



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

TÍTULO:

**Sobrevida general en pacientes con cáncer de próstata según la expresión
inmunohistoquímica de Ki-67 diagnosticados en el Instituto de Patología y
Biología Molecular “Arias Stella”.**

**General survival in prostate cancer patients according to the
immunohistochemical expression of Ki-67 diagnosed in the Institute of
Pathology and Molecular Biology “Arias Stella”.**

Investigador:

Ortiz Fabian Judith Yahaira

Asesores:

Dr. César Chian García

Dr. César Antonio Loza Munarriz

LIMA - PERÚ

2020

JURADOS

Nombres y Apellidos	Firma y Sello
Coordinador del jurado: COK GARCÍA, JAIME	CMP 12445 – RNE 5107
Profesor Calificador: RODRIGUEZ INOCENTE, MIRO MIGUEL ANTONIO	CMP 024698 – RNE 9981
Profesor Calificador: SOTO ARQUÍNIGO, LESLIE MARCIAL	CMP 33453 – RNE 15889

ASESORES PARA EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

1. Dr. César Chian García

Profesor principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Médico Anatómico-patólogo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

2. Dr. Cesar Antonio Loza Munarriz

Profesor principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Médico Nefrólogo del Hospital Cayetano Heredia

DEDICATORIA

Este proyecto está dedicado a mi familia por su amor, motivación y su incondicional esfuerzo.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por brindar a mí y a mi familia salud y sabiduría a lo largo de mi vida. Un especial agradecimiento a los doctores César Chian, César Loza por transmitirme sus conocimientos, consejos y tiempo; a mi futura colega Wandy Loza por su apoyo incondicional. Además, agradecer todo el apoyo recibido por el Instituto de Patología y Biología Molecular “Arias-Stella”, al Dr. Isthvan Torres Pérez, la Dra Zenaida Lozano Miranda, la Sra Angela Reyes Solari y el Sr Luis Alberto Marin Allauja por apoyarme a lo largo del desarrollo de este proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este proyecto fue autofinanciado por el investigador.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Materiales y métodos.....	5
Resultados.....	9
Discusión.....	12
Conclusiones.....	16
Referencias bibliográficas.....	17

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata es un problema de salud pública cuyo comportamiento impredecible ha obligado el estudio de factores pronósticos que permitan identificar tempranamente su progresión lenta o agresiva para realizar una asignación apropiada de tratamiento y así evitar la iatrogenia. El Ki-67 es un ejemplo de factor pronóstico cuyo papel en la sobrevida general de estos pacientes es aún controversial. **Objetivos:** Determinar la sobrevida de pacientes con cáncer de próstata y expresión inmunohistoquímica del Ki-67 y comparar la sobrevida entre pacientes con baja y alta expresión de este marcador. **Material y métodos:** Serie de casos, retrospectiva que incluyó especímenes de cáncer de próstata obtenidos por biopsia core por sextantes de 120 pacientes del Instituto de Patología y Biología Molecular “Arias Stella” entre el 2013-2015 en las cuales se evaluó la expresión del Ki-67 por inmunohistoquímica. **Resultados:** La probabilidad de sobrevida general al 5º año fue 0.68 (95% CI 0.58 - 0.75). No hubo diferencia significativa al comparar la sobrevida entre los grupos de baja y alta expresión (Ki-67 $\leq 5\%$ vs $>5\%$) ($p = 0.98$). Se halló una asociación estadísticamente significativa entre la positividad del Ki-67 y la pobre diferenciación histológica (Gleason score > 7) ($p = 0.008$). **Conclusiones:** El Ki-67 no se relaciona con la sobrevida de los pacientes con cáncer de próstata; pero sí se afirma que los valores más altos de índice de proliferación se encuentran en los grupos de pobre diferenciación histológica (Gleason score >7).

Palabras clave: cáncer de próstata, factor pronóstico, Ki-67, biopsia core

Summary

Introduction: Prostate cancer is a health public issue whose unpredictable behavior has forced the study of prognosis factors that could identify early its rapid or slow progression in order to assign treatments appropriately and avoid iatrogenesis. Ki-67 is an example of prognosis factor whose value in overall survival of these patients is still controversial. **Objectif:** To determine survival of prostate cancer patients with immunohistochemical expression of Ki-67 and compare the survival between the groups of low and high expression of Ki-67. **Material and methods:** series cases, retrospective that included prostate cancer specimens obtained by core biopsy of 120 patients from Institute of Pathology and Molecular Biology “Arias Stella” between 2013-2015 whose evaluation of expression of Ki-67 was by immunohistochemistry. **Results:** Probability of survival for the 5th year was 0.68 (95% CI 0.58 - 0.75). No significant difference was found in survival between the groups of low and high expression (Ki-67 $\leq 5\%$ vs $>5\%$) ($p= 0.98$). There was a significative difference between the positivity of Ki-67 and poor histology difference (Gleason score > 7) ($p = 0.008$). **Conclusions:** Ki-67 does not correlate in survival of prostate cancer. But, higher points in the proliferation index are found in the groups of poor histology difference (Gleason score >7). **Key words:** prostate cancer, prognosis factor, Ki-67, core biopsy

INTRODUCCIÓN

En el Perú, el cáncer de próstata (CaP) presenta la tasa de incidencia más alta (11.4%) en la población general y es la tercera causa de muerte en varones peruanos (8.2%)⁽¹⁾.

La mayor incidencia ocurre en mayores de 50 años y el diagnóstico se realiza en base al examen dígito-rectal de la próstata, el antígeno específico prostático (PSA) y el estudio confirmatorio es el histopatológico ⁽²⁾.

El estudio histológico en diversos tipos de cáncer implica evaluar la agresividad y el grado de actividad mitótica del tejido. El Gleason score es la herramienta que permite evaluar la agresividad histológica del cáncer de próstata: a mayor valor, peor es el estadio de la enfermedad ⁽²⁾. Mientras que, el índice mitótico es parte de la evaluación del grado histológico de múltiples neoplasias. En el caso del CaP, el estudio anatomopatológico se basa en patrones puramente histológicos y dejan de lado la tasa de mitosis celular ⁽³⁾.

Existen diversos métodos de colección de tejido para hacer el análisis histopatológico: el gold standard para el diagnóstico es la biopsia por sextantes extendida de 12 cores por ecografía transrectal ⁽⁴⁾ con una tasa de detección de cáncer (TDC) 28.3% versus la TDC de 22% de la usualmente elegida biopsia core por sextante ⁽⁵⁾. Cuando estas biopsias no se realizan con ayuda imagenológica presentan falsos negativos entre 15-46% ⁽⁴⁾. Por otro lado, si bien es cierto que las resecciones transuretrales y prostatectomías abiertas o radicales ofrecen tejido

disponible a ser analizado, se prefiere su uso con fines terapéuticos sobre los diagnósticos ⁽⁶⁾.

El abordaje terapéutico inicial se realiza en base a grupos de riesgo que incluyen característica clínicas, laboratoriales, imagenológicas e histológicas; de acuerdo al grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente, se le ofrecer el seguimiento activo, la prostatectomías abierta o radical, la radioterapia o la hormonoterapia ⁽⁶⁾, las cuales no están exentas de efectos adversos como retención urinaria, disfunción eréctil, osteoporosis, aumento de peso, enfermedades cardiacas, entre otras ⁽⁶⁾.

Lo característico y peculiar de este tipo de cáncer es su comportamiento impredecible; ya que, abarca desde tumores multifocales y heterogéneos de muy lento crecimiento hasta metástasis muy agresivas en muy corto tiempo ⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Si bien es cierto que la mayoría de afectados muere CON y no POR esta neoplasia; no se debe omitir el hecho que un 40-60% de los pacientes con características de alto riesgo morirá a pesar de que el tratamiento recibido haya sido agresivo ⁽³⁾.

