

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Utilidad del nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata”

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. Chumbe Hidalgo, Miguel Angel

Jurado Evaluador:

Presidente: Lozano Peralta, Katherine Yolanda

Secretario: Caballero Alvarado, Jose Antonio

Vocal: Luján Calvo, María del Carmen

Asesor:

Morales Ramos, Víctor Manuel

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-9704>

Trujillo – Perú

2021

Fecha de sustentación: 2021/04/26

DEDICATORIA

A mis padres, María Ana y Miguel, por todo el esfuerzo y sacrificio que han realizado para ayudarme a lograr mi sueño, ser médico.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis padres, por ser mi sostén en este camino que decidí seguir en esta ardua carrera; a mis hermanos Milagros, Fátima, Nataly, Miguel y Juan por ser mis ejemplos a seguir.

A Patricia, por acompañarme e impulsarme a salir adelante y ser cada día mejor.

A mis sobrinos, Marianita y Miguelito, quienes me inspiran a superarme para ser un gran ejemplo para ellos.

A mi tío Heberth, por ser parte de mi formación y mi referente, anhelo llegar a ser un gran cirujano, como lo es él.

A Wilson, Juan Alfredo y toda mi familia por confiar en mí y aconsejarme siempre.

A mi asesor el Dr. Víctor Morales y a mi revisor de tesis el Dr. Gustavo Vásquez, quienes han hecho posible el desarrollo de este trabajo con su conocimiento y experiencia.

Tabla de contenidos

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT..... | 2 |
| I. GENERALIDADES..... | 3 |
| 1. Título | 3 |
| 2. Equipo Investigador | 3 |
| 3. Tipo de Investigación | 3 |
| 4. Área o Línea de Investigación | 3 |
| 5. Unidad académica | 3 |
| 6. Institución y localidad dónde se desarrollará el proyecto | 3 |
| 7. Duración total del proyecto | 3 |
| II. PLAN DE INVESTIGACIÓN | 4 |
| 1. Introducción: | 4 |
| 2. Planteamiento del problema: | 9 |
| 3. Objetivo: | 9 |
| 4. Hipótesis: | 9 |
| 5. Material y método: | 10 |
| 5.1 Diseño del estudio: | 10 |
| 5.2 Población, muestra y muestreo: | 10 |
| 5.3 Operacionalización de las variables: | 12 |
| 5.4 Definición operacional de las variables: | 13 |
| 5.5 Procedimientos y técnicas: | 14 |
| 5.6 Plan de análisis de datos: | 14 |
| 5.7 Aspectos éticos: | 15 |
| 6. Limitaciones: | 15 |
| III. RESULTADOS | 15 |
| IV. DISCUSIÓN:..... | 18 |
| V. CONCLUSIONES | 21 |
| VI. RECOMENDACIONES | 22 |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: | 23 |
| ANEXOS:..... | 27 |

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el nivel de antígeno prostático específico tiene utilidad como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, observacional de tipo prueba diagnóstica realizado en el servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, que incluyó un total de 178 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y se determinó el área bajo la curva para los distintos niveles de PSA.

Resultados: El PSA, utilizando como punto de corte 20ng/mL, presentó una sensibilidad del 78,26%, especificidad del 69,03%, valor predictivo positivo del 27,27% y valor predictivo negativo 95,54%. El área bajo la curva calculada con un nivel de PSA de 20,25 ng/mL, correspondiente a un índice de Youden de 0,472 fue de 0.77, que se corresponde con una exactitud pronóstica de 77% ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los niveles de PSA tienen utilidad como predictor de metástasis ósea en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

Palabras clave (MeSH): Cáncer de Próstata, Antígeno Prostático Específico, Metástasis de la Neoplasia, Valor Predictivo de las Pruebas.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that the level of prostate-specific antigen is useful as a predictor of bone metastasis in patients with prostate cancer.

Materials and methods: Retrospective, observational study of diagnostic test type performed in the Urology Department of the Víctor Lazarte Echegarays Hospital, which included a total of 178 patients diagnosed with prostate cancer. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and area under the curve were calculated according to different PSA levels.

Results: PSA, using 20ng/mL as cut-off point, presented a sensitivity of 78.26%, a specificity of 69.03%, a positive predictive value of 27.27% and a negative predictive value of 95.54%. The area under the curve calculated with a PSA level of 20.25 ng/mL, corresponding to a Youden index of 0.472, was 0.77, which corresponds to a prognostic accuracy of 77% ($p < 0.05$).

Conclusions: PSA levels can be used as a predictor of bone metastasis in patients diagnosed with prostate cancer.

Key Words: Prostatic Neoplasms, Prostate-Specific Antigen, Neoplasm Metastasis, Predictive Value of Tests.

I. GENERALIDADES

1. Título

Utilidad del antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata.

2. Equipo Investigador

2.1 Autor: Alumno Chumbe Hidalgo Miguel Ángel.

2.2 Asesor: Morales Ramos, Víctor Manuel.

3. Tipo de Investigación

3.1 Aplicada.

3.2 Observacional.

4. Área o Línea de Investigación

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

5. Unidad académica

Escuela de Medicina Humana.

6. Institución y localidad dónde se desarrollará el proyecto

Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo, La Libertad.

