolaños M. P, C. C. A. Escala patológica de Gleason para el cáncer de prostata y sus modificaciones. *Med. Leg. Costa Rica*, 2017: v 34, Pag 237–243.
15. Hernandez D. J., Nielsen, M. E., Han, M. & Partin, A. W. Contemporary Evaluation of the D’Amico Risk Classification of Prostate Cancer. *Urology*, 2007, v 70, Pag 931–935.
16. Schaeffer E, et al, NCCN Guidelines Prostate Cancer, NCCN, 2021, v 2: Pag 1 – 168.
17. Schröder F. H. et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2012, v 366: Pag 981–990.
18. The Lancet, T. To screen or not to screen for prostate cancer? *Lancet*, 2012, v 379: Pag 2024.
19. Andriole G. L. et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N. Engl. J. Med.* 2009, v 360: Pag 1310–1319.
20. Schröder F. H. et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N. Engl. J. Med.* 2009, v 360: Pag 1320–1328.
21. Fenton J. J. et al. Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer. *JAMA*, 2018, v 319: Pag 1914.
22. Grossman D. C. et al. Screening for Prostate Cancer. *JAMA*, 2018, v 319: Pag 1901.
23. Jahn J. L., Giovannucci, E. L. & Stampfer, M. J. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int. J. cancer*, 2015, v 137: Pag 2795–802.

24. Draisma G. et al. Lead Time and Overdiagnosis in Prostate-Specific Antigen Screening: Importance of Methods and Context. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2009, v101: Pag 374–383.
25. Gomez-Guerra L. S. et al. Population based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer*, 2009, v 9: Pag 91.
26. Liang Y. et al. The Use of the Finasteride-Adjusted Prostate Cancer Prevention Trial Prostate Cancer Risk Calculator in a Mexican Referral Population: A Validation Study. *Urol. Int.* 2012, v 89: Pag 9–16.
27. Thompson I. M. et al. Assessing Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2006, v 98: Pag 529–534.
28. Catalona W. J. et al. A Multicenter Study of [-2] Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J. Urol.* 2011, v 185: Pag 1650–1655.
29. Filella X. & Gimenez, N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012, v 0: Pag 1–11.
30. De la Calle C. et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J. Urol.* 2015, v 194: Pag 65–72.
31. Russo G. I. et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*, 2017, v 15: Pag 429–439.e1.
32. Lughezzani G. et al. Preoperative prostate health index is an independent predictor of early biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from a prospective single-center study. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2015, v 33: Pag 337.e7-337.e14.
33. Guazzoni G. et al. Preoperative Prostate-Specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2012, v 61: Pag 455–466.
34. Cantiello F. et al. Prognostic accuracy of Prostate Health Index and urinary Prostate Cancer Antigen 3 in predicting pathologic features after radical prostatectomy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2015, v 33: Pag 163.e15-163.e23.
35. Punnen S., Pavan N. & Parekh D. J. Finding the Wolf in Sheep's Clothing: The 4Kscore Is a Novel Blood Test That Can Accurately Identify the Risk of Aggressive Prostate Cancer. *Rev. Urol.* 2015, v 17: Pag 3–13.
36. Nordström T. et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2015, v 68: Pag 139–146.
37. Seisen T. et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate*, 2015, v 75: Pag 103–111.
38. Sriplakich S. et al. Prospective performance of the Prostate Health Index in prostate cancer detection in the first prostate biopsy of men with a total prostatic specific antigen of 4–10 ng/mL and negative digital rectal examination. *Prostate Int.* 2018, v 4: Pag 1-4.
39. Hajian-Tilaki K. Methodological Review Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *JBI*, 2014, v 48: Pag 193 - 204.
40. Loeb S. & Catalona W. J. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther. Adv. Urol.* 2014, v 6: Pag 74–77.
41. Hanley J. A. & McNeil, B. J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983, v 148: Pag 839–843.