Entonces, el problema está en que muchas veces sobre diagnosticamos neoplasias inofensivas y ofrecemos tratamientos muy agresivos y viceversa; por ello, el enfoque está en diagnosticar y estratificar adecuadamente para ofrecer el tratamiento más idóneo y evitar al máximo los efectos adversos innecesarios; en simples términos, evitar la iatrogenia desde el diagnóstico al tratamiento. Por lo que, se están investigando nuevos factores pronósticos que permitan identificar tempranamente la naturaleza benigna o agresiva de la neoplasia y poder realizar una

asignación apropiada de tratamiento, evitando así el tratamiento excesivo o deficiente y las morbilidades innecesarias a las que podría conllevar.

En el 2014, Zhao et al. realizaron una revisión sistemática de 93 biomarcadores con potencial utilidad como factores pronósticos, en el cual solo el Ki-67 resultó ser la molécula más prometedora, ya que presentaban mayor asociación con la mortalidad por todas las causas, mortalidad específica CaP y sobrevida libre de enfermedad ⁽⁹⁾.

El Ki-67 es una molécula conocida por estar presente en las fases proliferativas del ciclo celular (G1, S, G2 y M) ⁽²⁾; por lo que se infiere que es posible encontrarla expresada en enfermedades cuyas células se encuentren en constante proliferación. Esta idea condujo a la investigación del valor potencial del Ki-67 como factor pronóstico en las neoplasias y entre ellas, el CaP.

En el 2017, Berlin et al. realizaron un metaanálisis en el que concluyeron que una alta expresión del Ki-67 in CaP localizado es un factor de pobre pronóstico para sobrevida general (SG), sobrevida por causa específica y sobrevida libre de enfermedad ⁽³⁾. La asociación entre bajo score de Ki-67 con mejora de la sobrevida general a los 5 años (OR = 0.47; 95%CI:0.37–0.61; P<0.00001) y 10 años (OR =0.30; 95%CI:0.22–0.42; P<0.00001) fue estadísticamente significativa ⁽³⁾.

En el 2019, Kammerer et al. en el análisis univariado de su cohorte encontraron que el PSA, Grade Groups, la extensión de la enfermedad y el Ki-67 eran predictores de mortalidad por cáncer de próstata (Ki-67: HR = 1.68, 95% CI: 1.49–1.89).

Además de que en los Grade Groups 1 y 2, el Ki-67 podría discriminar entre los cánceres más agresivos e indolentes ⁽¹⁰⁾.

Existen diversas técnicas de evaluación del Ki-67; sin embargo, la IHQ es una técnica accesible a todos los laboratorios, fácil de usar y tiene una baja tasa de falla a comparación de las técnicas moleculares tipo fluorescencia ⁽¹⁰⁾.

En resumen, el CaP es un problema de salud pública cuyo comportamiento impredecible ha obligado el estudio de factores pronósticos que permitan identificar tempranamente su progresión lenta o agresiva para realizar una asignación apropiada de tratamiento y así evitar la iatrogenia. El Ki-67 es un ejemplo de factor pronóstico cuyo papel en la sobrevida general de estos pacientes es aún controversial. Su evaluación por IHQ es de fácil realización y de bajo costo, lo cual hace altamente factible su aplicación rutinaria. Finalmente, en el Perú, no existen estudios ni descriptivos ni analíticos que vinculen la expresión del Ki-67 en el cáncer de próstata y si esta presenta alguna repercusión en su sobrevida.

Por estas razones se plantea el desarrollo de este estudio descriptivo, retrospectivo tipo serie de casos para determinar la sobrevida de pacientes con cáncer de próstata que expresen el Ki-67 y comparar la sobrevida entre pacientes con baja y alta expresión de esta molécula en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el Instituto de Patología y Biología Molecular “Arias-Stella” (IPBMAS).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño:

Estudio tipo serie de casos, descriptivo, retrospectivo realizado en el Instituto de Patología y Biología Molecular “Arias Stella” (IPBMAS) en Lima, Perú en el año 2020. No se ha previsto calcular el tamaño de la muestra; sin embargo; se decidió seleccionar 120 pacientes que dispongan de material anatomopatológico (bloques de parafina) en el archivo del IPBMAS para cumplir los objetivos del estudio. El muestreo realizado fue por conveniencia y no probabilístico. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y realizado con autorización previa del director del IPBMAS.

Pacientes:

Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata por el método biopsia core por sextantes cuyo material histológico (bloques de parafina) haya sido recepcionado desde el 18 febrero 2015 hacia fechas anteriores hasta completar 120 pacientes con material histológico disponible.

Cada paciente presentaba más de un bloque de parafina; por lo que, se seleccionó para cada paciente, un bloque al cual le correspondiera el Gleason más alto, el mayor porcentaje positivo para células neoplásicas considerando que por lo menos debía presentar el 20% para ser incluido y dimensiones 1.5 x 0.1 cm, según se indicaba en el informe anatomopatológico. Muestras con diagnóstico de adenocarcinoma ductal, aquellas obtenidas por resección transuretral, prostatectomías simples o radicales, aquellas que no cumplían con las dimensiones y el porcentaje de malignidad, así como aquellas muestras que no se hayan podido

ubicar en el archivo o verificar el estado vital en la base de datos del Registro Nacional de Identificación (RENIEC) fueron excluidas del estudio.

La fecha establecida como punto de corte para verificar el estado vital en la base de datos de la RENIEC de los pacientes incluidos es el 25 febrero 2020; considerando que el caso de menor antigüedad incluido en el estudio fue diagnosticado el 18 de febrero del 2015 con la cual se puede realizar el análisis de sobrevida a cinco años de los pacientes.

En cada caso, se registró el código del bloque de parafina, edad, fecha de diagnóstico, fecha de fallecimiento, tiempo de sobrevida en años, estado vital, Gleason score y el índice de proliferación del Ki-67. Datos como el código de bloque de parafina, edad y fecha de diagnóstico se obtuvieron de los informes anatomopatológico de cada caso. Mientras que el estado vital y la fecha de fallecimiento, se obtuvo de la base de datos de la RENIEC.

Histología:

Una vez obtenidos los bloques de parafina a estudiar, se hicieron nuevos cortes histológicos con la tinción Hematoxilina y Eosina, se preparó las láminas y estas fueron leídas por dos patólogos miembros del IPBMAS: (IT) y (CC) con la finalidad de asignar el Gleason score.

- Grupo 1: Gleason score <7: *bien diferenciado*
- Grupo 2: Gleason score 7: *moderadamente diferenciado*
- Grupo 3: Gleason score >7: *pobrementemente diferenciado*

Ambos desconocían la identidad y estado vital de los participantes del estudio y realizaron la lectura de los 120 casos de manera independiente. En caso ambos patólogos discreparan en la asignación final del score y este valor definía colocar al

paciente en dos grupos al mismo tiempo, ambos patólogos re. visaban el caso conjuntamente, llegaban a un acuerdo y asignaban el score final.