7. Duración total del proyecto

7.1 Fecha de inicio: Febrero 2019.

7.2 Fecha de término: Marzo 2021.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. Introducción:

A nivel mundial el cáncer es la segunda causa de muerte; tan sólo en el año 2015, fue responsable de 8.8 millones de defunciones y alrededor del 70% de estas muertes se registraron en países de ingresos medios y bajos.(1) Se estima que durante el año 2018 se detectaron 1.3 millones de casos nuevos de cáncer de próstata y alrededor de 359000 muertes, según reportes de GLOBOCAN.(2) El registro de cáncer de Lima Metropolitana de los años 2010-2012 realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN); reportó que el cáncer de próstata fue el segundo en frecuencia, con un total de 5935 nuevos casos, lo que se traduce en una tasa de incidencia de 48,6 por cada 100 000 pacientes, y una tasa de mortalidad de 15,7 por cada 100 000 hombres (2012 muertes).(3) En el departamento de La Libertad, durante los años 2003 y 2010, fue el tercer cáncer con mayor mortalidad, siendo responsable de 306 muertes, lo que representa 7.3% de la mortalidad global en el departamento.(4)

En la actualidad existen diversos medios para llegar al diagnóstico de cáncer de próstata; siendo los más utilizados, el tacto rectal, las concentraciones séricas de antígeno prostático específico (PSA) y la ecografía transrectal, sin embargo, la prueba definitiva para llegar al diagnóstico es la biopsia de próstata o de piezas quirúrgicas, donde se evidenciará la presencia de adenocarcinoma, además dicho examen permitirá realizar la gradación y estadiaje clínico de la enfermedad.(5) A pesar de que el tacto rectal es una prueba que cuenta con una sensibilidad y especificidad del 53.2% y 83.6% respectivamente en pacientes asintomáticos, continúa siendo el principal método de detección temprana de cáncer de próstata.(6) En los últimos 25 años, el cribado y diagnóstico del cáncer de próstata ha sido guiado por los niveles de PSA, sin embargo, el dosaje de dicha molécula es aún controversial debido a las altas tasas de sobrediagnóstico y tratamiento excesivo.(7) El PSA es una molécula tipo serina proteasa, que es producida casi de manera exclusiva por las células del epitelio prostático, esto le confiere la característica de ser específica para el órgano, pero no de adenocarcinoma de próstata. El PSA

es sintetizado a partir de una sustancia precursora en su forma inactiva denominada pre-pro-PSA. Aproximadamente 70 al 90% del PSA que llega al suero está unido a inhibidores de proteasa y se denomina PSA-complejo, el PSA restante se denomina PSA-libre y representa el 20 al 30% del total, es producido sobre todo en la zona de transición de la próstata y tiene tres isoformas principales: Pro-PSA cuyos niveles aumentan en el cáncer de próstata; el B-PSA que se trata de una isoforma menor del PSA y está asociado a la presencia de hiperplasia prostática benigna y el I-PSA, la forma inactiva, que disminuye en el cáncer. Así, podemos encontrar concentraciones séricas de PSA por encima de los valores normales en presencia de hiperplasia prostática benigna, prostatitis, entre otras enfermedades. Por todo esto el PSA no puede ser considerado como un marcador de cáncer ideal para la detección temprana de cáncer de próstata, ya que valores elevados de este no son patognomónicos de cáncer y niveles bajos tampoco excluyen dicha patología. (5,8–10)

En la actualidad no hay un límite establecido entre los pacientes que tengan un alto o bajo riesgo de padecer de cáncer de próstata, pero en la mayor parte de los estudios un nivel de PSA por encima de 4 ng/mL es indicativo de biopsia, ya que usualmente se encuentran elevados hasta en el 65% de casos de cáncer de próstata, la probabilidad de diagnosticar cáncer de próstata aumenta conforme los niveles séricos de PSA aumentan, el ensayo de prevención de cáncer de próstata (PCPT) por sus siglas en inglés, ha demostrado que el 15% de pacientes con niveles de PSA por debajo de 4 ng/mL y una exploración digital rectal normal padecen de cáncer de próstata; entre el 30-35% de hombres con valores entre 4 y 10 ng/mL tiene cáncer de próstata, de estos el 30% tienen extensión extracapsular al momento del diagnóstico y más del 67% de hombres con valores de PSA por encima de 10 ng/mL tienen diagnóstico de cáncer de próstata .(5,11–16)

El esqueleto es uno de los sitios más comunes de metástasis, estando afectado al momento del diagnóstico hasta en un 14% de pacientes, así mismo la incidencia de metástasis ósea en el desarrollo de esta enfermedad es alrededor del 65-70%; en estudios post mortem estas

lesiones son encontradas en el 85-90% de los pacientes con cáncer de próstata, siendo predominantemente del tipo osteoblásticas. En el año 2018, BMC Cáncer-Estados Unidos, realizó un estudio con 382 733 pacientes con tumores sólidos, de los cuales 22 801 tenían cáncer de próstata, el riesgo de desarrollar metástasis ósea en estos pacientes fue de; 18%, 20%, 24% y 28% en un periodo de 1, 2, 5 y 10 años respectivamente.(17)