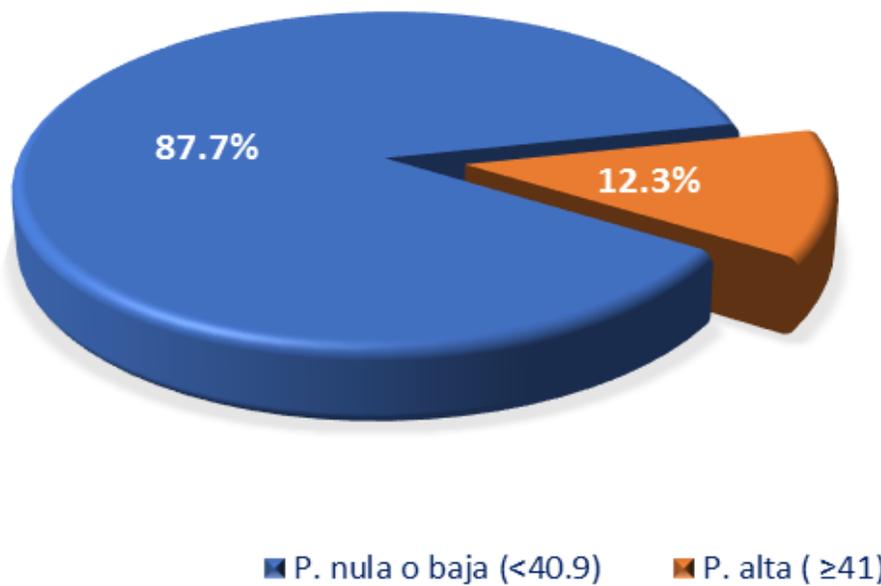
42. Dle.rae [internet]. España, diccionario de la lengua Española; martes, Actualización 2020, citado 10 de agosto de 2021: disponible en: <https://dle.rae.es/edad>
43. Bravo-Grau Sebastian, Cruz Q Juan Pablo, Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su interpretación, RCHR, 2015, v 21: Pag 158 -164.
44. Saavedra A. J, Stoop M. E, Barois Boullard V., Sanchez H. R, Biopsia de la próstata guiada por ultrasonido transrectal. Experiencia de nueve años en 2016 pacientes, ARM, 2004,v 3: Pag 181 – 189.
45. Cuevas R C, Alejo Martínez Amalia, Validez y fiabilidad de las medidas de exposición y medición, UNAM, 2010: Pag 1 - 14.
46. Jiménez MA, et al, Actualidades y perspectivas en cáncer de próstata, 2da edición, Ciudad de México, Permanyer, 2020.

X. ANEXOS

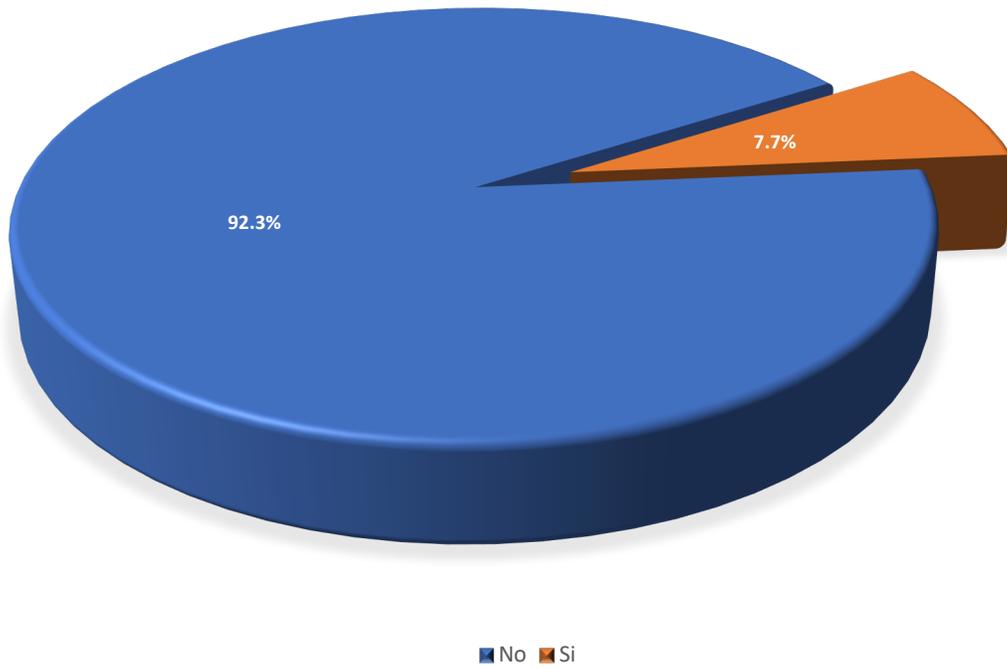
Gráfica 1. Distribución porcentual de los pacientes por grupo de edad decenal.



Gráfica 2. Distribución con base en la probabilidad de cáncer, mediante los valores de PHI



Gráfica 3. Prevalencia de Cáncer de prostata, detectada mediante biopsia.



Gráfica 4. Distribución por grupo etario de los pacientes con CaP

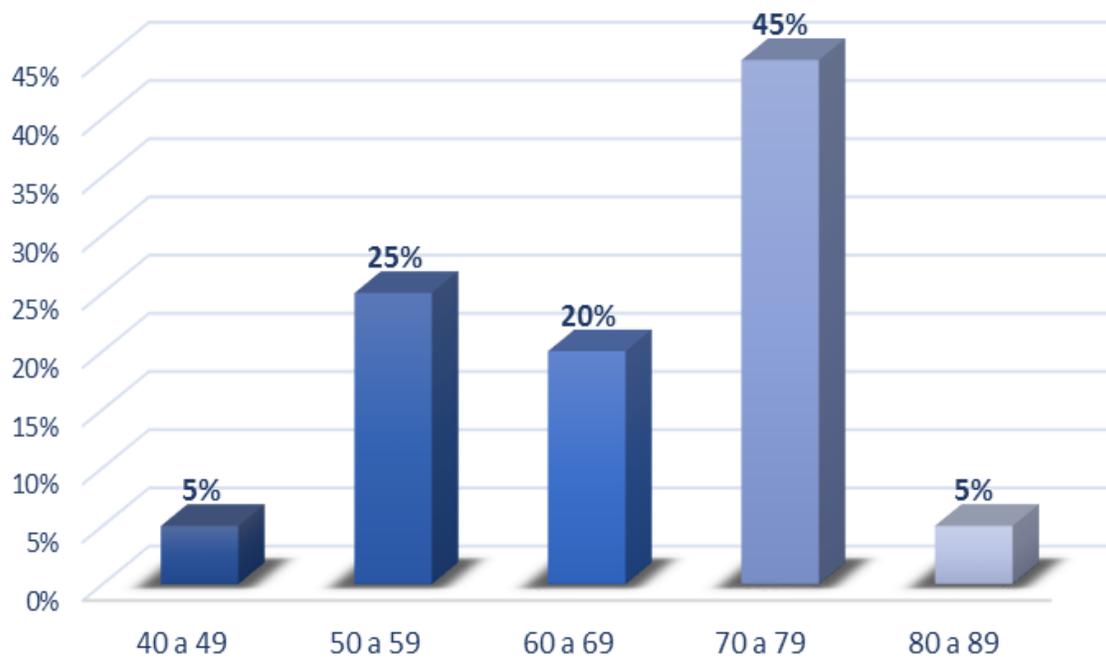
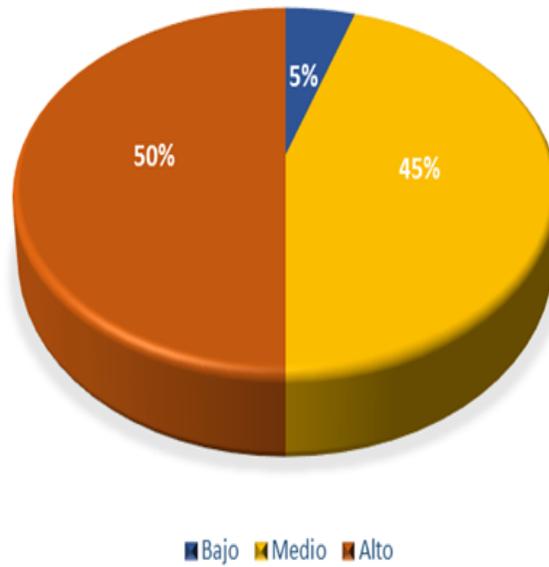


Tabla 1. Puntaje de los pacientes según escala de Gleason

Gleason	%	Frecuencia
3+3=6	5%	1
3+4=7	25%	5
4+3=7	20%	4
4+4=8	45%	9
4+5=9	5%	1
Total	100%	20

Gráfica 5. Distribución con base en el grado de CaP de los pacientes según escala de Gleason



Gráfica 6. Distribución de acuerdo a la probabilidad calculada por PHI de padecer cáncer de los pacientes confirmados con CaP mediante biopsia

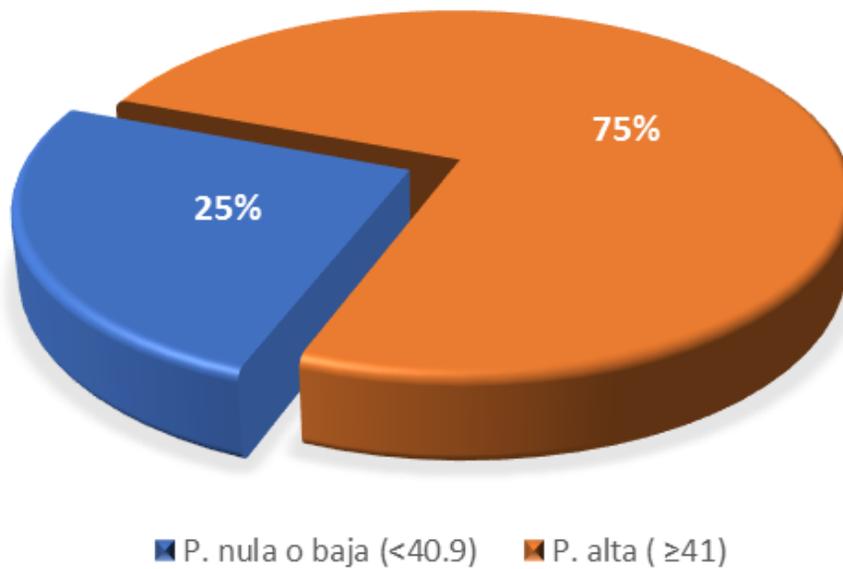


Figura 1. Curva ROC correspondiente a la sensibilidad de PHI con respecto a la Biopsia de próstata

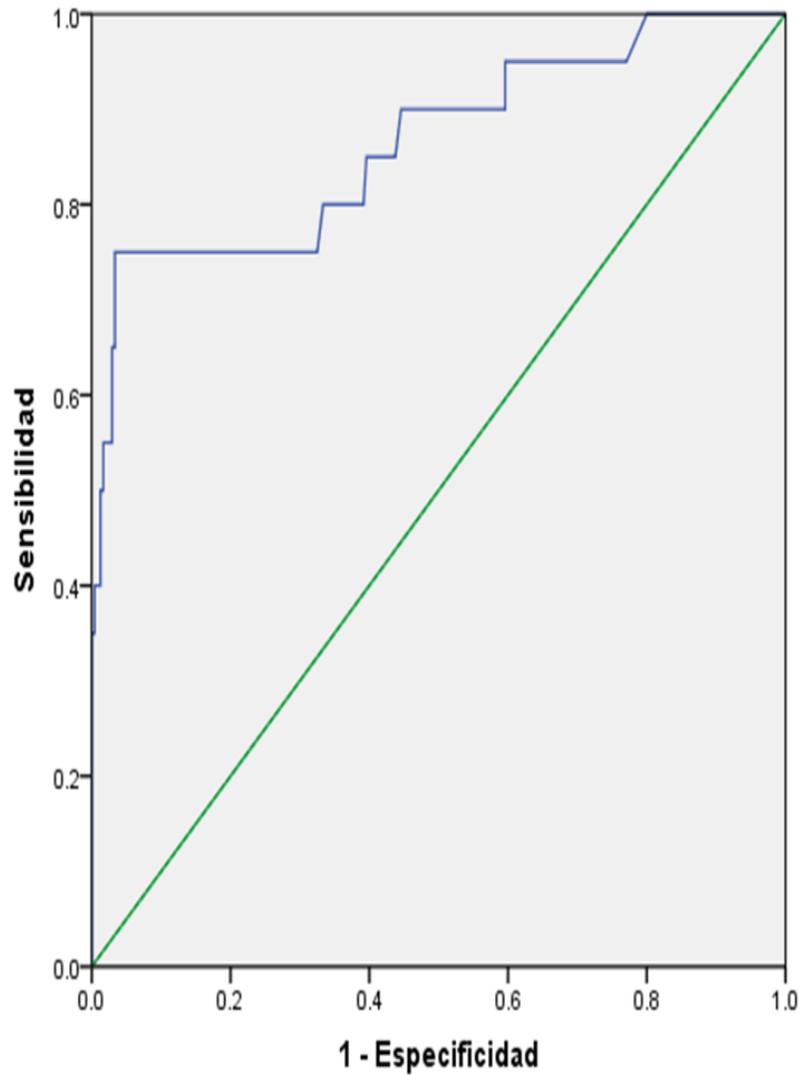


Tabla 2. Valor del área bajo la curva del PHI

Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.864	.052	.000	.762	.967

Tabla 3. Índice de Youden

Punto de corte	Coordenadas bajo la curva			Índice de Youden
	Sensibilidad	Especificidad	1 - Especificidad	
4	1	0.00	1	0
17	0.95	0.23	0.77	0.18
25	0.90	0.49	0.51	0.39
30	0.75	0.68	0.33	0.43
41	0.75	0.93	0.07	0.68
51	0.65	0.97	0.03	0.62
57	0.50	0.99	0.01	0.49
57	0.45	0.99	0.01	0.44
58	0.40	0.99	0.01	0.39

Figura 2. gráfica con el nomograma de Fagan de la probabilidad pos test de los pacientes valorados.