Inmunohistoquímica Ki-67:

La expresión inmunohistoquímica se evaluó a través del anticuerpo MIB-1. A los bloques de parafina seleccionados se les realizó cortes histológicos de 4 micras de espesor en láminas ionizadas y secado en plancha a 60°C; luego, desparafinación a través de tres pasos sucesivos en Xylene (10 minutos de duración cada uno), hidratación del tejido a través de pasos sucesivos de 10 minutos de duración: dos de alcohol absoluto y dos de alcohol de 90° y se dejó reposar en buffer fosfato pH 7.4 (PBS) por 10 minutos. Para la recuperación antigénica, se dejó en Baño María por 30 minutos utilizando solución de recuperación antigénica pH10 (antigen retrieval solution™), reposó por 30 minutos, manteniendo las láminas en solución de recuperación antigénica durante 30 minutos. Se incubó con peróxido de hidrógeno durante 10 minutos para evitar reacción cruzada con peroxidasas endógenas y se lavó por 10 minutos en PBS. Luego, se incubó con anticuerpo primario Ki-67 (FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1) durante 30 minutos y se lavó por 10 minutos en PBS. Posteriormente, se incubó con polímero (Poly-Detector) durante 10 minutos y se lavó por 10 minutos en PBS. Finalmente, se incubó con cromógeno DAB durante 5 minutos y se lavó en agua corriente por 5 minutos. Se introdujo las láminas en hematoxilina durante 30 segundos, posteriormente, se realizó rehidratación y montaje con Entellan y laminilla cubre objetos. Finalmente, se realizó la lectura de la inmunohistoquímica con Ki-67 a cargo de los patólogos ya mencionados. En las láminas, se identificó las áreas de mayor expresión de Ki-67 (hot-spots), se evaluó por lo menos 200

células neoplásicas, se contabilizó el número total de células positivas y se estableció un valor final porcentual en una escala de 0 a 100%.

En los casos en los que existió discordancia de mayor igual o mayor al 4% en el valor porcentual asignado por los dos observadores a la expresión de Ki-67, ellos se reunieron a reevaluar las láminas conjuntamente y establecer un valor de consenso tal como se observa en la **Figura N°1 y 2**. En los casos en los que la discordancia fue menor de 4% entre los valores porcentuales asignados, se tomó como valor final un valor promedio entre ambos.

ANÁLISIS.

Se describió las características generales de la muestra de estudio, del Gleason Score, de la expresión del Ki-67 y de la mortalidad. Las variables continuas se expresaron como medias \pm DE y las variables categóricas en proporciones. En primer lugar, se describe la sobrevida general de la población de estudio que expresaron el Ki-67, para lo cual se consideró como evento: el fallecimiento del paciente y como censurados: los pacientes que sobrevivieron y los pacientes perdidos en el seguimiento. Además, se comparó la sobrevida según el valor del Gleason Score ≤ 7 y $>$ de 7. Para determinar la capacidad predictiva de mortalidad del Ki-67, se construyó la Curva ROC y el Área bajo la Curva (AUC), luego se halló el valor del mejor punto de corte que permita discriminar mejor la capacidad predictiva del Ki-67 para mortalidad. Finalmente, se comparó la sobrevida de los pacientes según los puntos de corte hallados. Los datos fueron analizados con Stata vs 15 y se consideró como un “p” estadísticamente significativo un $p \leq 0.05$.

RESULTADOS:

Características generales:

De las 120 muestras analizadas: solo una fue negativa para la expresión inmunohistoquímica del Ki-67. No se pudo obtener la edad actual de 12 participantes, en el resto de los integrantes, la edad media al momento de diagnóstico fue 70.3 ± 8.4 (52 - 87) años. La fecha de verificación de estado vital fue el 25 febrero 2020: 41 pacientes fallecieron para esta fecha.

Sobrevida general:

No se realizó una curva de sobrevida general de los pacientes que no expresaron el Ki-67 ya que solo una muestra fue negativa para Ki-67. Por otro lado, en la **figura N°3** se ilustró la sobrevida general de la población que expresó el Ki67 y en **tabla N°1**, se calculó la probabilidad de sobrevida general de estos pacientes hasta el 5to año de estudio (SG-5°).

Gleason score:

Al clasificarlos según el Gleason score: 14 pacientes (11.6%) obtuvieron un Gleason score <7 (bien diferenciado), 33 pacientes (27.5%) Gleason score 7 (moderadamente diferenciado) y 73 pacientes (60.8%) un Gleason score >7 (pobremente diferenciado) tal como se observa en la **figura N°4**.

En la **figura N°5**, se construyó la curva de sobrevida de pacientes con cáncer de próstata con Gleason score ≤ 7 versus >7 donde se encontró diferencia significativa entre ambas curvas [p:0.00 (log-rank test)]. En la **tabla N°2**, se halló la probabilidad

de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata con Gleason score ≤ 7 versus >7 hasta el 5to año de vida.

Expresión del Ki-67:

En la **figura N°6**, se ilustró la distribución del índice de proliferación del Ki-67: 119 pacientes fueron positivos para este. El valor medio del índice de proliferación de Ki-67 en la población que expresó este marcador fue 7.74 ± 8.43 en un rango de 1-50%. En la **tabla N°3**, se describió el valor medio del índice de proliferación de Ki-67 en el grupo de pacientes vivos y fallecidos, al comparar ambas medias la diferencia no fue significativa ($p=0.3866$). Por otro lado, en esta misma tabla, se comparó el valor medio del índice de proliferación de Ki-67 en pacientes con Gleason score ≤ 7 vs >7 donde se halló una asociación estadísticamente significativa entre índices de proliferación más altos de Ki-67 y la pobre diferenciación histológica (Gleason score > 7) ($p=0.008$).

Para determinar si el Ki-67 es un buen predictor de mortalidad, en la **figura N°7** se construyó una curva de análisis ROC y se identificó 5% ($\leq 5\%$: baja expresión y $>5\%$: alta expresión) como el punto de corte de mayor capacidad predictiva con una sensibilidad de 51% y una especificidad de 50%.

En la **figura N°8**, se ilustró la curva de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes con cáncer de próstata con un índice de proliferación para Ki-67 $\leq 5\%$ versus Ki-67 $>5\%$ y al compararlas no se encontró diferencias significativas entre ambas [$p: 0.98$ (log-rank test)]. En la **tabla N°4**, se halló la probabilidad de supervivencia de los

pacientes con cáncer de próstata con Ki-67 \leq 5% versus Ki-67 $>$ 5% hasta el 5to año de vida.

Mortalidad:

En la **figura N°9**, se ilustró la distribución de los fallecidos según el Gleason score y en la **figura N°10**, se observa esta distribución según la expresión del Ki-67.

DISCUSIÓN:

En la actualidad, aún no existen técnicas que consideren la proliferación celular como parte del abordaje usual de estratificación de riesgo en el cáncer de próstata para poder identificar acertadamente desde un inicio quiénes se beneficiarían de un protocolo de tratamiento agresivo o de solo seguimiento.

El Ki-67 es un marcador de proliferación celular de tumores cuyo papel independiente como posible factor pronóstico en el cáncer de próstata no está aún determinado, posiblemente por la heterogeneidad en el número de la muestra, puntos de corte para Ki-67, técnica y análisis de la muestra. En el Perú, este es el primer estudio que pretende identificar si el Ki-67 tiene algún impacto en la sobrevida general de pacientes con cáncer de próstata.

En este estudio, la edad media al momento del diagnóstico fue 70 años, similar a lo encontrado por otros autores ⁽²⁾⁽⁷⁾⁽¹¹⁾. Según un estudio realizado por Oncosalud entre los años 2000-2005, la sobrevida general al quinto año (SG-5°) de esta Patología en el Perú es 81.4%, diferente al valor obtenido en este estudio que es 68% el cual concuerda con otros autores internacionales ⁽⁷⁾. Según estimaciones internacionales, la mortalidad de esta patología en Latinoamérica y el Caribe es 15% ⁽¹⁾, también distinto a lo obtenido en este trabajo.

En cuanto al Ki-67, existen estudios que destacan su valor como factor pronóstico en pacientes cuyo diagnóstico se realizó por RTU ⁽¹²⁾ o posterior a tratamientos agresivos como radioterapia o prostatectomías radicales ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Sin embargo, se

decidió trabajar con muestras cuyo diagnóstico se obtuvo por biopsias core por sextantes y no por alguno de estos procedimientos ya que el papel que cumple el Ki-67 en este tipo de biopsias es aún escasa y controversial; además de que al usar estas, descartamos la posibilidad de que el diagnóstico no sea de novo o que hayan sido expuestos a algún tratamiento previo como quimioterapia, radioterapia o quirúrgico; además de investigar si es que el Ki-67 tiene el mismo poder predictivo en muestras que presentan limitada cantidad de tejido.