La implementación de técnicas de imagen más modernas ha permitido el diagnóstico oportuno de metástasis óseas, como las radiografías simples, que cuentan con una sensibilidad adecuada. Además, existen estudios más sofisticados que cuentan con la más alta sensibilidad y especificidad como la tomografía axial computarizada (TAC), que cuenta con una sensibilidad del 71 al 100%, resonancia magnética nuclear (RMN), con sensibilidad entre 82 al 100%, gammagrafía ósea, con sensibilidad de 62 al 100%, y PET con sensibilidad del 93%.(18,19) Adicional a estos estudios, existen marcadores serológicos que ofrecen la ventaja de ser no invasivos y de bajo costo como son el PSA y la fosfatasa alcalina (ALP) que son importantes predictores de metástasis ósea.(20) La guía de la Asociación Europea de Urología recomienda que aquellos pacientes con un valor de PSA <20 ng/ml y un tumor moderadamente diferenciado o bien diferenciado, deben ser sometidos a un escáner óseo incluso en ausencia de síntomas óseos; mientras tanto, la Asociación Americana de Urología y el Comité Conjunto Americano sobre el cáncer, recomiendan realizar estudios para descartar metástasis ósea en paciente con valores de PSA por encima de 20 ng/mL antes de iniciar el tratamiento.(21)

Oommen y cols en el año 1994 en la India, realizaron un estudio de tipo prospectivo, que contó con un total de 48 pacientes con cáncer de próstata, que fueron sometidos a dosaje de PSA y escáner óseo con TC99, ambos estudios fueron realizados en un espacio de dos meses. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos, según el tipo de tratamiento que habían recibido y a su vez estos grupos se dividieron tomando en cuenta los niveles de PSA, utilizando como punto de corte 4 ng/mL. Los resultado obtenidos mostraron que el nivel de PSA tiene una sensibilidad y especificidad de

88.5% y 54,5% respectivamente prediciendo metástasis óseas, concluyendo que debido a su alta sensibilidad y valor predictivo negativo (80.0%), valores de PSA <10 ng/mL en el momento del diagnóstico podrían obviar la necesidad de un escáner óseo.(22)

Bannakij y cols en el año 2014 en Tailandia, estudiaron la correlación entre los niveles de PSA y el diagnóstico de metástasis ósea en cáncer de próstata en la práctica clínica, estudió un total de 395 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, el nivel de PSA, demostró tener valor diagnóstico de metástasis ósea con una sensibilidad y especificidad del 89.0% y 55.6% respectivamente cuando el punto de corte fue 20 ng/mL. (23)

En el año 2015, **Wei y cols** realizó un estudio en China, estudiando 83 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata entre los años 2011 y 2014, de los cuales 42 tuvieron el diagnóstico de metástasis ósea, el estudio encontró que el nivel de PSA tuvo una sensibilidad de 71.43% y una especificidad del 88.8% detectando metástasis ósea.(20)

Ojuka y cols en el año 2018 en Kenya, realizó un estudio de 54 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, de estos solo el 20% tuvo un escáner óseo positivo, en dicho estudio se observó que la mayor sensibilidad y especificidad fue obtenida cuando el valor de PSA usado como corte fue de 100 ng/mL, 72% y 65% respectivamente, sin embargo, el valor de p:0.0796 hizo del análisis estadísticamente no significativo.(21)

Singh y cols en el año 2019, en la India, realizaron un estudio retrospectivo de 68 pacientes recientemente diagnosticados con cáncer de próstata y que habían sido sometidos a gammagrafía ósea en búsqueda de metástasis ósea. Los pacientes se dividieron de acuerdo a sus niveles de PSA en 4 grupos, el grupo con un nivel de corte >20 ng/mL, obtuvo una sensibilidad y especificidad de 57.4% y 89.4% respectivamente. El trabajo menciona como limitación el hecho de ser un estudio de tipo retrospectivo y haber trabajado con una tamaño de muestra pequeño.(24)

Rhoden y cols en el año 2003 en Brasil, realizaron un estudio en 214 pacientes con cáncer de próstata, con la finalidad de determinar el mejor

punto de corte del nivel de PSA para predecir la existencia de metástasis ósea, utilizando dos puntos de corte, 10 y 20 ng/mL. 35 pacientes tuvieron estudios positivos para metástasis ósea, cuando el punto de corte de PSA fue 10 ng/mL, este tuvo valor predictivo negativo y sensibilidad de 100%, pero con valor predictivo positivo y especificidad de 24.5% y 39.7% respectivamente, mientras que cuando el punto de corte fue 20 ng/mL, se observó un incremento en la especificidad y valor predictivo positivo siendo 41.5% y 73.2% respectivamente, sin cambios muy notorios en la sensibilidad (97.1%) y valor predictivo negativo (99.2%), concluyendo que el mejor punto de corte es 20 ng/mL.(25)

Cuito y cols en el año 2013 en Perú, realizó un estudio retrospectivo de 72 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, entre los años 2008 y 2011, de los cuales 36 presentaban metástasis ósea. Los resultados obtenidos, dieron una sensibilidad del 97% y especificidad del 33% cuando el punto de corte utilizado fue de 20 ng/mL, en dicho estudio se menciona que los valores son irregulares, por lo que consideran este punto de corte poco útil en la práctica clínica, sin embargo, al elevar el punto de corte de PSA a 50 ng/mL, encontraron una mayor significancia estadística, por lo que concluyen que este punto es el mejor.(26)

Finalmente, en la actualidad la progresión de las cifras de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata hace que esta enfermedad sea un problema de salud pública además de ser importante en el aspecto social y económico. Por esto es de vital importancia identificar marcadores que permitan al especialista detectar posibles signos de progresión de enfermedad como la metástasis, en este sentido, muchos estudios a nivel mundial buscan asociar los niveles de marcadores como el PSA y la presencia de metástasis ósea en los pacientes con cáncer de próstata, para así evitar las tasas de exámenes invasivos que pueden ser innecesarios y poder realizar una correcta estadificación de enfermedad para así establecer la mejor opción terapéutica para los pacientes. Teniendo en cuenta que todos los estudios realizados sobre esta asociación son foráneos es que se llevará a cabo este trabajo de investigación, pudiendo así comparar los resultados obtenidos en nuestro medio con otros del

mismo tipo y así establecer el valor predictivo del PSA en pacientes con cáncer de próstata metastásico.

2. Planteamiento del problema:

¿Tiene utilidad el nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante los meses de enero y diciembre del año 2018?

3. Objetivo:

i. Objetivo general:

Demostrar que el nivel de antígeno prostático específico tiene utilidad como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante los meses de enero y diciembre del año 2018.

ii. Objetivos específicos:

- Determinar la especificidad y sensibilidad del nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante los meses de enero y diciembre del año 2018.
- Determinar el valor predictivo negativo y valor predictivo positivo del nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante los meses de enero y diciembre del año 2018.
- Determinar el mejor punto de corte del nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray entre los meses de enero y diciembre del año 2018.

4. Hipótesis:

- Ho o hipótesis nula: No tiene utilidad el nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray entre los meses de enero y diciembre del año 2018.

- H1o hipótesis alterna: Si tiene utilidad el nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los meses de enero y diciembre del año 2018.

5. Material y método:

5.1 Diseño del estudio:

El siguiente es un estudio de pruebas de validez diagnóstica.

| NIVEL DE PSA | METÁSTASIS ÓSEA | |
|-----------------|-----------------|----|
| | SI | NO |
| ≥ 20 ng/mL | a | b |
| < 20 ng/mL | c | d |

Sensibilidad: $a / a+c$.

Especificidad: $d / b+d$.

Valor predictivo positivo: $a / a+b$.

Valor predictivo negativo: $d / c+d$.

5.2 Población, muestra y muestreo:

La población motivo de este estudio estuvo conformada por los pacientes con cáncer de próstata atendidos en el servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2018; y que además cumplieron con los siguientes criterios:

5.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.
- Pacientes que hayan sido sometidos a exámenes auxiliares orientados en la detección de metástasis ósea (TAC abdomen y pelvis, gammagrafía y survey óseo).
- Pacientes que cuenten con nivel de antígeno prostático específico (PSA).

5.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de neoplasia primaria de hueso.
- Pacientes con metástasis ósea secundaria a un tumor distinto al cáncer de próstata.
- Pacientes con una diferencia de tiempo mayor a 6 meses entre los resultados de nivel de PSA y los en los exámenes auxiliares orientados a la detección de metástasis ósea.

5.2.3 Muestra:

- Unidad de análisis: Todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos anteriormente, según el tamaño muestral calculado a continuación.
- Unidad de muestreo: Historias clínicas.
- Tamaño muestral:

Especificidad:

Tamaños de muestra:

$$n_{NE} \text{ y } n_E = \frac{n_{NE}}{\phi}, \text{ si se conoce a priori la condición de enfermo}$$

$$n = \frac{n_{NE}}{1-P}, \text{ si no se conoce a priori la condición de enfermo}$$

$$n_{NE} = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 \theta_E(1-\theta_E) \text{ (Fórmula para una proporción, población infinita)}$$

Donde:

- θ_E es la especificidad esperada,
- e es la precisión absoluta de un intervalo de confianza para θ_E .
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Nivel de confianza del 95%).

Cálculo: Uso del programa EPIDAT 4.2.

Datos:

| | |
|-------------------------------|---------|
| Especificidad esperada: | 88,800% |
| Prevalencia de la enfermedad: | 14,000% |
| Nivel de confianza: | 95,0% |

Resultados:

| Precisión (%) | Tamaño de la muestra |
|---------------|----------------------|
| 5,000 | 178 |

(27)

Se conformarán 2 grupos:

Grupo 1: Pacientes con cáncer de próstata y con metástasis ósea.

Grupo 2: Pacientes con cáncer de próstata sin metástasis ósea.