Se eligió la técnica de IHQ para la demostración de la expresión del Ki-67 ya que es una técnica fácil de realizar, replicable universalmente y con costo accesible.

Si bien es cierto que existen estudios cuya proporción de negativos se encuentra entre 28-32% ⁽⁷⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾; en este estudio, solo una muestra (0.83%) fue negativa para Ki-67. Esta variabilidad en resultados, posiblemente se atribuya a la variación en el número de participantes en cada estudio, y el método de análisis de IHQ seleccionado lo cual genera mucha variabilidad de interpretación entre laboratorios y observadores.

En la literatura, los puntos de corte de Ki-67 que diferencian entre alta y baja expresión varían entre 1-11.3% ⁽³⁾, siendo distintas las formas en que cada autor determina este valor. Matic et al. asignaron como punto de corte el valor de la media del índice de proliferación del Ki-67 ⁽²⁾. Berney et al, asignaron dos puntos de corte 5 y 10% y al observar que la supervivencia del grupo 0-5% y 5-10% se parecían,

asignaron el 10% como punto de corte ⁽¹²⁾. Para Verma et al. un valor mayor igual a 2% sería necesario para considerar una muestra como positiva ⁽¹⁵⁾. A Kammerer et al. les pareció conveniente hallar el área bajo la curva (AUC: 0.685), con lo cual decidieron el 5% como mejor punto de corte y obtuvieron una sensibilidad y especificidad de 60% y 69% respectivamente ⁽¹⁰⁾. En este estudio, similar a lo encontrado por Kammerer et al. el Área Bajo la Curva de la técnica que evalúa la expresión inmunohistoquímica de Ki-67 es muy pobre (AUC: 0.54), mostrando pobre capacidad predictiva, por tal razón se decidió buscar un punto de corte adecuado que muestre la mejor sensibilidad y especificidad de la prueba. El punto de corte de 5% resultó como el valor más apropiado para discriminar nuestros objetivos con una sensibilidad de 51% y una especificidad de 50%.

Por otro lado, en la **tabla N°3**, se demostró una correlación estadística significativa entre la positividad del Ki-67 y la pobre diferenciación histológica (Gleason score > 7) (p = 0.008) similar a lo encontrado por otros autores ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

En 2017, Berlin et al. realizó un metaanálisis el cual incluyó 21 artículos cuyo objetivo era evaluar el valor pronóstico del Ki-67 en pacientes a los que se había aplicado la vigilancia activa o tratamiento curativo. Finalmente, concluye que al comparar los grupos de baja expresión versus los grupos de alta expresión de Ki-67, los primeros suponen una mejoría en la sobrevida general a los 5 años (OR = 0.47; IC 95%: 0.37–0.61; P <0.00001)⁽³⁾. Por el contrario, en este estudio, al comparar las curvas de sobrevida de los grupos Ki-67 ≤ 5 (0.69 IC 95%:0.56 - 0.79)

vs >5% (0.66 IC 95%: 0.52 - 0.77), la diferencia no fue significativa ($p = 0.98$); por lo que se concluyó que la expresión del Ki-67 no influye en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata.

Los puntos débiles del estudio incluyen su naturaleza retrospectiva, el tiempo del seguimiento insuficiente, el desconocimiento de si la causa del fallecimiento de los pacientes estuvo directamente relacionada con el cáncer de próstata, el tamaño de la muestra que no permitió identificar más casos negativos para Ki-67 y, por ende, impidió hacer la comparación de ambas cohortes y probablemente haya disminuido la potencia del estudio en identificar el verdadero valor pronóstico del Ki-67.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio no confirma lo planteado por estudios respecto al valor pronóstico del Ki-67 en la sobrevida de pacientes con diagnóstico de novo de cáncer de próstata; pero sí afirma que los valores más altos de índice de proliferación se encuentran en los grupos de pobre diferenciación histológica (Gleason score <7); por lo que, se plantea que en un futuro se realice un estudio que considere un grupo más grande de participantes y se incluya otras variables como el PSA y el tipo de tratamiento que posteriormente recibió.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
2. Matic SD, Rakocevic MS, Jovic TT, Todorovic MS, Vuckovic LM, Jancic SA, et al. Clinical significance of microvessel density and proliferation in prostate cancer core biopsy. *J BUON*. 2017;22(3):757–65.
3. Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, González-Guerrero JF, Rodríguez-Fernández IA, et al. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]*. 2017;35(8):499–506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.05.004>
4. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol [Internet]*. 2019;6(2):129–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.11.007>
5. AUA workgroup: Taneja et al. Biopsy and Specimen Handling. 2012;(3).
6. Aslam N, Nadeem K, Noreen R JAC. Prostate Cancer Prostate Cancer. *Abeloff's Clin Oncol 5/e [Internet]*. 2015;938–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>
7. Missaoui N, Abdelkarim S Ben, Mokni M, Hmissa S. Prognostic factors of prostate cancer in Tunisian men: Immunohistochemical study. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(5):2655–60.

8. Bolaños Morera P, Chacón Araya. C. Escala patológica de Gleason para el cáncer de prostata y sus modificaciones. *Med Leg Costa Rica*. 2017;34(1):237–43.
9. Zhao L, Yu N, Guo T, Hou Y, Zeng Z, Yang X, et al. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(6):1047–54.
10. Kammerer-Jacquet SF, Ahmad A, Møller H, Sandu H, Scardino P, Soosay G, et al. Ki-67 is an independent predictor of prostate cancer death in routine needle biopsy samples: proving utility for routine assessments. *Mod Pathol [Internet]*. 2019;32(9):1303–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-019-0268-y>
11. Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, Møller H, Scardino P, Cuzick J, et al. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *Br J Cancer*. 2013;108(2):271–7.
12. Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, Foster CS, et al. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: Analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the trans-atlantic prostate group study. *Br J Cancer*. 2009;100(6):888–93.
13. Mathieu R, Shariat SF, Seitz C, Karakiewicz PI, Fajkovic H, Sun M, et al. Multi-institutional validation of the prognostic value of Ki-67 labeling index in patients treated with radical prostatectomy. *World J Urol*. 2015;33(8):1165–71.
14. Richardsen E, Andersen S, Al-Saad S, Rakaee M, Nordby Y, Pedersen MI, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in a large prostatectomy

cohort. PLoS One. 2017;12(11).

15. Verma R, Gupta V, Singh J, Verma M, Gupta G, Gupta S, et al. Significance of p53 and ki-67 expression in prostate cancer. *Urol Ann.* 2015;7(4):488–93.
16. Byun SS, Lee M, Hong SK, Lee H. Elevated Ki-67 (MIB-1) expression as an independent predictor for unfavorable pathologic outcomes and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: A propensity score matched study. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(11):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224671>