5.3 Operacionalización de las variables:

| VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | DE ESCALA DE MEDICIÓN | DE REGISTRO |
|--|------------------|-----------------------|--|
| DEPENDIENTE Metástasis ósea | Cualitativa | Ordinal | Si=0 No=1 |
| INDEPENDIENTE Antígeno prostático específico (PSA) | Cualitativa | Ordinal | ≥20 ng/mL = 0 <20 ng/mL = 1 |
| VARIABLES INTERVINIENTES: | | | |
| Edad | Cuantitativa | De intervalo | <40 años = 1 40-50 años = 2 51-60 años = 3 61-70 años = 4 71-80 años = 5 >80 años = 6 |
| Score de Gleason | Cualitativa | Ordinal | <8 = 0 ≥8 = 1 |

| | | | |
|---------------------------|--------------|-------------------|---|
| Volumen prostático | Cuantitativa | Intervalo ordinal | 20-29 cc = 1 30-49 cc= 2 50-80 cc= 3 >80 cc= 4 |
|---------------------------|--------------|-------------------|---|

5.4 Definición operacional de las variables:

- Variable dependiente:

Metástasis ósea: Lesión ósea producida por la diseminación a distancia del cáncer de próstata, este dato será obtenido de los resultados de los exámenes auxiliares (TAC, survey óseo y gammagrafía con Tc99) anexados en la historia clínica.(11)

- Variable independiente:

Antígeno prostático específico: Proteína producida de manera exclusiva por las células del epitelio prostático, los niveles plasmáticos de esta son una herramienta esencial en el diagnóstico del cáncer, en el presente estudio, será utilizado como predictor de metástasis ósea, el nivel de antígeno prostático específico que se tomará en cuenta será el nivel obtenido al momento del diagnóstico de cáncer de próstata. Este será tomado de la historia clínica.(13,28)

- Variables intervinientes:

Edad: Edad de los pacientes registrada en la historia clínica.

Score de Gleason: Es el score más usado para realizar la gradación del cáncer de próstata, se realiza evaluando el material obtenido mediante biopsia. El resultado es obtenido de la suma de los dos patrones de crecimiento tumoral más frecuentemente observados, pudiendo estar entre 2-10, siendo el <8 el menos agresivo y ≥ 8 el más agresivo, este dato será obtenido de la historia clínica.(5)

Volumen prostático: Tamaño glandular calculado en cc, este dato será obtenido de la historia clínica.

5.5 Procedimientos y técnicas:

Para la recolección de datos se revisaron un total de 178 historias clínicas de pacientes con de cáncer de próstata atendidos durante el año 2018 en el servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, los cuales fueron elegidos de manera aleatoria, haciendo uso de la función aleatorio del programa Excel, estos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión detallados anteriormente, asimismo los pacientes obtenidos después de la aleatorización fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis ósea, según los resultados de la prueba “gold standard” utilizada en el presente estudio (TAC). El nivel de antígeno prostático tomado en cuenta para el presente estudio fue el primer resultado obtenido al momento del diagnóstico del cáncer de próstata. Los datos obtenidos de la historia clínica fueron consignados en la ficha de recolección de datos (Anexo 2) realizada por el autor de este proyecto. Por último, se construyó una tabla de 2x2, donde se comparó la presencia de metástasis ósea según el “gold standard” utilizado en este estudio (TAC), con los niveles de antígeno prostático específico, obteniendo así la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, posteriormente se construyeron las curvas ROC y se calculó el índice de Youden para encontrar el mejor punto de corte del nivel de antígeno prostático específico como predictor de metástasis ósea. Además, se realizó el ajuste de nivel de PSA y el score de Gleason, con la finalidad de establecer una relación entre los niveles de PSA y la agresividad del tumor dada por el puntaje en dicho score.

5.6 Plan de análisis de datos:

Los datos fueron procesados en los paquetes Estadísticos EPIDAT 4.2 e IBM SPSS Statistics 25. Los resultados se presentan en tablas cruzadas con indicadores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa. Para determinar el mejor punto de corte se usó la técnica de Curvas ROC y el índice de Youden, con un nivel de significancia del 5%.

5.7 Aspectos éticos:

El presente proyecto contó con la autorización del comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y el comité de Capacitación de la Gerencia Departamental de La Libertad. Ya que este estudio es de pruebas diagnósticas, y solo se recogieron datos de las historias clínicas; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II en sus numerales; 11, 12, 14, 15, 22 y 35 y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).(29,30)

6. Limitaciones:

Durante la elaboración del presente proyecto de investigación se encontraron diversas limitaciones. Debido a que los datos utilizados provienen de historias clínicas existe un potencial sesgo de registro, por la posibilidad de elaboración incorrecta de las historias. Además, ya que este estudio fue elaborado de manera retrospectiva, podría no tener un nivel de evidencia alto.

III. RESULTADOS

Tabla 1

Características generales del grupo y su asociación a metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata

| Variable intervinientes | Metástasis ósea | | Total | p |
|-------------------------|-----------------|-----|-------|-----------|
| | Si | No | | |
| Grupo etario | 51 - 60 | 1 | 12 | 0.405 |
| | 61 - 70 | 6 | 48 | |
| | 71 - 80 | 9 | 70 | |
| | > 80 | 7 | 25 | |
| Volumen prostático | 20 - 29 | 4 | 25 | 0.543 |
| | 30 - 49 | 7 | 47 | |
| | 50 - 80 | 6 | 59 | |
| | > 80 | 6 | 24 | |
| Score de Gleason | ≥ 8 | 16 | 29 | 0.000 |
| | < 8 | 7 | 126 | |
| PSA | ≥ 20 | 18 | 48 | < 0.001 |
| | < 20 | 5 | 107 | |
| Total | 23 | 155 | 178 | |

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud – Fichas de recolección 2018

Tabla 2

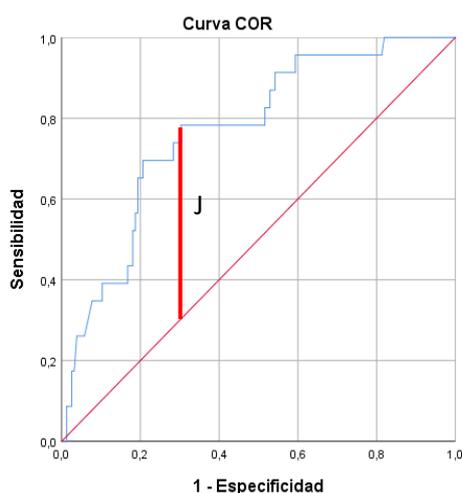
Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del nivel de PSA para predecir la presencia de metástasis ósea.

| PSA | Metástasis ósea | | Total |
|------------------------|-----------------|----------|-------|
| | Si | No | |
| ≥ 20 | 18 | 48 | 66 |
| < 20 | 5 | 107 | 112 |
| Total | 23 | 155 | 178 |
| Indicadores | Valor | IC (95%) | |
| Sensibilidad (%) | 78.26 | 59.23 | 97.29 |
| Especificidad (%) | 69.03 | 61.43 | 76.63 |
| Valor predictivo + (%) | 27.27 | 15.77 | 38.77 |
| Valor predictivo - (%) | 95.54 | 91.26 | 99.81 |

FUENTE: Hospital Víctor Lazarte Echegaray EsSalud – Fichas de recolección 2018

Gráfico 1

Curva ROC trazada utilizando los valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte de nivel de PSA:



Área bajo la curva: 0.77

Intervalo de confianza: (0.673-0.868)

Índice de Youden: 0.47

Punto de corte identificado por el índice de Youden: 20.25 ng/mL

p=0.000

Para la elaboración del presente estudio del tipo prueba diagnóstica, se acudió al Hospital Víctor Lazarte Echegaray, en donde se accedió a las historias clínicas de los pacientes atendidos entre el periodo de enero y diciembre del año 2018 con el diagnóstico de cáncer de próstata. De los 374 pacientes atendidos durante este periodo, se seleccionaron aleatoriamente 178 historias clínicas que cumplieron con los criterios de selección planteados previamente, obteniendo así las variables a estudiar.

Las variables intervinientes, edad y volumen prostático, no tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de metástasis ósea en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, mientras que un Score de Gleason ≥ 8 y un nivel de PSA ≥ 20 ng/mL, sí se asocian de una manera estadísticamente significativa con la presencia de metástasis ósea.

El área bajo la curva de los niveles de PSA en la predicción de metástasis ósea alcanza el valor de 0.77, correspondiente a un índice de Youden de 0.47; que se corresponde con una exactitud pronóstica de 77%, utilizando como punto de corte un valor de PSA de 20.25 ng/mL. ($p=0.000$) (Gráfico 1)

Al realizar el ajuste entre los niveles de PSA y el Score de Gleason se encontró que tuvieron una asociación estadísticamente significativa. ($p=0.003$)

IV. DISCUSIÓN:

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna sólida más común en el hombre y la metástasis ósea es el sitio más frecuente de diseminación a distancia, ya que más de dos tercios de los hombres que padecen esta enfermedad llegan a desarrollar este tipo de diseminación (18,19). Según NCCN (*The National Comprehensive Cancer Network*) se debe realizar de manera sistemática gammagrafías óseas a todo paciente que tenga cáncer de próstata; score de Gleason ≥ 8 , estadio clínico T3-T4 o valores de PSA >20 ng/mL y un estadio clínico T1-T2.(20) El objetivo principal del presente estudio fue determinar si el nivel de antígeno prostático específico tiene utilidad como predictor de metástasis ósea en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

En la Tabla N° 1, se analizan las variables edad y volumen prostático, siendo el rango de edad más frecuente en el grupo con metástasis y sin metástasis ósea los pacientes de entre 71-80 años. Además, al analizar estas variables consideradas como intervinientes y su posible asociación con la metástasis ósea en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, se encontró que no se asociaron de una manera estadísticamente significativa con esta, hallazgos que coinciden con los publicados por **Singh et al** (21), en la India en el año 2019. Así mismo, en esta tabla se analizó la asociación entre el Score de Gleason y los niveles de PSA con la presencia de metástasis ósea, encontrando que existe una asociación estadísticamente significativa entre estas, hallazgos corroborados con **Bannakij et al** (22) en el año 2014 en Tailandia, **Ojuka et al** en el año 2018 en Kenya, y **Singh et al** (21) en el año 2019 en la India, quienes al evaluar el Score de Gleason, los niveles de PSA y la metástasis ósea encontraron resultados similares al nuestro ($p < 0.05$).

En la Tabla N° 2, se distribuyeron a los pacientes según la presencia o ausencia de metástasis ósea y el nivel de PSA según el punto de corte establecido para nuestro estudio (20 ng/mL), encontrando que los valores más altos fueron los de sensibilidad y valor predictivo negativo alcanzando cifras de 78.26% y 95.54% respectivamente, mientras que la especificidad y valor predictivo positivo alcanzaron los valores de 69.03% y 27.27%; dichas cifras son de utilidad desde el punto de vista clínico, considerando además que el valor calculado tiene la significancia estadística para ser utilizado de manera rutinaria.