ANEXO: TABLAS Y FIGURAS

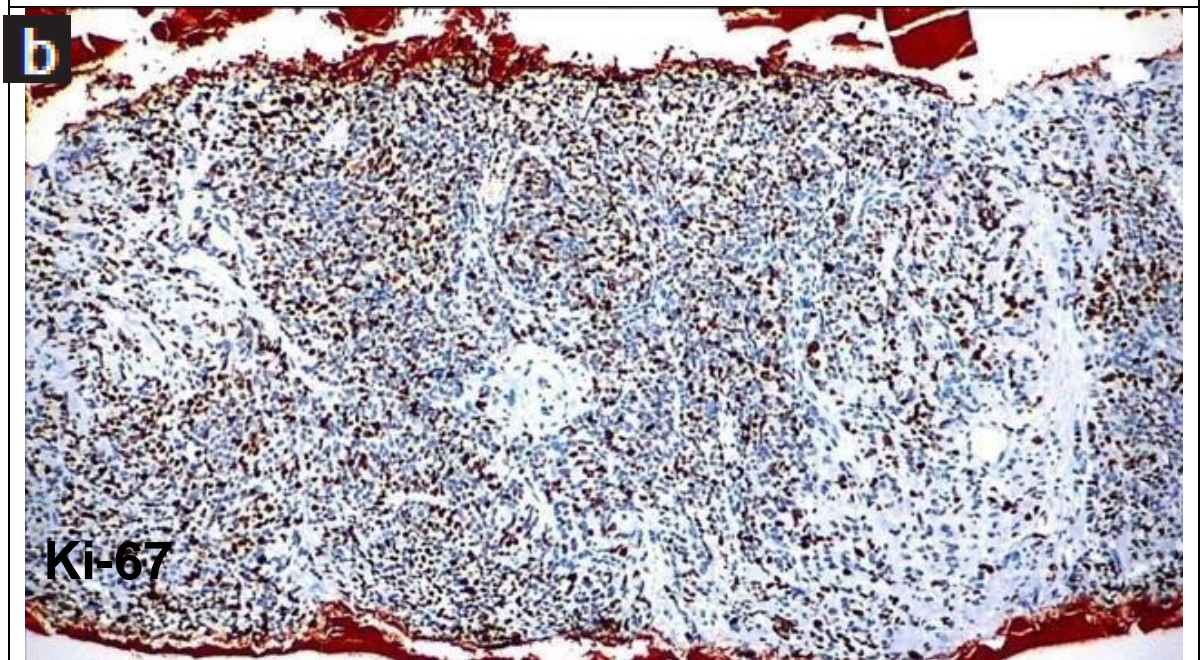
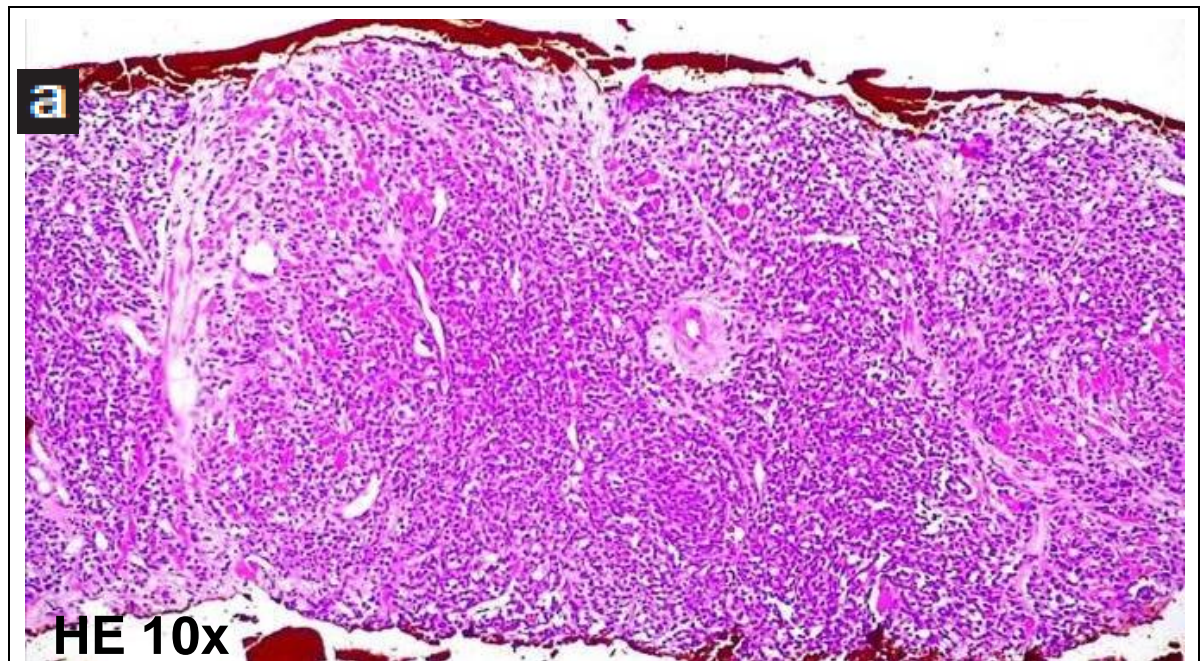


Figura N°1: Carcinoma de próstata.
(a) Gleason score 10. (b) Lectura de IHQ Ki-67: 15 %

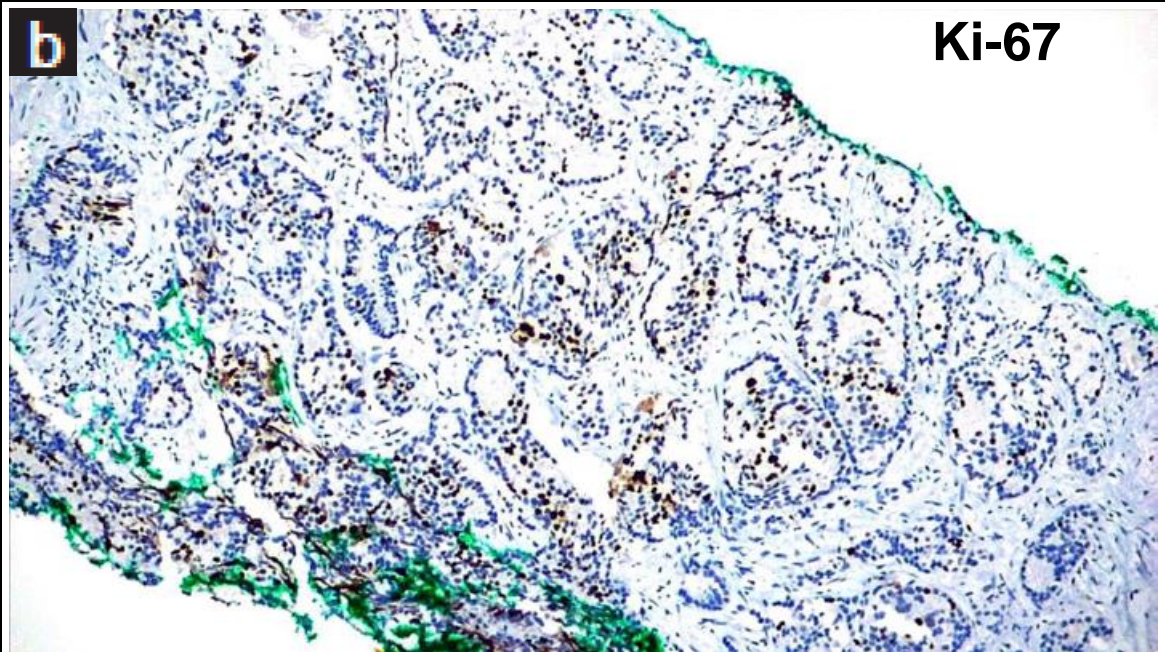
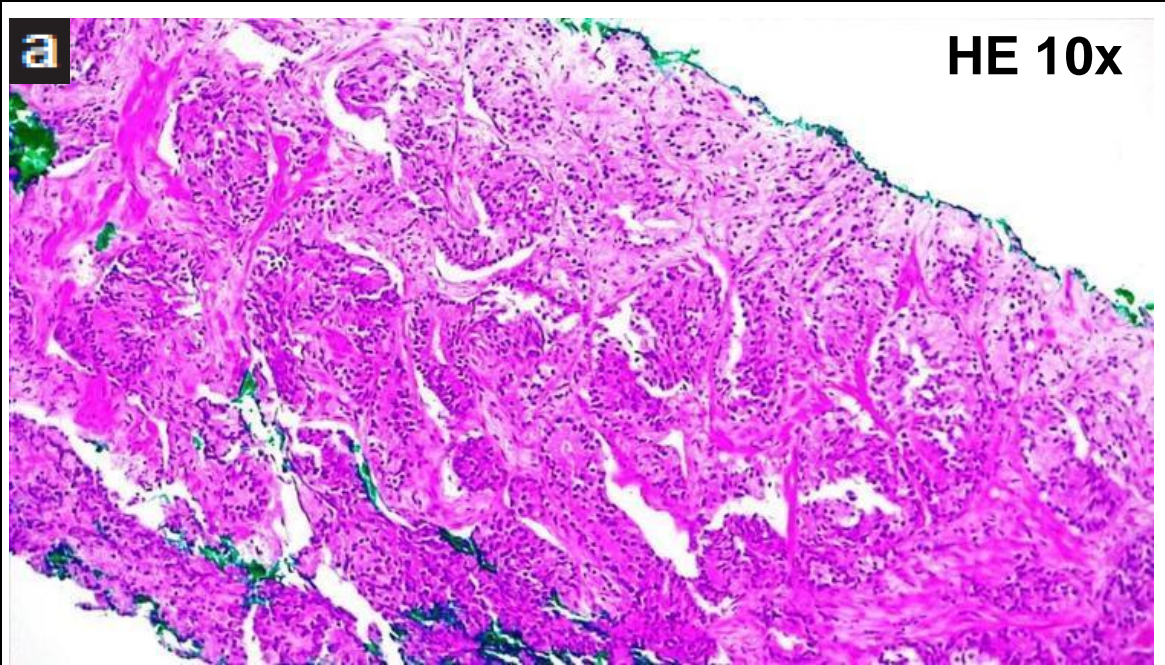