Haciendo mención a los antecedentes del presente estudio; **Oommen et al(23)** en el año 1994 en la India, estudiaron la relación entre los niveles de PSA, dividiéndolos en alto y bajo, y la presencia de metástasis ósea en 48 pacientes. Obteniendo así valores de sensibilidad y valor predictivo negativo, muy cercanos a los obtenidos en el presente estudio (88.5% y 80%); sugiriendo así, que no sería necesario realizar estudios de escáner óseo a pacientes con niveles de PSA < 10 ng/mL.(23)

Resulta útil hacer referencia al estudio de **Bannakij et al**, quienes al estudiar un total de 395 pacientes con cáncer de próstata, concluyen que existe una relación fuerte entre los niveles de PSA y la presencia de metástasis ósea, tomando como referencia los niveles de sensibilidad y especificidad obtenidos con los distintos puntos de corte utilizados en dicho estudio, sugiriendo finalmente la necesidad de realizar estudios de imagen para la detección de metástasis ósea en pacientes con niveles de PSA >10 ng/mL. (22)

Mostramos, además, las conclusiones de **Wei et al** China luego de estudiar 101 pacientes con cáncer de próstata, quienes sugieren no sería necesario realizar estudios de metástasis ósea en pacientes con valores de PSA <13 ng/mL, guiándose por los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos con los distintos puntos de corte analizados. (14)

Asimismo, podemos contrastar nuestros resultados con los obtenidos por **Ojuka et al**; quienes al estudiar la relación entre los niveles de PSA y la presencia de metástasis ósea confirmada a través de estudios de escáner en un total de 54 pacientes, concluyen que los niveles de PSA en dicho estudio no se asociaron de una manera significativa ($p>0.05$) con la metástasis ósea(15), resultados opuestos a los obtenidos por nuestros antecedentes y en el presente estudio.

Es útil mencionar el estudio realizado en el año 2019 en la India por **Singh et al**; quienes luego de realizar el análisis sobre la relación entre los niveles de PSA estratificados en distintos rangos, encuentran una relación estadísticamente significativa ($p<0.05$). (21) Datos consistentes y equiparables a los obtenidos en nuestro estudio.

En el año 2003 **Rhoden et al.** en Brasil, verificó la asociación entre los valores de PSA y metástasis ósea, encontrando que ésta era significativa desde el punto

de vista estadístico ($p < 0.05$), concluyendo además que el mejor punto de corte de PSA sería 20 ng/mL. (24)

Resultan también útiles los resultados expuestos por **Cuito et al**; quien estudió en el año 2013 en Perú un total de 72 pacientes, encontrando que los niveles de PSA se encuentran relacionados con la presencia de metástasis ($p < 0.05$), utilizando valores a partir de 10 ng/mL. (25)

En el gráfico 1 se calcula el área bajo la curva ROC y el índice de Youden, que son una representación aritmética y gráfica sobre la exactitud pronóstica de los niveles de PSA según los distintos puntos de corte estudiados, utilizando además la sensibilidad y el complemento de la especificidad de cada uno de estos. Al realizar el análisis se encontró que, en este estudio, el punto de corte de 20.25 ng/mL parece ser el más apropiado debido a que se obtuvo la mayor área bajo la curva (0.77), correspondiente a un índice de Youden de 0.47, lo que equivale a una exactitud pronóstica intermedia (77%), siendo además este resultado estadísticamente significativo ($p = 0.00$). Los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, calculados para este valor, fueron los mismos que los obtenidos para el punto de corte previamente establecido (< 20 ng/mL).

Podemos entonces mencionar a **Bannakij et al**, quienes también calcularon el área bajo la curva para los niveles de PSA, obteniendo la mayor área (0.779) al utilizar el valor de 50 ng/mL, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p < 0.05$). (22)

V. CONCLUSIONES

- Los niveles de PSA tienen utilidad como predictor de metástasis ósea en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.
- Los niveles de PSA utilizando como punto de corte 20 ng/mL, poseen una sensibilidad de 78.26%, especificidad de 69.03%, valor predictivo positivo de 27.27% y valor predictivo negativo de 95.54%.
- El área bajo la curva para el mejor punto de corte de nivel de PSA, en el presente estudio (20.25 ng/mL), fue de 77%.

VI. RECOMENDACIONES

- Debido a lo expuesto en el presente trabajo y considerando que los niveles de PSA son una alternativa de bajo costo, se recomienda realizar de manera rutinaria en la práctica clínica estudios de descarte de metástasis ósea en pacientes con niveles de PSA \geq a 20 ng/mL.
- Según los resultados, en pacientes con un nivel de PSA \leq a 20 ng/mL, podría no ser necesaria la realización de estudios de descarte de metástasis ósea.
- Se sugiere la implementación de una unidad de gammagrafía ósea, considerada como el Gold Standard para descarte de metástasis ósea, en los hospitales con alta incidencia de dicha enfermedad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cáncer. World Health Organization. 2018.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: Global Cancer Statistics 2018. CA Cancer J Clin. 2018;
3. Vidaurre T, Abugattas J, Santos C, Payet E. Registro de cáncer de Lima Metropolitana incidencia y mortalidad 2010-2012. 2016;5:173.
4. Albújar-Baca P. Mortalidad por cáncer en Trujillo:2003-2010. Acta Med Per. 2014;31(3):150-6.
5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Schmid H-P, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. AEU. 2010;196.
6. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2018;16(2):149-54.
7. Alford A, Brito J, Yadav K, Yadav S, Tewati A, Renzulli J. The Use of Biomarkers in Prostate Cancer Screening and Treatment. Rev Urol. 2017;19(4):221-34.
8. Spyropoulos E. Considerations Regarding the Predictive Value of PSA Testing, as a Diagnostic Tool for Prostate Cancer in the Current Clinical Practice. Clin Oncol. 2017;2:3.
9. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. Cell Oncol. 2016;39(2):97-106.
10. Christian R, Juan FO, Alejandro MC. Detección precoz de cáncer de próstata: Controversias y recomendaciones actuales. Rev Médica Clínica Las Condes. 2018;29(2):128-35.