Figura N°2: Carcinoma de próstata.
(a) Gleason score 8. **(b)** Lectura de IHQ Ki-67: 30%

Figura N°3 Sobrevida General de pacientes con Cáncer de Próstata con expresión inmunohistoquímica de Ki-67.

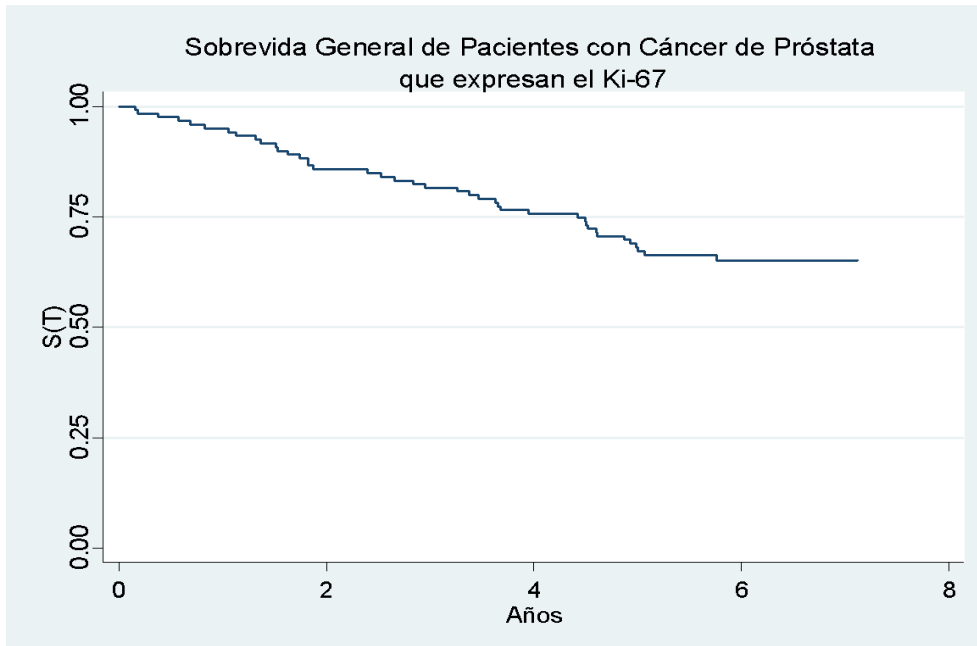


Figura N°4: Distribución del Gleason score en los pacientes con Cáncer de Próstata (n=120).

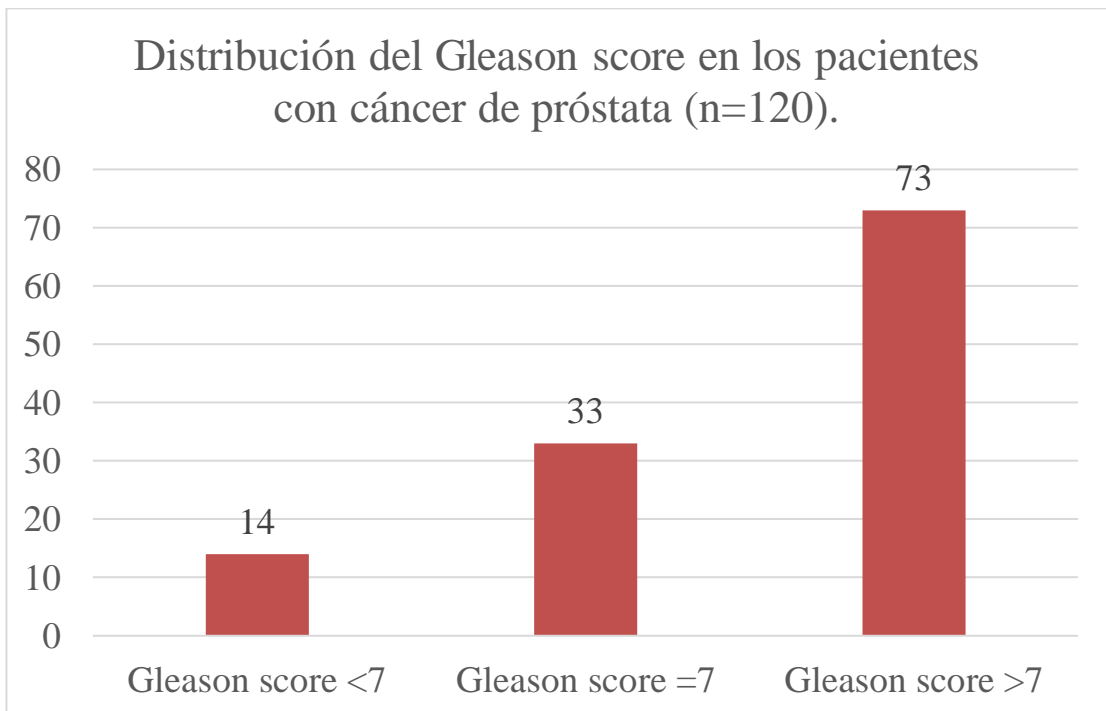


Figura N°5: Sobrevida de pacientes con Cáncer de Próstata según el grado de diferenciación histológica Gleason score ≤ 7 vs >7 .

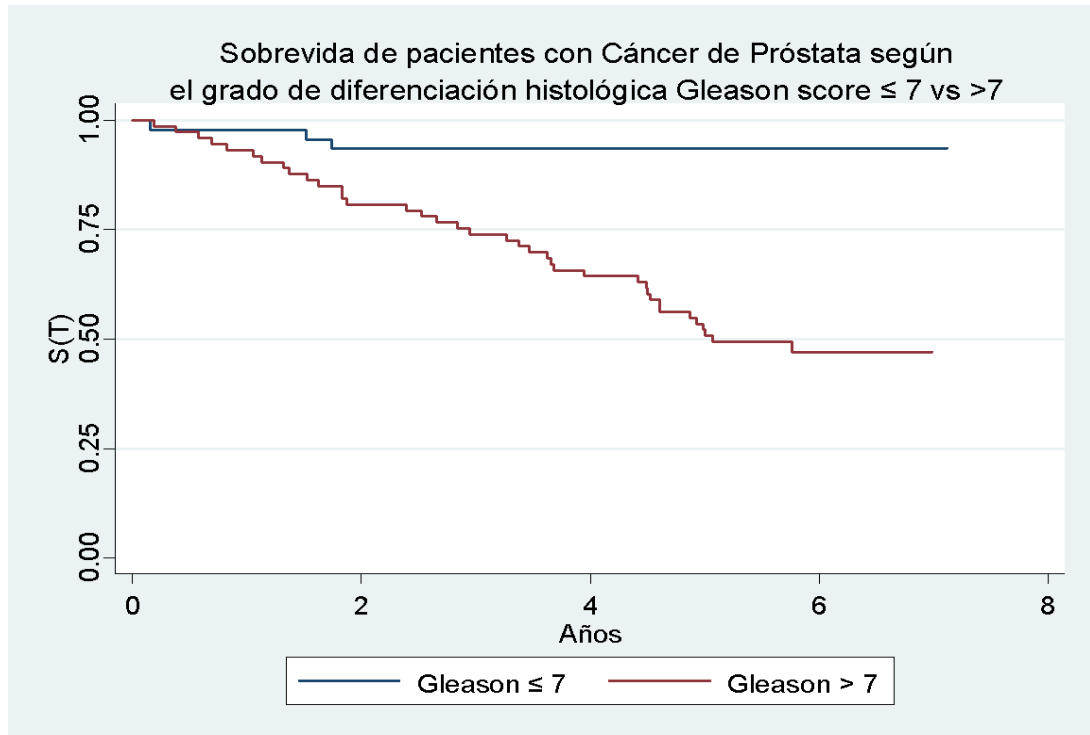


Figura N°6: Distribución del índice de proliferación del Ki-67 en los pacientes con Cáncer de Próstata (n=120).

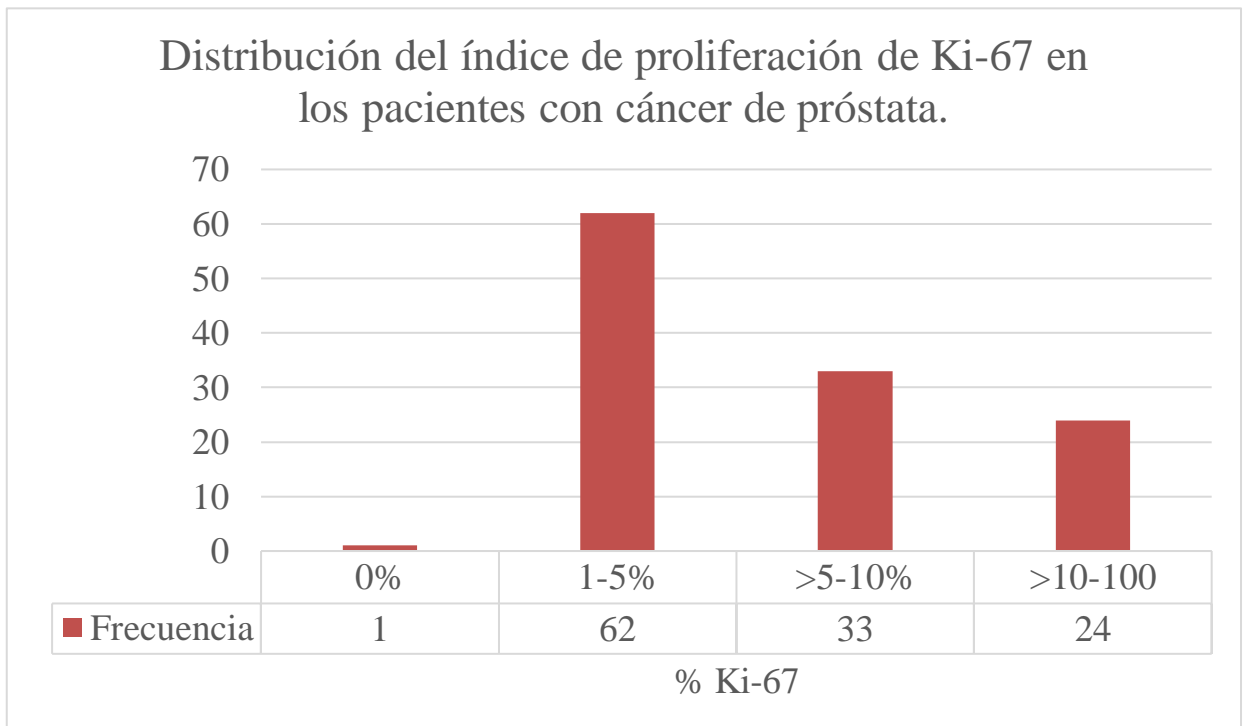


Figura N°7: Curva ROC para predecir la Mortalidad de pacientes con Cáncer de Próstata.

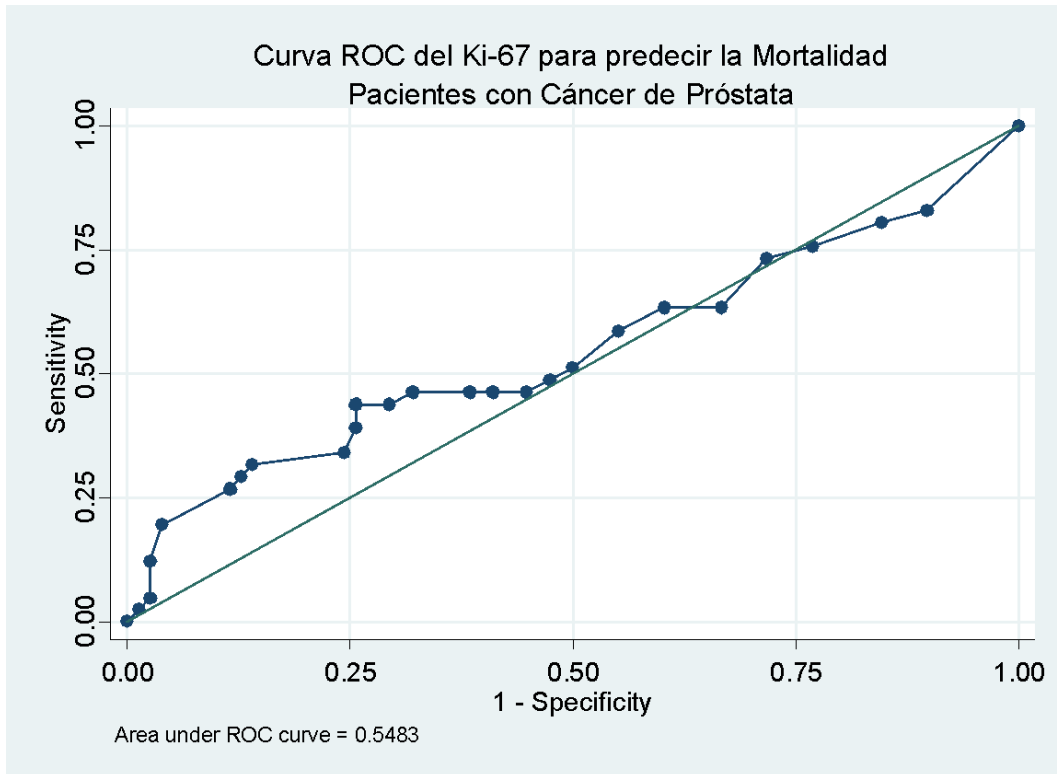


Figura N°8: Sobrevida de pacientes con Cáncer de Próstata según el Ki-67 \leq 5% (baja expresión) y $>$ 5% (alta expresión).

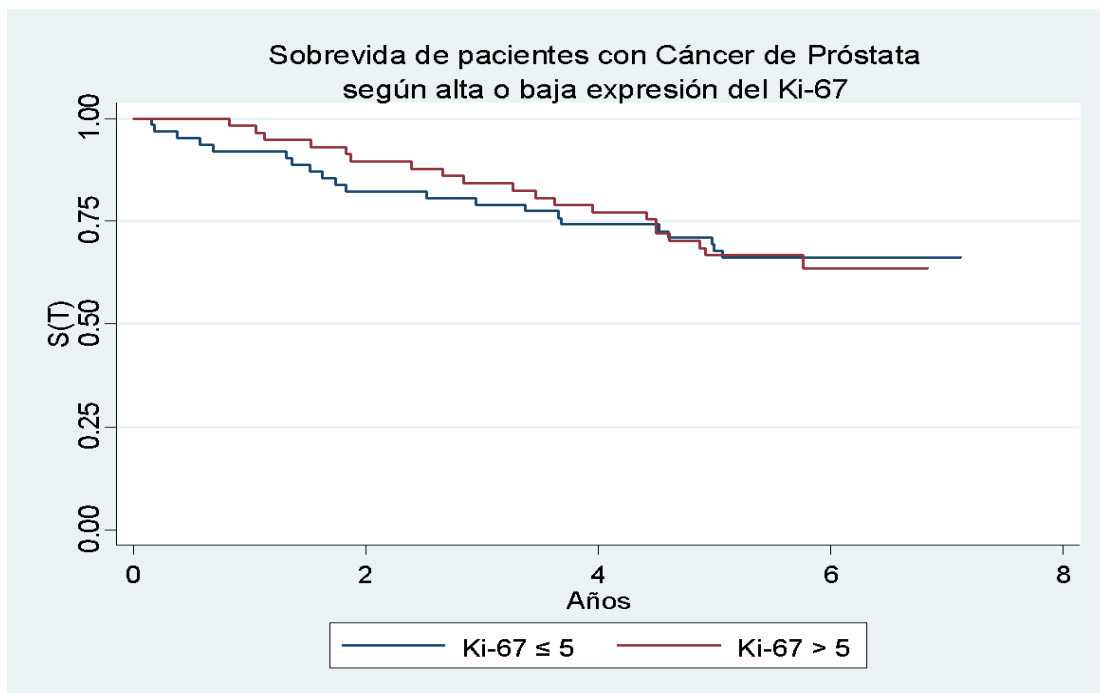


Figura N°9: Distribución de los pacientes fallecidos según el Gleason score.

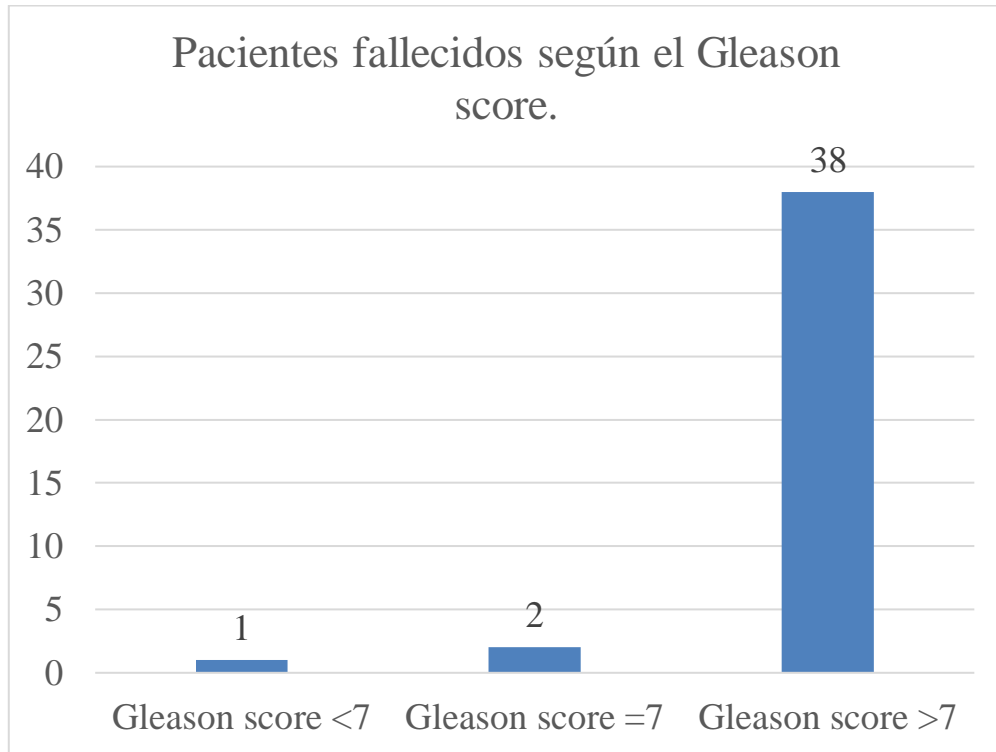


Figura N°10: Distribución de los pacientes fallecidos según la expresión Ki-67 $\leq 5\%$ (baja expresión) y $>5\%$ (alta expresión).



Tabla N°1 : Probabilidad de sobrevida general de pacientes con Cáncer de Próstata con expresión inmunohistoquímica del Ki-67 hasta el 5° año de vida.

Ki-67			
	Número de pacientes	Probabilidad de Sobrevida	IC 95%
1er año	119	0.94	[0.89 - 0.97]
2do año	113	0.85	[0.78 - 0.90]
3er año	102	0.81	[0.73 - 0.87]
4to año	97	0.75	[0.66 - 0.82]
5to año	90	0.68	[0.58 - 0.75]

Tabla N°2: Probabilidad de sobrevida de los pacientes con Cáncer de Próstata con Gleason score ≤ 7 versus >7 hasta el 5to año de vida.

	Gleason ≤ 7			Gleason > 7		
	Número de pacientes	Probabilidad de Sobrevida	IC 95%	Número de pacientes	Probabilidad de Sobrevida	IC 95%
1er año	46	0.97	[0.85 - 0.99]	73	0.93	[0.84 - 0.97]
2do año	45	0.93	[0.81 - 0.97]	68	0.80	[0.69 - 0.88]
3er año	45	0.93	[0.81 - 0.97]	59	0.73	[0.62 - 0.82]
4to año	45	0.93	[0.81 - 0.97]	54	0.64	[0.52 - 0.74]
5to año	45	0.93	[0.81 - 0.97]	47	0.52	[0.40 - 0.62]

Tabla N°3: Análisis entre el índice de proliferación del Ki-67, el estado vital y el Gleason score.

Variable	Índice de proliferación Ki-67 %	
	Media	P
Vivos	6.76	0.38
Muertos	9.62	
Gleason score ≤ 7	5.08	0.008
Gleason score > 7	9.42	

Tabla N°4: Probabilidad de supervivencia de pacientes con Cáncer de Próstata según el Ki-67 $\leq 5\%$ (baja expresión) y $>5\%$ (alta expresión) hasta el 5° año de vida.

	Ki-67 $\leq 5\%$			Ki-67 $> 5\%$		
	Número de pacientes	Probabilidad de Supervivencia	IC 95%	Número de pacientes	Probabilidad de Supervivencia	IC 95%
1er año	62	0.91	[0.81 - 0.96]	57	0.98	[0.88 - 0.99]
2do año	57	0.82	[0.70 - 0.89]	56	0.89	[0.78 - 0.95]
3er año	51	0.79	[0.66 - 0.87]	51	0.84	[0.71 - 0.91]
4to año	49	0.74	[0.61 - 0.83]	48	0.77	[0.63 - 0.86]
5to año	46	0.69	[0.56 - 0.79]	44	0.66	[0.52 - 0.77]