11. Ruiz AI, Pérez JC, Cruz Y, González LE. Actualización sobre cáncer de próstata. *Correo Científico Méd.* 2017;(3):876-87.
12. Leon G, Leon E, Santos P, Vasquez G, Encalada G, Romero H. Antígeno prostático específico (PSA) y su relación con la hipertrofia prostática benigna (HPB) en adultos mayores. *Recinto Pijullo. Cantón Urdaneta.* 2015. 2017;6:27-35.
13. Delgado DD. Cáncer de próstata: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Meduca de Costa Rica y Centroamérica LXXIII.* 2016;(620):707-10.
14. Ross T, Ahmed K, Raison N, Challacombe B, Dasgupta P. Clarifying the PSA grey zone: The management of patients with a borderline PSA. *Int J Clin Pract.* 2016;70(11):950-9.
15. Catalona W. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):199-214.
16. Catalona WJ. Prostate Cancer Detection in Men With Serum PSA Concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and Benign Prostate Examination: Enhancement of Specificity With Free PSA Measurements. *JAMA.* 1997;277(18):1452.
17. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer [Internet].* 2018 [citado 22 de marzo de 2019];18(1). Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3922-0>
18. Łukaszewski B, Nazar J, Goch M, Łukaszewska M, Stępiński A, Jurczyk MU. Diagnostic methods for detection of bone metastases. *Contemp Oncol.* 2017;21(2):98-103.
19. Guzmán Espinosa SI, Ruiz Yonca VH, Craviotto Rivera AB, Montelongo Mercado EA. Abordaje diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica. *Rev Sanid Milit Mex.* 2015;69(5):455-66.

20. Wei RJ, Li TY, Yang XC, Jia N, Yang XL, Song HB. Serum levels of PSA, ALP, ICTP, and BSP in prostate cancer patients and the significance of ROC curve in the diagnosis of prostate cancer bone metastases. *Genet Mol Res.* 2016;15(2).
21. Ojuka D, Majicha S, Ngugi P. Can PSA Predict Bone Metastasis amongst Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients? *Ann Afr Surg.* 2018;15(1).
22. Oommen R, Geethanjali FS, Gopalakrishnan G, Chacko N, John S, Kanagasabapathy AS, et al. Correlation of serum prostate specific antigen levels and bone scintigraphy in carcinoma prostate. *Br J Radiol.* 1994;67(797):469-71.
23. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot C. Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate Int.* 2014;2(3):133-9.
24. Singh O, Yogi Veenita R, Ghori H, Pareek Ananya L. Role of serum prostate-specific antigen as predictor for bone metastases in newly diagnosed prostate cancer. *J Can Res Ther.* 2019;15(8):39-41.
25. Rhoden EL, Torres O, Ramos GZ, Lemos RR, Souto CAV. Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy. *Int Braz J Urol.* 2003;29(2):121-6.
26. Cuito Loyola HO, Chavez Gil M. Valor del antígeno prostático específico como predictor de metástasis en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata [Tesis para optar por el grado de Bachiller]. [Perú]: Universidad Nacional de Trujillo; 2013.
27. Obuchowski NA. Sample size calculations in studies of test accuracy. *Stat Methods Med Res.* 1998;7(4):371-92.
28. Diaz S, Salirrosas M. Cáncer de próstata metastásico asociado a valores bajos de antígeno prostático específico. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;29(4):571-4.

29. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2009.
30. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:, 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983, 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989, 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996, 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000, et al. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310:3.
31. Chiu LW, Lawhn-Heath C, Behr SC, Juarez R, Perez PM, Lobach I, et al. Factors Predicting Metastatic Disease in ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET–Positive Osseous Lesions in Prostate Cancer. J Nucl Med. diciembre de 2020;61(12):1779-85.
32. Yordanova A, Linden P, Hauser S, Feldmann G, Brossart P, Fimmers R, et al. The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA therapy. The Prostate. enero de 2020;80(1):17-27.
33. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to Perform Bone Scan in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer: External Validation of the Currently Available Guidelines and Proposal of a Novel Risk Stratification Tool. Eur Urol. 1 de abril de 2010;57(4):551-8.

ANEXOS

ANEXO N 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA: _____ N° DE HOJA: _____

I. DATOS GENERALES:

I.i. N° de historia clínica: _____

I.ii Edad: _____ años

II. EXÁMENES GENERALES:

Nivel de PSA:

Tomografía abdominopélvica:

Survey óseo:

Gammagrafía ósea:

Score de Gleason:

Volumen prostático:
