



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA C.M.N.SIGLO XXI
SERVICIO DE RADIOTERAPIA

**CONDUCTA DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO ANTES Y
DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES SOMETIDOS A
PROSTATECTOMÍA RADICAL POR CÁNCER DE PRÓSTATA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE SUB ESPECIALISTA:
RADIO-ONCOLOGÍA

PRESENTA:

DR.LUIS SALAZAR MUÑOZ

TUTOR PRINCIPAL:

DR. ADOLFO FERNÁNDEZ DIAZ
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA C.M.N.SIGLO XXI

Comité Local de Investigación en Salud 3602 con número de registro 17 CI 09 015 057
ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082.
CLIEIS: R-2018-3602-12

CIUDAD DE MÉXICO, 06 DE DICIEMBRE DEL 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DATOS PERSONALES.

ALUMNO.

DR. SALAZAR MUÑOZ LUIS.

TEL. 3316003280.

CORREO ELECTRONICO. SALAZAR.RT@ME.COM

DIRECTOR.

DR. ADOLFO FERNÁNDEZ DIAZ.

MEDICO ADSCRITO DE RADIO-ONCOLOGÍA.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISION DE ONCOLOGIA Y URO NEFROLOGIA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO

MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

AV. CUAUTÉMOC 330, COLONIA DOCTORES, CODIGO POSTAL 06725, DELEGACIÓN

CUAUTÉMOC, MÉXICO D.F. SUR.

TELÉFONO 5556276900

TEL 5530050406

CORREO ELECTRONICO. ADOLFOFD@GMAIL.COM

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
Persistencia del antígeno prostático específico.	9
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS DE LA CONDUCTA DEL APE	13
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
HIPOTESIS.....	17
Hipótesis de trabajo.	17
Hipótesis de nulidad.....	17
OBJETIVOS.....	18
Objetivo Principal.	18
Objetivos Específicos.....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
Diseño del estudio.....	19
Sustentó del tipo de estudio.....	19
Población y lugar del estudio.	20
Muestreo del estudio.....	20
Criterios de selección.....	20
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de exclusión.....	21
VARIABLES DEL ESTUDIO	21
Variable dependiente del estudio.	21
Variables independientes del estudio.....	21
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
CRONOGRAMA DE ESTUDIO	27
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	40
ANEXOS	44
Anexo 1: Escalas de los factores predictores de persistencia.....	44
Anexo 2 Formato de recolección de datos	46
Anexo 3 Registro del proyecto ante el CLIES 3602.....	48
Anexo 4 Carta de liberación de tesis.....	49

RESUMEN

Introducción. El cáncer de próstata representa la primera causa de cáncer en el género masculino en México con una incidencia del 19.5 al 32.4 % y de mortalidad por cáncer en hombres con una incidencia del 10.8 al 19.5% (1). El pico de edad de presentación es en hombres mayores de 65 años. El 95% son adenocarcinomas y el 5% son de células transicionales. Actualmente una tercera parte de los pacientes recién diagnosticados se someten a prostatectomía radical, sin embargo, la persistencia de Antígeno Prostático Específico (APE) es común incluso en pacientes con factores de buen pronóstico. La persistencia del APE sucede en el 50 % de los pacientes con T3 y puede elevarse a un 70 % en casos de pacientes con T3 y margen positivo. Es incierto que la persistencia del APE indique enfermedad local o enfermedad a distancia o ambas. Para nuestro servicio es relevante la información de la dinámica del comportamiento del APE después de la radioterapia, a pesar de la evidencia mundial, en nuestro hospital no se ha reportado en este grupo de pacientes, por ello este estudio, resulto viable y factible y permitió resolver la problemática de no contar con la información de la dinámica de comportamiento del APE.

Objetivo. Evaluar la conducta del Antígeno Prostático Específico antes y después de la Radioterapia en pacientes sometidos a Prostatectomía Radical por Cáncer de Próstata y que presentan persistencia del APE (niveles detectables inmediatamente después de la prostatectomía radical) en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y Métodos. Estudio retrospectivo de una serie auto-controlada de casos de pacientes tratados con radioterapia posterior a prostatectomía por Cáncer de próstata entre 2004 y 2010 que tuvieron persistencia de APE por lo cual fueron referidos al departamento de radioterapia del siglo XXI en donde recibieron radioterapia con fraccionamiento estándar y con técnica conformal.

Análisis estadístico. La estadística descriptiva se realizó acorde al tipo de variables, calculándose proporciones y frecuencias para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas (APE), medidas de tendencia central y dispersión. Para la fase inferencial, se compararán como variables dependientes, el valor del APE posterior a la prostatectomía como valor basal a la radioterapia y posterior a ésta como valor final al conseguir el valor nadir esperado, a partir de diferencia de medias del APE mediante prueba de Wilcoxon.

Resultados. Se identificaron 76 pacientes de los cuales solo se estudiaron 62 que cumplieron con la información completa en el expediente clínico, se encontró un valor promedio de persistencia de APE de 0.6 ng/dl. Así como una conducta de disminución con respecto al valor basal del APE previo a la radioterapia de -0.5 ng/dl.

Conclusión. El empleo de radioterapia en pacientes con persistencia del APE posterior a prostatectomía se traduce en una disminución que es estadísticamente significativa a los 12 y 24 meses en pacientes de riesgo intermedio y alto.

Palabras claves. Cáncer de próstata, Antígeno Prostático Específico, Radioterapia, Persistencia bioquímica.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata representa la primera causa de cáncer en el género masculino en México con una incidencia del 19.5 al 32.4 % y de mortalidad por cáncer en hombres con una incidencia del 10.8 al 19.5% (1). El pico de edad de presentación es en hombres mayores de 65 años. El 95% son adenocarcinomas el 5% son de células transicionales.

Actualmente una tercera parte de los pacientes recién diagnosticados se someten a prostatectomía radical, sin embargo, la persistencia de APE es común incluso en pacientes con factores de buen pronóstico.

La persistencia del APE sucede en el 50 % de los pacientes con T3 y puede elevarse a un 70 % en pacientes con T3 y margen positivo. Es incierto que la persistencia del APE indique enfermedad local o enfermedad a distancia o ambas.

Estableciendo así la necesidad de implementar un tratamiento eficaz y con toxicidad aceptable como la radioterapia externa que ha mostrado erradicar la enfermedad residual y control de los niveles de APE.

El manejo estándar de la elevación del APE después de la prostatectomía es la radioterapia y saber el beneficio predictivo de la dinámica del comportamiento del APE después de radioterapia en pacientes llevados prostatectomía con elevación del APE.

La evidencia científica sobre el comportamiento del APE a lo largo del tratamiento de la enfermedad demuestra que alcanzar un valor de APE de 0.1 ng/dl o menor predice una mejoría en la sobrevida libre de progresión bioquímica, mejora la sobrevida libre de falla a distancia. Además, también la dinámica de que tan rápido puede bajar el APE después de la radioterapia se ha asociado a mejor pronóstico de control de la enfermedad y beneficio en la sobrevida global. Aunque existe ya reporte en la literatura mundial del comportamiento y del tiempo en alcanzar el control bioquímico del APE después de la radioterapia en nuestro hospital no se cuenta con esta información por lo que motivo a la realización de este estudio.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de próstata representa la primera causa de cáncer en el género masculino en México con una incidencia del 19.5 al 32.4 % y de mortalidad por cáncer en hombres con una incidencia del 10.8 al 19.5%, siendo el pico de edad de presentación en hombres mayores de 65 años.⁽¹⁾

Histopatología.

El 95% de los tumores malignos de la próstata se originan en las células secretoras lumbinales, epitelio ductal acinar y proximal. Estas producen Antígeno Prostático Específico (APE) y expresan receptores de andrógenos. Noventa y cinco por ciento de los cánceres de próstata son adenocarcinomas ⁽²⁾. Los tumores malignos de la próstata tienen una naturaleza multifocal y heterogénea, conteniendo la mayoría tumores de diversos grados acomodados de forma heterogénea e impredecible.

Diagnóstico.

SIGNOS Y SÍNTOMAS: Pacientes con tumores en etapa temprana son prácticamente asintomáticos. Pacientes con tumores en la zona transicional presentan síntomas obstructivos conocidos como prostatismo: urgencia urinaria, nicturia, disuria e incontinencia ⁽³⁾.

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (APE): Fue introducido a finales de los años 80's y se sugiere realizar tamiz en pacientes con crecimiento prostático, historia familiar de cáncer de próstata, elevación del APE y pacientes con síntomas urológicos ^(1, 3). Para diagnóstico de cáncer de próstata se considera un valor de corte > 4 ng/mL, con lo que se pueden detectar un 70% de casos de cáncer de próstata, sin embargo no existe un valor mínimo seguro y hasta un 15% de pacientes con APE < 4.0 ng/mL pueden tener cáncer de próstata ^{(1) (4)}.

La velocidad de aumento del APE puede incrementar la sensibilidad, utilizando al menos 3 valores de APE en un tiempo mayor de 18 meses ⁽¹⁾ ⁽⁴⁾. Un incremento de APE de 0.75 ng/mL al año se asocia a riesgo de cáncer de próstata. Además un 25% de APE libre como valor de corte detecta un 95% de casos de cáncer de próstata ⁽¹⁾.

Manejo del cáncer de próstata.

Prostatectomía radical

Implica la resección de toda la próstata incluyendo las vesículas seminales ⁽¹⁰⁾. Se recomienda solo para pacientes con enfermedad localizada y expectativa de vida mayor a 10 años ⁽¹⁰⁾. La tasa de mortalidad quirúrgica reportada en series internacionales es del 0.5% independientemente de la técnica ⁽¹⁰⁾.

Aproximadamente un tercio de los pacientes nuevos diagnosticados con cáncer de próstata se someterán a prostatectomía radical y la mitad de estos pacientes presentaran persistencia bioquímica⁽¹⁰⁾.

COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS: La más común es la hemorragia. Un 5% de los pacientes requieren transfusión de concentrados eritrocitarios. Otras complicaciones son lesiones del recto en un 1% al 6%, lesión del nervio obturador en < 0.5% y lesión del uretero en 0.1% ⁽¹¹⁾.

COMPLICACIONES POS-QUIRÚRGICAS: Las inmediatas son sangrado tardío en un 0.5%, linfocèle en un 3.4%, infección de herida quirúrgica en un 1.5%, trombosis venosa profunda en un 2.6%, trombosis de arteria pulmonar en < 0.5% e infarto agudo del miocardio en 0.6% ⁽¹¹⁾.

Del 20 al 40 % de los pacientes presentaran persistencia bioquímica inmediatamente después de la cirugía ⁽¹³⁾.

Hasta el momento el estándar de tratamiento para los pacientes que presentan persistencia bioquímica después de la prostatectomía es la radioterapia ⁽¹³⁾.

Persistencia del antígeno prostático específico.

Se define como los niveles detectables inmediatamente después de la prostatectomía radical⁽¹¹⁾.

La persistencia de APE es común incluso en pacientes con factores de buen pronóstico, la persistencia del APE sucede en el 50 % de los pacientes con T3 y puede elevarse a un 70 % en pacientes con T3 y margen positivo. Es incierto que la persistencia del APE indique enfermedad local o enfermedad a distancia o ambas⁽¹¹⁾.

La persistencia de APE después de prostatectomía puede surgir en pacientes con enfermedad extracapsular, margen positivo e invasión a vesículas seminales.

Los pacientes que se someten a radioterapia después de la prostatectomía con persistencia de APE tendrán una respuesta de disminución del APE del 60 al 75 %.

La radioterapia entregada ante la persistencia del APE después de la prostatectomía ha demostrado erradicar la enfermedad residual y disminuir los valores del APE así como la progresión clínica de los pacientes.

La invasión a vesículas seminales, gleason, estado de los márgenes, el valor de APE pretratamiento, y el tiempo de doblaje son factores que pueden usarse para predecir que pacientes se benefician más de tratamiento con radioterapia ante la persistencia del APE.

Después de la administración de radioterapia ante la persistencia de APE con cifras menor a 1.0 ng/dl el cambio en supervivencia libre a largo plazo de falla bioquímica y progresión clínica es del 50%.

En 1992 la organización europea de investigación y tratamiento de cáncer (EORTC) iniciaron un estudio aleatorio, multicéntrico fase III para probar la

hipótesis de que la radioterapia después de prostatectomía mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes clasificados como pT3N0M0 quienes tienen riesgo de recurrencia local y a distancia.

Radioterapia adyuvante.

RADIOTERAPIA CONFORMAL (3D CRT): En esta modalidad se utiliza un colimador multihojas (MLC) capaz de conformar un haz de fotones de acuerdo a la forma de un volumen blanco, lo que permite administrar una mayor dosis al volumen blanco y disminuir la dosis a tejidos sanos circundantes con un rango de dosis de 64 a 70 Gys⁽¹⁴⁾. En el estudio realizado por Wiegel T en Alemania documenta una respuesta del APE a la radioterapia de rescate del 60 al 75%⁽²¹⁾.

Morbilidad Aguda: Durante el tratamiento se presenta morbilidad gastrointestinal (GI) y morbilidad genitourinaria (GU) aguda grado 2 o mayor puede presentarse hasta en un 60% de los pacientes ⁽¹⁵⁾.

Morbilidad tardía: Es la que se presenta 6 meses después del tratamiento y se ha reportado que la toxicidad GU grado 2 se presentan el 10 % de los pacientes y solo el 4% presentan grado 3, la toxicidad GI grado 2 se presenta en el 4% de los pacientes y la grado 3 en el 0.4%⁽¹⁵⁾.

Procedimiento para realización de la radioterapia.

1. Atención clínica preliminar:

- a) Tras explicar el tratamiento y aceptarlo los pacientes firman una carta de consentimiento informado utilizado en el servicio de radioterapia de forma estándar, que se anexa de manera didáctica.
- b) El uso de terapia hormonal (bloqueo androgénico total [BAT]) es decidido por el urólogo y el radio-oncólogo de acuerdo a etapa, grupo de riesgo y consideraciones clínicas. El método del BAT (farmacológico únicamente ó farmacológico + quirúrgico) es a consideración del médico urólogo.
- c) Se solicitan los siguientes estudios antes de recibir tratamiento: tomografía axial computada de abdomen y pelvis con medio de contraste, determinación

sérica de APE, exámenes de laboratorios básicos y gammagrama óseo de acuerdo al grupo de riesgo.

2. Administración de tratamiento:

a) El plan de tratamiento se realiza con técnica conformal utilizando simulación por tomografía y el sistema de planeación CadPlan para tratamientos conformales a cada paciente el tratamiento consistió en dar dosis de 64 Gys a 70 Gys en fraccionamiento estándar utilizando un acelerador lineal con fotones de 10 MV.

3. Vigilancia y apego al tratamiento:

a) Durante el tratamiento los pacientes son citados un mínimo de 2 ocasiones con un intervalo de 2 a 3 semanas para vigilar tolerancia al tratamiento.

b) 6 meses posteriores al final del tratamiento los pacientes se citan con un intervalo de 3 a 6 meses con APE para vigilar morbilidad así como comportamiento del valor de APE.

Factores predictores de persistencia de APE.

MÁRGENES QUIRÚRGICOS: No existe un consenso sobre la importancia del estado de los márgenes, pero Paulson y Robertson describen una probabilidad del 60% de muerte por cáncer en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos ^{(3) (5)}.

GRADO TUMORAL: Se ha identificado firmemente como un fuerte predictor de persistencia del APE en pacientes con cáncer de próstata localizado ⁽³⁾. Tumores pobremente diferenciados (Gleason mayor o igual de 7 ó Grado 4/5) tienen mayor riesgo de progresión metastásica y menor supervivencia global y específica de la enfermedad ⁽⁶⁾ (Ver Anexo 1).

APE: Niveles séricos de APE previos al tratamiento son predictores independientes muy importantes del desenlace terapéutico. La relación APE y riesgo de persistencia en pacientes tratados con prostatectomía son los siguientes.

Para un APE \leq a 4.0 ng/ml un riesgo de persistencia del 16%, para un APE de 4.1 – 10 ng/ml un riesgo de 34%, para un APE de 10.1 – 20 ng/ml un riesgo del 51%, para un APE > 20.1 ng/ml un riesgo del 89% ⁽⁴⁾.

TIEMPO DE DUPLICACIÓN DEL APE (TDAPE). Posterior al tratamiento puede predecir el desenlace clínico en pacientes con persistencia del APE después de la prostatectomía . Un TDAPE prolongado, entre 12 a 14 meses tiende a correlacionarse con persistencia local, mientras que un TDAPE corto, entre 4 a 6 meses se observa en persistencia metastásica ⁽⁴⁾.

NADIR DE APE (nAPE): Es el valor más bajo de APE posterior a un tratamiento con radioterapia el cual puede presentarse desde los 12 a 24 meses después de la radioterapia. Kuban y cols en 5000 pacientes tratados con radioterapia describen que un nadir progresivamente más bajo se asocia con mayor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad ⁽³⁾.

Grupos de riesgo.

Para poder estratificar supervivencia sin enfermedad así como para poder comparar resultados terapéuticos de diversos centros de investigación se han creado diversos sistemas para agrupar a los pacientes en grupos de riesgo ⁽²⁾. El más utilizado es el descrito por D'Amico y cols en 1998 de un análisis retrospectivo de 1872 pacientes tratados con prostatectomía radical o radioterapia ⁽⁸⁾. (Ver Anexo 1)

Riesgo Bajo: T1a – T2a, PSA \leq 10 y Gleason \leq 6.

Riesgo Intermedio: T2b ó PSA $>$ 10 y \leq 20 ó Gleason = 7.

Riesgo Alto: T2c ó PSA $>$ 20 ó Gleason \geq 8.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS DE LA CONDUCTA DEL APE

El APE se ha utilizado como un sustituto para determinar desenlace clínico tras prostatectomía, ya que en el cáncer de próstata se han descrito hasta un 50% de persistencias tras 10 años e incluso tras 20 años del tratamiento, por lo que niveles séricos de APE puede indicar persistencia tumoral ⁽⁶⁾.

Tras prostatectomía se ha establecido un valor de APE absoluto entre 0.2 ng/ml y 0.4 ng/ml ⁽³⁾. La presencia detectable de APE después de la prostatectomía radical se refiere como persistencia y Swanson et al. Concluye que la persistencia de APE postoperatoriamente es más frecuente atribuido a la presencia de células neoplásicas en el lecho prostático⁽⁷⁾.

Varios estudios retrospectivos han demostrado una respuesta del 60 al 75 % del APE a la radioterapia después de una prostatectomía, sin embargo la respuesta sostenida es significativamente baja del 20 al 25 % de estos paciente tendrán un nivel de APE por debajo de nivel indetectables por largo tiempo, como lo demostró Wiegel et al ⁽²¹⁾. En su estudio de 169 pacientes que recibieron radioterapia ante la persistencia de APE después de prostatectomía, la radioterapia fue entregada solo al lecho prostático como única modalidad con técnica conformal fotones de 18 MV dosis de 66.6 Gys en 37 fracciones de 1.8 Gys una fracción diaria. Encontrando una diferencia del APE -0.5 ng/dl a partir de las mediciones del APE nadir (0.2 ng/dl) y la medición previo a la radioterapia de 0.7 ng/dl.

Consideraron control bioquímico con un APE por debajo de 0.1 ng/dl después de radioterapia. Calcularon también el tiempo de doblaje del APE después de la prostatectomía además la sobrevida libre de falla bioquímica.

Encontraron un 57.4 % de APE indetectable, un 38.3 % de APE detectable y solo un 4.3 % de progresión en los pacientes con APE detectable después de la radioterapia por persistencia de APE. El análisis del autor va encaminado a detectar los factores que influyen en el APE para alcanzar niveles indetectables después de radioterapia, determinando que los factores son; Gleason menor

a 6, APE inicial menor a 0.5 ng/dl, tamaño del tumor menor a T2c, vesículas seminales sin invasión, estado de los márgenes, el tiempo de doblaje del APE menor de 5 meses y la edad menor de 66 años.

Podemos decir que el 90 % de los pacientes que se someten a radioterapia ante la persistencia de APE pueden alcanzar nivel indetectables de APE.

En el estudio de Robert O et al⁽²⁷⁾ de 1474 pacientes que fueron sometidos a prostatectomía de los cuales 113 presentaron niveles de APE mayor a 0.2 ng/dl además de margen positivo, recibieron radioterapia dosis de 60 Gys en 30 fracciones una fracción por día, encontró una sobrevida libre de progresión bioquímica en el 88% así como beneficio en la sobrevida global.

En el análisis de los datos del estudio RTOG 96.01 el autor David S et al⁽²⁴⁾ encontró que los pacientes que tienen un APE inicial antes de tratamiento menor a 10 ng/dl predice mejor sobrevida libre de falla bioquímica pero no así para sobrevida libre de recurrencia local, sobrevida libre de falla a distancia y de sobrevida libre de muerte por cáncer de próstata. Para los pacientes que alcanzaron un nadir de APE menor 0.1 ng/dl predice una mejor sobrevida libre de falla bioquímica, sobrevida libre de recurrencia local, sobrevida libre de falla a distancia y sobrevida libre de muerte por cáncer de próstata.

En el estudio de Barbara et al⁽²⁵⁾ de 431 pacientes que se dividieron en dos grupos uno que se indicó radioterapia posoperatoria menor a 6 meses después de prostatectomía y otro grupo en el que se esperó a falla bioquímica seguida de radioterapia de rescate, observando una respuesta del APE de 86% y 67% respectivamente. No hubo diferencia en sobrevida global con respecto a los dos grupo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Una tercera parte de los pacientes que se diagnostican con cáncer de próstata se someterán a prostatectomía como su primer tratamiento y un 50% de los pacientes presentarán persistencia del APE inmediatamente después de la prostatectomía originando así progresión a enfermedad metastásica dentro de los próximos 10 años. La radioterapia entregada ante la persistencia del APE ha disminuido el riesgo de progresión bioquímica en pacientes con prostatectomía radical.

El manejo de la persistencia del APE después de la prostatectomía sigue siendo la radioterapia.

La evidencia científica sobre el comportamiento del APE a lo largo del tratamiento de la enfermedad demuestra que alcanzar un valor de APE de 0.1 ng/dl o menor predice una mejoría en la sobrevida libre de progresión bioquímica y mejora la sobrevida libre de falla a distancia, por esta razón se considera al APE un marcador de respuesta al tratamiento. Además también el comportamiento de que tan rápido puede bajar el APE después de la radioterapia se ha asociado a mejor pronóstico de control de la enfermedad y beneficio en la sobrevida global.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata representa la primera causa de cáncer en el género masculino en México con una incidencia del 19.5 al 32.4 % y de mortalidad por cáncer en hombres con una incidencia del 10.8 al 19.5% (1) siendo el pico de edad de presentación en hombres mayores de 65 años.. El 95% son adenocarcinomas y el 5% son de células transicionales.

La enfermedad cursa asintomática en etapas tempranas, los tumores que se originan en la zona transicional condiciona síntomas irritativos bajos. El diagnóstico del cáncer de próstata incluye la exploración física y determinación del antígeno prostático específico (APE) que es normal ≤ 4.0 ng/ml y por arriba de este valor se considera indicativo de biopsia.

Actualmente una tercera parte de los pacientes recién diagnosticados se someten a prostatectomía radical, sin embargo, la persistencia de APE es común incluso en pacientes con factores de buen pronóstico. La persistencia del APE sucede en el 50 % de los pacientes con T3 y puede elevarse a un 70 % en pacientes con T3 con margen positivo. Es incierto que la persistencia del APE indique enfermedad local o enfermedad a distancia o ambas.

Estableciendo así la necesidad de implementar un tratamiento eficaz y con toxicidad aceptable como la radioterapia externa que ha mostrado erradicar la enfermedad residual y control de los niveles de APE.

Para nuestro servicio es altamente pertinente contar con la información de la dinámica del comportamiento del APE después de la radioterapia, aunque hay ya reporte en la literatura mundial, en nuestro hospital no se ha reportado en este grupo de pacientes, por ello este estudio a partir de datos retrospectivos, resulta viable y factible y permite resolver la problemática de no contar con la información de la dinámica del comportamiento del APE.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la conducta del Antígeno Prostático Específico antes y después de la Radioterapia en pacientes sometidos a Prostatectomía Radical por Cáncer de Próstata y que presentan persistencia del APE (niveles detectables inmediatamente después de la prostatectomía radical) en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo.

En los pacientes sometidos a Prostatectomía Radical por Cáncer de Próstata en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que presentan persistencia del APE se manejarán con radioterapia tendrán una conducta esperada del APE con un promedio de -0.5 ng/dl con respecto a los valores antes y después de la radioterapia entre los sujetos del estudio. (Dado que no se cuenta con esta información del cambio promedio esperado del APE en nuestros pacientes se tomará como referencia el estudio de Wiegel et al ⁽²¹⁾)

Hipótesis de nulidad.

El Antígeno Prostático Específico no se modificará después de la Radioterapia entregada ante la persistencia del APE en pacientes sometidos a Prostatectomía Radical por Cáncer de Próstata en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS

Objetivo Principal.

Evaluar la conducta del Antígeno Prostático Específico antes y después de la Radioterapia en pacientes sometidos a Prostatectomía Radical por Cáncer de Próstata y que presentan persistencia del APE (niveles detectables inmediatamente después de la prostatectomía radical) en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos Específicos.

1. Determinar los niveles séricos del antígeno prostático específico a lo largo de las mediciones del estudio y hasta detección del nadir (12 a 24 meses después de la radioterapia).
2. Identificar el cambio promedio de antígeno prostático específico en los pacientes analizados a partir de las mediciones basal y final.
3. Determinar el valor promedio del antígeno prostático específico por subgrupos específicos de acuerdo al grupo de riesgo en la clasificación (D'Amico).

MATERIAL Y METODOS.

Diseño del estudio.

Estudio retrospectivo de una serie auto-controlada de casos de pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata y posteriormente sometidos a Radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2004 a 2010. Considerando como medición basal 3 semanas (posterior a la prostatectomía radical) y medición final (nadir posterior a la radioterapia).

Sustentó del tipo de estudio.

Dado que el tratamiento estándar para pacientes con persistencia después de la prostatectomía es la radioterapia, no podemos dejar a un grupo sin radioterapia para que forme parte de un grupo no expuesto a dicho procedimiento y conformar de esta manera una cohorte en su sentido estrictamente epidemiológica, por lo cual basados en el artículo de Petersen y colaboradores, publicado en 2016 en la revista British Medical Journal a fin de tener un diseño alternativo y metodológicamente viable, para el análisis de casos que no pueden compararse con sujetos no expuestos a sus mismas condiciones (Referencia para agregar al final y con numero consecutivo: Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. BMJ 2016;354:i4515. doi: 10.1136/bmj.i4515), se decidió establecer este estudio como de una serie auto-controlada de casos, en los cuáles el caso es su mismo control, (pacientes sometidos a prostatectomía y radioterapia) para que de forma retrospectiva y a partir de información del expediente clínico se pueda describir el comportamiento del antígeno prostático específico y el control bioquímico de los pacientes atendidos en esta unidad entre el 2004 y 2010.

Población y lugar del estudio.

Expedientes Clínicos de Pacientes atendidos en el Hospital de Oncología – CMN SIGLO XXI del 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2010 en pacientes referidos al servicio de radio oncología con el diagnóstico de persistencia del APE posterior a la prostatectomía que cumplieron con los criterios de inclusión.

Muestreo del estudio.

Se realizó un muestreo no probabilístico por casos consecutivos sobre la totalidad de expedientes de pacientes atendidos en el servicio de radioterapia durante el periodo de estudio (2004-2010).

Se tomó como referencia el universo de pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical y después de este procedimiento tengan persistencia del APE los cuales se sometieron a radioterapia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, atendidos del 2004 al 2010.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

Pacientes con información completa en expediente clínico acerca de variables claves del estudio:

- Tener persistencia del APE posterior de prostatectomía radical.
- Edad de 18 años o más
- Con reporte de puntuación de Gleason (Anexo 1).
- Etapas clínicas T1 – T4 N0 M0 (Anexo 1).
- Antecedente en expediente que aceptaron recibir tratamiento con radioterapia
- Haber recibido radioterapia posterior a prostatectomía.

Criterios de exclusión.

Expedientes clínicos con información incompleta (menos del 80%) para el estudio tanto en la fase basal como final, o con la siguiente información clínica:

- Pacientes previamente tratados con radioterapia a la próstata como única modalidad.

- Pacientes sin persistencia del APE posterior a la prostatectomía radical.

VARIABLES DEL ESTUDIO**Variable dependiente del estudio.**

Conducta del antígeno prostático específico: Corresponde al cambio promedio de los valores sericos del antígeno prostático específico entre el valor basal a las 3 semanas posterior a la prostatectomía y medición cada 3 meses y hasta los 24 meses, tiempo maximo en el que se debera alcanzar el nadir (valor final) posterior a la radioterapia en una cohorte de pacientes sometidos a radioterapia posterior a la persistencia de APE después de la prostatectomía.

Variables independientes del estudio.

Variables consideradas como aquellas que podrían tener un efecto o cambio sobre la conducta del antígeno prostático, entre ellas se considerarán la edad del paciente, factores predictores de persistencia (Gleason, estado de los márgenes, tamaño tumoral) y tratamiento mediante bloqueo androgénico total.

En la tabla 1, se aprecian las definiciones de cada una de las variables involucradas.

Tabla 1. Definición Operacional de variables en estudio

Variable dependiente				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidad medida
Conducta del antígeno prostático específico.	Cambio de los valores sericos del antígeno prostático específico con tendencia a un valor menor al de referencia.	Conducta del APE partiendo del cambio promedio entre sus valores basales 3 semanas posterior a la prostatectomía y evaluaciones séricas de APE cada 3 meses Posterior de la radioterapia hasta un maximo de 24 meses, medición final.	Cuantitativa Continúa	ng/ml
Variables Independientes				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidad medida
Edad a la prostatectomía	Años cumplidos por el paciente al momento de la prostatectomía.	Edad registrada en el expediente al momento de la prostatectomía	Cuantitativa Discreta	Años
Gleason	Sistema de puntuación para determinar la probabilidad de riesgo de diseminación del cáncer de próstata según su descripción Microscópica por servicio de patología. Los puntajes oscilan entre 2 y 10.(anexo 1). Mismos que son categorizados, como riesgo bajo, intermedio y alto.	-Puntaje bajo: ≤ 6 tejido canceroso similar al tejido de la próstata normal y baja probabilidad de diseminación. -puntaje intermedio: 7 Cáncer de grado medio -puntaje alto: ≥ 8 tejido canceroso diferente del normal y con alta probabilidad de diseminación.	Cualitativa Ordinal	Bajo: ≤ 6 Intermedio: 7 Alto: ≥ 8

Estado de los márgenes	Espacio libre de células neoplásicas alrededor de la lesión primaria en sentido tridimensional según reporte de patología como positivo o negativo	Positivo (presencia) o Negativo (ausencia) de células neoplásicas en los bordes de la lesión resecada.	Cualitativa Nominal Dicotomica	Positivo Negativo
Etapificación de riesgo según tamaño tumoral.	Etapificación del riesgo de recidiva de acuerdo al tamaño tumoral de la AJCC (anexo 1). Acorde a la valoración de los servicios de urología o radio oncología.	Clasificación de la medición de riesgo según la extensión anatómica del cáncer descrito en el expediente según valoración urológica.	Cualitativa Ordinal	Bajo: T1a al T2a Intermedio T2b Alto: T2c al T4
Variables Secundarias				
Antecedente de bloqueo androgénico total	Antecedente de tratamiento hormonal neoadyuvante con antiandrogénicos y análogos de GNRH para bloquear la producción de testosterona.	Se considerará cómo presencia o ausencia de reporte en el expediente de tratamiento previo con leuprolide o goserelina subcutáneo mensual o trimensual combinado con bicalutamida u otro antiandrogénico vía oral.	Cualitativa Nominal Dicotomica	Presente Ausente
Toxicidad a la radioterapia	Efecto de la radiación sobre la función intestinal o urinaria reportada por el paciente.	Información expresa de que el tratamiento no fue tolerado y presentó toxicidad intestinal o genitourinaria.	Cualitativa Nominal Dicotomica	Presente Ausente

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se consideraron todos los expedientes de pacientes entre el período del 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2010, se identificó en primer término los pacientes que fueron referidos al servicio de Radio Oncología con diagnóstico de cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical que cumplieron con los criterios de inclusión: Reporte histológico de adenocarcinoma de próstata, Gleason, etapa clínica y persistencia del APE después de la prostatectomía y que aceptaron recibir tratamiento con radioterapia.

Otro elemento fundamental para asegurar la calidad de la información de este estudio y como medida de estandarización de los pacientes en análisis, se revisó el cumplimiento del procedimiento estándar para la radioterapia conforme se presentó en el apartado de Marco teórico (páginas 6 y 7).

Verificado el proceso de la radioterapia, se recabó la información de cada expediente en la hoja de recolección de datos realizada ex profeso para este estudio (Anexo 2) y que incluye las escalas pronósticas según criterios estandarizados mundialmente, se tomó en cuenta la información a partir de los niveles séricos del antígeno prostático específico 3 semanas posterior a la prostatectomía radical y los niveles de APE cada 3 meses posteriores a la radioterapia y hasta alcanzar el nadir que se presentó entre menos de 6 meses y más de 24 meses después de la radioterapia. Considerando como medición basal 3 semanas (posterior a la prostatectomía radical) y medición final (nadir posterior a la radioterapia).

Posteriormente la información fue recabada en una máscara de captura en Excel para luego realizar el análisis de la información en SPSS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva se realizó acorde al tipo de variables, calculándose proporciones y frecuencias para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas (APE), se utilizaron medidas de tendencia central o dispersión.

Para la fase inferencial este estudio utilizó pruebas no paramétricas debido al tamaño de la muestra; por lo que se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon para establecer la significancia estadística entre los valores del APE basal (a las 3 semanas posterior a la prostatectomía y previo a la radioterapia) con el valor final (obtenido posterior a la radioterapia medido cada 3 meses posterior a ésta, hasta conseguir el valor nadir esperado).

Así mismo, se comparará el valor promedio del APE con las variables consideradas como factores predictores de persistencia que serán obtenidas al inicio del estudio, Gleason, estado de los márgenes, y tamaño del tumoral, para lo cual dependiendo de la distribución de las mediciones del antígeno prostático, mediante las pruebas de U de Mann Withney y Kruskal Wallis.

Para todos los análisis de datos se consideró una significancia (p) ≤ 0.05 y se utilizará el paquete estadístico SPSS Versión 22.

RECURSOS DEL ESTUDIO

El Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI conto con los recursos necesarios para la realización de este estudio observacional.

El grupo de investigación, tiene gran experiencia en el ámbito clínico y científico, lo cual aseguro la viabilidad técnica del estudio.

El proyecto no requirio financiamiento dado que los gastos que implica se limitan a la captura de datos y registro en la hoja de recolección, absorbidos por el alumno vinculado a este trabajo.

CRONOGRAMA DE ESTUDIO

El estudio propuesto se desarrollo entre septiembre a diciembre 2017, para fines del estudio se establecieron las diferentes actividades de acuerdo a los trimestres del año, la descripción de las actividades se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 2. Desglose de cronograma de actividades

Actividades	Meses de ejecución						
	2017	2018					
	Dic	Ene	Feb	Mar	Abri	May	Jun
1 Elaboración del protocolo.							
2 Evaluación y autorización por el CLIEIS							
3 Recolección de la información.							
4 Captura de la información.							
5 Análisis e interpretación de resultados.							
6 Difusión.							
7 Publicación.							

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto se realizó en conformidad con los estatutos internos del comité de ética e investigación en salud del Hospital y apoyadas por las recomendaciones descritas en la Declaración de Helsinki referente a las investigaciones biomédicas que involucran a seres humanos.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a las normas de la Ley General de Salud y especialmente relativo al Reglamento en materia de Investigación para la Salud, Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, respecto al cual se definió que el estudio se clasifico como SIN RIESGO, debido a que la obtención fue mediante métodos de investigación documental retrospectivos a partir de la información recabada en los expedientes de pacientes atendidos en el Servicio de Radioterapia entre 2004 y 2010. Por lo que el presente estudio no genero ningún riesgo para dichos pacientes, por lo cual no se requirió consentimiento informado.

Se respeto la confidencialidad de la información recabada, por lo cual los datos personales de los pacientes no fueron capturados.

Se solicito autorización a las Autoridades del Hospital de Especialidades, para obtener acceso al expediente clínico en archivo y electrónico de los pacientes elegibles. Y se obtuvo el registro del comité local de investigación con el numero de registro al CLIES: **R-2018-3602-012**

RESULTADOS.

Se identificaron 76 expedientes de pacientes entre el período del 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2010, con diagnóstico de cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical que cumplieron con los criterios de inclusión: Reporte histológico de adenocarcinoma de próstata, Gleason, etapa clínica y persistencia del APE después de la prostatectomía y que aceptaron recibir tratamiento con radioterapia. De los cuales solo 62 contaban con la información completa en el expediente clínico. Fig.1.

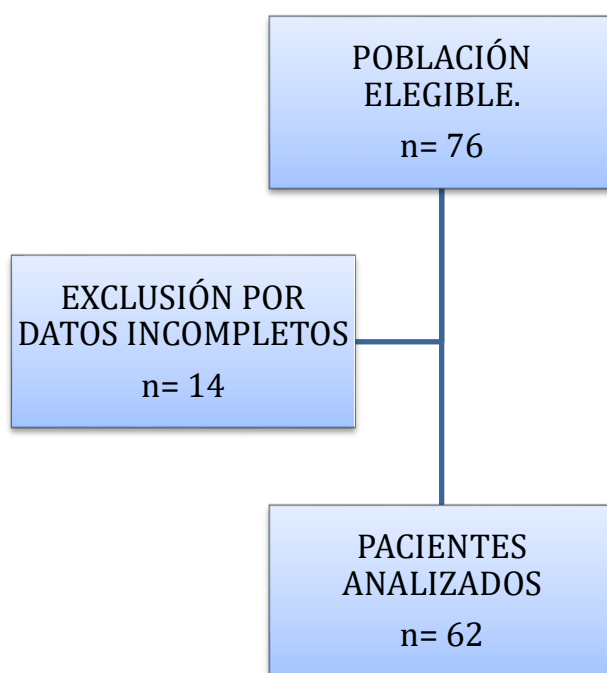


Fig.1.Diagrama de flujo de sujetos en estudio.

Se evaluaron 62 pacientes con una edad promedio de 62 años (± 6.44). Todos recibieron radioterapia dosis de 64 Gys a 70 Gys, se obtuvieron los valores del APE cada 3 meses hasta los 24 meses después de terminar la radioterapia.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 1 en donde se observó que en el grupo de APE previo a la prostatectomía, el mayor número de pacientes con persistencia de APE corresponden a los pacientes que previo a la prostatectomía tenían un APE menor de 10 ng/dl, fueron 29 pacientes que comprenden 55.8%.

En el grupo del tamaño tumoral, que solo se describió en 49 pacientes y se observó que 30 pacientes con persistencia del APE que corresponden al 61.2% tenían T2c a T4.

En el grupo del Gleason se observó que 34 pacientes con persistencia APE tenían Gleason menor a 6 puntos, que conforman el 57.6% de los casos.

También se observó que 28 pacientes con margen positivo presentaron persistencia del APE que representan el 66.7% de la muestra.

Tabla 1. Características de los sujetos en estudios, previas a la radioterapia.

n=62

Características	n	%
APE inicial, n=52		
<10	29	55.8
10 a 20	16	30.8
>20	7	13.5
Tamaño tumoral, n=49		
T1a – T2a	7	14.3
T2b	12	24.5
T2c – T4	30	61.2
Gleason, n=59		
<6	34	57.6
7	17	28.8
≥8	8	13.6
Estado de los Márgenes, n=42		
Positivos	28	66.7
Negativos	14	33.3

Se analizaron las características bioquímicas después de la prostatectomía, se describe en la tabla 2 el promedio del APE posterior a la prostatectomía, encontrado una media de 0.60 ng/dl con una desviación \pm de 0.65 ng/dl y como valor mínimo de 0.02 ng/dl. Además se dividió a los pacientes con valores de APE después de la prostatectomía menores a 0.99 ng/dl que fueron 53 pacientes que integran el 88% de los sujetos analizados. Solo 7 pacientes presentaron APE mayor a 1 después de la prostatectomía.

Se observó el promedio del nadir posterior a la radioterapia con media de 0.03 con una desviación \pm 0.07 ng/dl, así como el tiempo promedio en alcanzar el nadir después de la radioterapia que fue de 17 meses.

Tabla 2. Características bioquímicas posteriores a la Prostatectomía radical
n=62

Características bioquímicas	
Promedio de APE PPR	
Media \pm Desviación	0.60 \pm 0.65
Mínimo/máximo	0.02/4.08
APE PPR Clasificado, n(%)	
\leq 0.99	53(88.3)
\geq 1.00	7(11.7)
Promedio del NADIR Posterior a RT	
Media \pm Desviación	0.03 \pm 0.07
Mínimo/máximo	0.002/0.36
Tiempo promedio al nadir, meses	
Media \pm Desviación	17.16 \pm 15.88

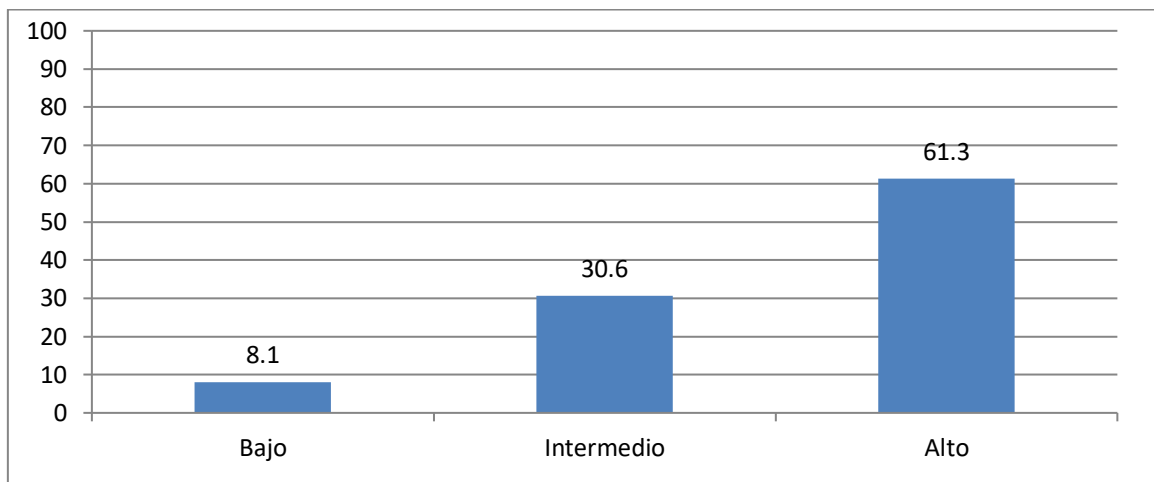
En este estudio se identificaron y se clasificaron a los pacientes en grupos de riesgo con respecto a las características del tamaño tumoral, el Gleason, el APE inicial antes de la prostatectomía y el basal después de la prostatectomía, así como subgrupos del estado de los márgenes, se realizó un análisis por separado del comportamiento del APE en cada uno de los grupos, y después la comparación entre cada uno de ellos.

En la Fig. 2 se clasificó a los pacientes por grupos de riesgo con respecto a la clasificación de D'Amico. Encontrando 5 pacientes que conforman el 8.1%

fueron de bajo riesgo, 19 pacientes que corresponden al 30.6% fueron de riesgo intermedio, los de riesgo alto fueron 38 pacientes que corresponden al 61.3%, observando que el mayor porcentaje de los pacientes analizados tenían riesgo alto.

Figura 2. Distribución de pacientes según el grupo de riesgo

n=62



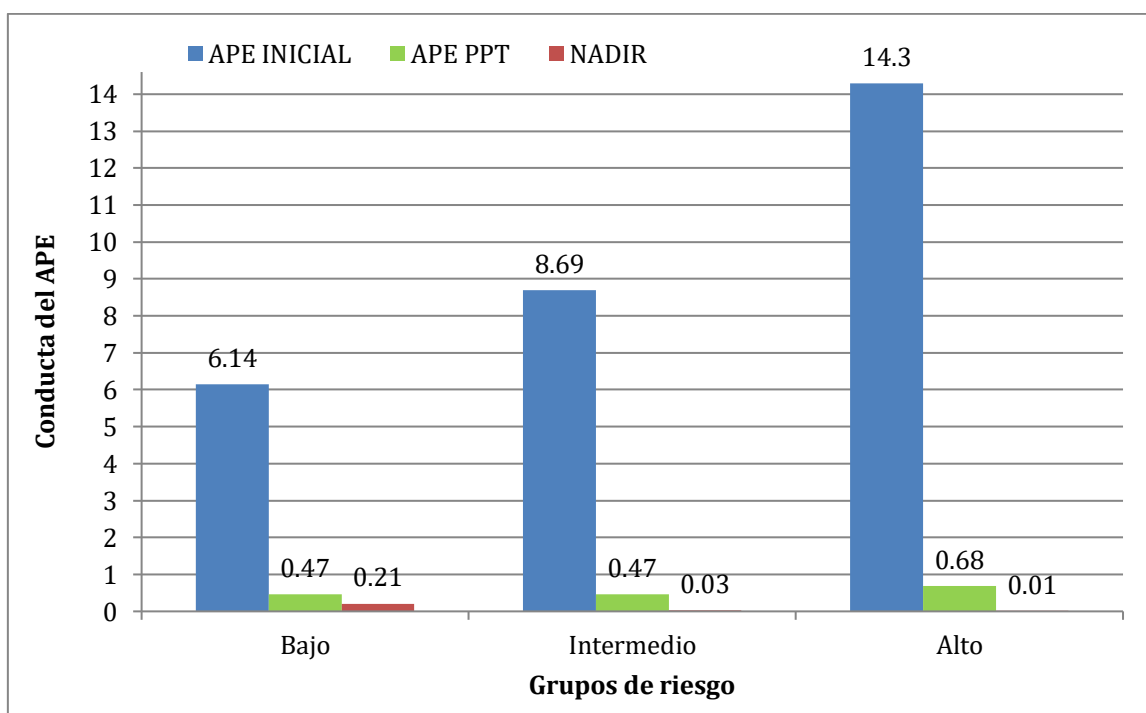
También se identificaron a los pacientes que se les indicó bloqueo androgénico total, durante el tratamiento con radiaciones. En total fueron 7 pacientes, 2 pertenecían al grupo de riesgo intermedio y 5 al de riesgo alto. Se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Pacientes que recibieron bloque androgénico total.

BAT	Grupo de riesgo	n	%
2	Intermedio	19	10.5
5	Alto	38	13.1

En la figura 3 se observa la conducta del APE entre los distintos grupos de riesgo, comparando los valores previos a la prostatectomía y después de haber recibido tratamiento con radioterapia, se observa una disminución franca en todos los grupos después de prostatectomía, y en el grupo de alto riesgo se observa el mayor número de persistencia con una cifra promedio de 0.68 ng/dl.

Figura 3. Conducta del APE según el grupo de riesgo
n=62



En la figura 4 se analizó la conducta del APE según los grupos de riesgo después de haber recibido el tratamiento con radiaciones, se observa como los pacientes de riesgo intermedio y alto presentaron una caída lineal del APE en los primeros 3 meses después de haber recibido el tratamiento con radiaciones, en el grupo de riesgo bajo la disminución del APE fue más lenta sin embargo estos pacientes alcanzaron el nadir en menos tiempo que los pacientes de riesgo intermedio y alto. La disminución a los 12 meses ($p= 0.022$) y 24 meses ($p= 0.055$) de APE entre el grupo de riesgo bajo y alto fue estadísticamente significativa.

Figura 4. Conducta del APE despues de radioterapia según el grupo de riesgo
n=62

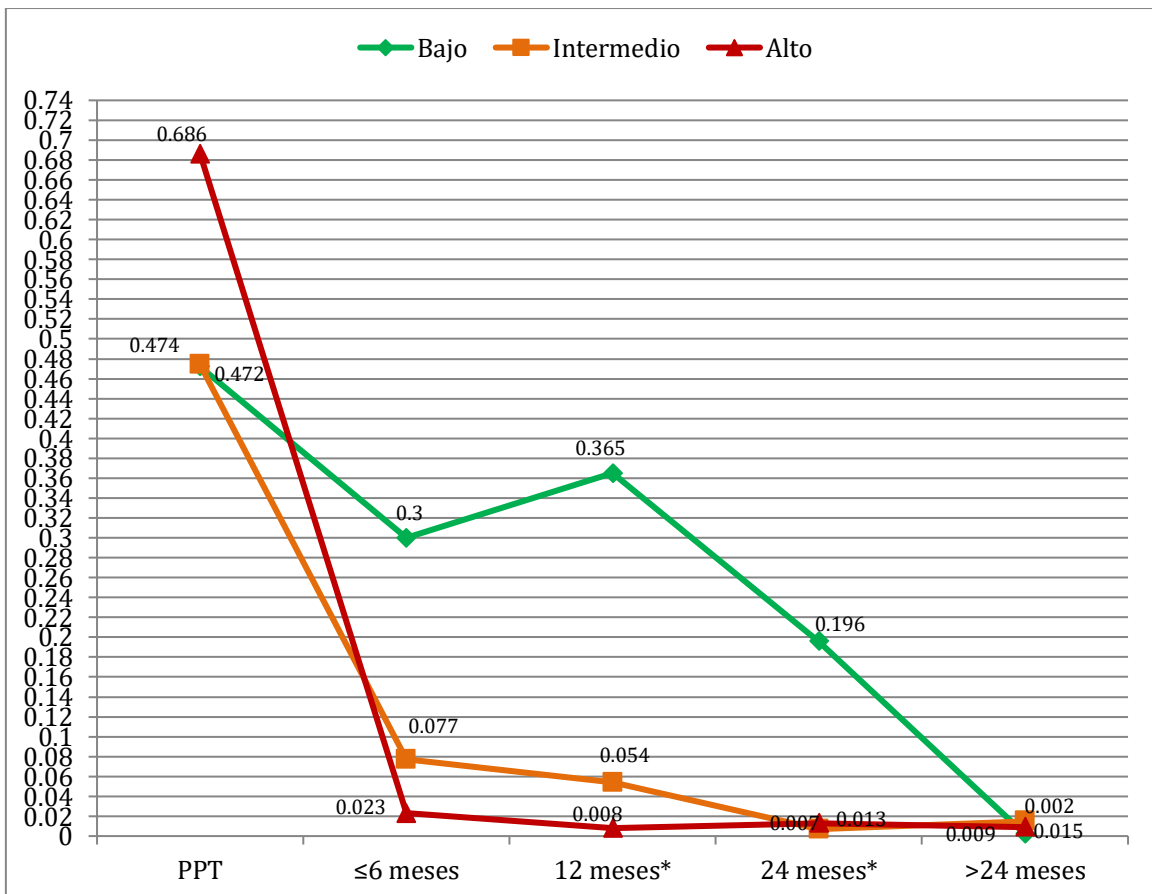
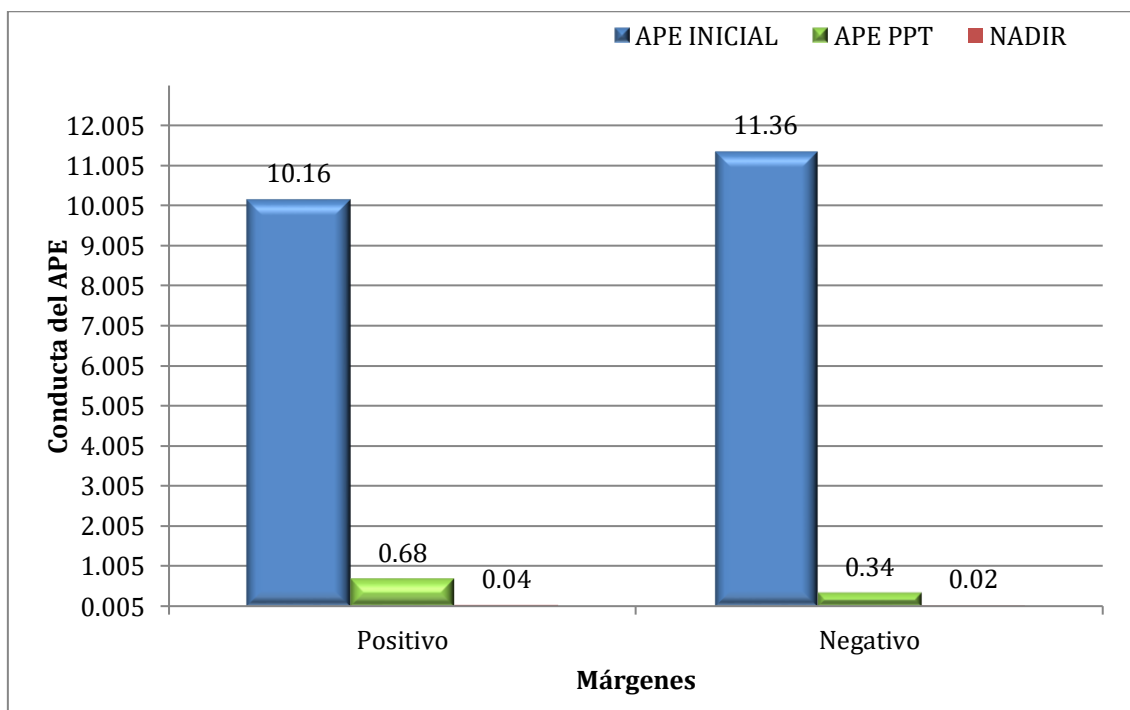


Tabla 4. Significancia estadística entre los grupos.

Entre grupos de riesgo Kruskal Wallis (3 o mas grupos)	Significancia (p)
PPT	0.552
≤6 meses	0.252
12 meses	0.022*
24 meses	0.050*
>24 meses	0.668

En la figura 5 se observa la conducta del APE según el estado de los márgenes, en donde el mayor número de pacientes con persistencia tenían margen positivo, y el valor promedio de del APE fue de 0.68 ng/dl mayor que en el grupo de pacientes con margen negativo.

Figura 5. Conducta del APE según márgenes
n=62



En la figura 6 se analizó la conducta del APE en pacientes con margen positivo y negativo, se observa una respuesta rápida y favorable a los 6 meses después del tratamiento con radioterapia en los pacientes con margen positivo, en el grupo de margen negativo la respuesta es lenta, pero ambos grupos alcanzan el nadir en 24 meses, no se observó diferencia significativa en la conducta de APE entre los dos grupos.

Figura 6. Conducta del APE según márgenes después de radiaciones
n=62

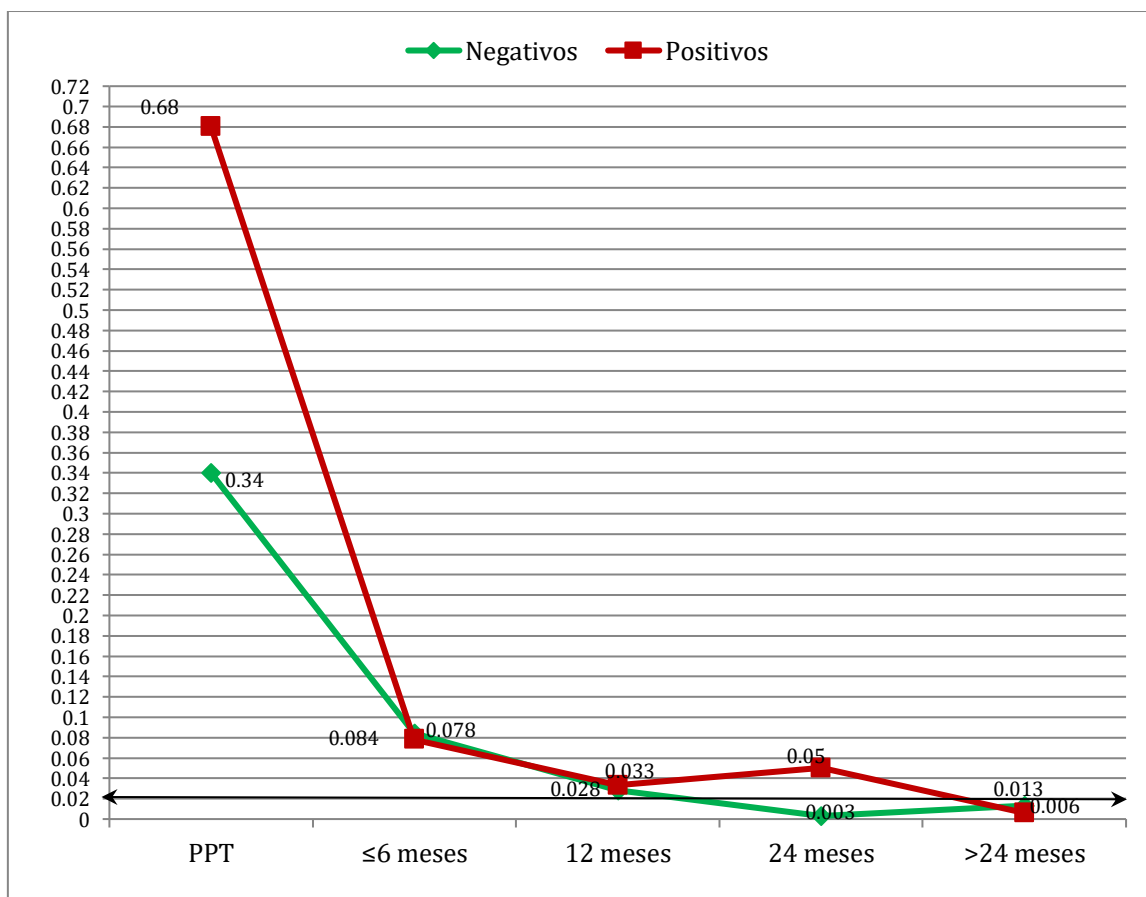
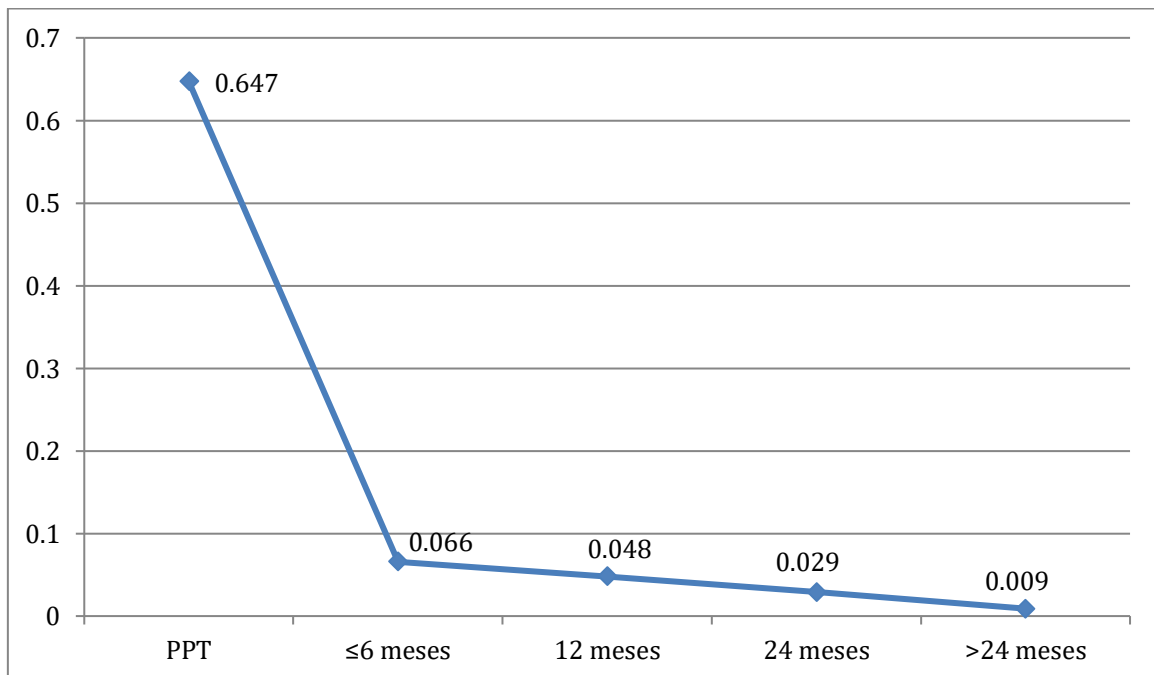


Tabla 5. Significancia entre los grupos de margen positivo y negativo.

Márgenes positivos vs negativos U de Mann de Whitney (2 grupos)	Significancia (p)
PPT	0.200
≤6 meses	0.439
12 meses	0.830
24 meses	0.475
>24 meses	0.547

En la figura 7 se analiza la conducta en el tiempo del APE después de radioterapia, iniciando posterior a la prostatectomía con una cifra promedio de persistencia de 0.647 ng/dl, a los 6 meses posteriores a la radioterapia, se observa una caída lineal de APE, en las siguientes mediciones de cada 3 meses persiste la tendencia a la baja del APE hasta los 24 meses que se observa un valor promedio del nadir de 0.009 ng/dl. Siendo estadísticamente significativo el comportamiento observado ($p < 0.001$).

Figura 7. Comportamiento del APE en el tiempo
n=62



DISCUSIÓN.

El tratamiento para el cáncer de próstata es multidisciplinario, en el estudio de Kalapurakal J et al ⁽¹⁶⁾, de 76 pacientes que fueron llevados a prostatectomía, 54 % presentaron persistencia del APE, con un valor promedio de APE previo a la radioterapia de 0.5 ng/dl. En este estudio se observó que la persistencia del APE sucedió en el 61.2 % de los pacientes con T2c a T4, y un valor promedio de APE previo a la radioterapia de 0.6 ng/dl.

Fue evidente como los pacientes de riesgo intermedio y alto presentaron una respuesta abrupta del APE en los primeros tres meses después del tratamiento con radiaciones, alcanzado el nadir a los 24 meses en promedio, con una cifra en promedio de 0.03 ng/dl. mostrando diferencia significativa en la disminución de los APE entre los tres grupos de riesgo bajo con respecto a los de riesgo alto.

En el estudio Neuhof D et al⁽¹⁹⁾ de 171 pacientes que se indicó radioterapia después de prostatectomía radical por persistencia del APE, 26.3 % presentaron margen positivo, en nuestro estudio encontramos un 66.7% de margen positivo estos pacientes con margen positivo y con persistencia de APE la conducta del APE después de la radioterapia es mejor, presentan una disminución en picada sin presentar diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de pacientes con margen negativo. En el estudio de revisión de Parker C et al⁽¹⁸⁾ 1062 pacientes con persistencia del APE después de prostatectomía que indicó radioterapia, describen una respuesta del APE del 30%.

En nuestro estudio observamos que el 100 % de los pacientes sometidos a radiaciones presentar cambios en la conducta del APE.

CONCLUSIÒN.

El empleo de radioterapia en pacientes con persistencia del APE posterior a prostatectomía se traduce en una disminución que es estadísticamente significativa a los 12 y 24 meses en pacientes de riesgo intermedio y alto.

Los pacientes que son llevados a prostatectomía y que tienen persistencia del APE, además de Gleason mayor de 7, T2c a T4, margen positivo se benefician de tratamiento con radioterapia, la conducta del APE es modificado por la influencia del tratamiento con radiación, presenta una disminución en promedio de -0.5 ng/dl, con respecto al valor basal.

BIBLIOGRAFIA

1. Secretaría de salud. Direccion general de epidemiología. Compendio de cáncer 2000. Mortalidad /morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas 2000.
2. Zelefsky, Eastham, Sartor, Kantoff: Cancer of the Prostate in Cancer: Principles and Practice of Oncology, Lippincott 8th Ed. 2008, pp 1392 – 1452.
3. Kuban, Potters, Lawton, Pisansky: Prostate Cancer in Clinical Radiation Oncology, Churchill Livingston, 2nd Ed. 2005, pp 1161 – 1236.
4. Ward, J, Zincke H, Bergstralh E, Slezak J and Blute M. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. The journal of urology. 2004; 172: 2244-2248.
5. Macdonald K, Amico A, Sadetsky N, Shrieve D, and Carroll P. Predicting PSA failure following salvage radiotherapy for a rising PSA post-prostatectomy: from the CaPSURE database. Urologic Oncology: Seminars and original investigations. 2008; 26: 271-275.
6. Buskirk S, Pisanaky T, Schild S and col. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: Evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. The journal of urology. 2006; 176: 985-990.
7. Bernard J, Buskirk S, Heckman M, Duehl N, Ko S, Macdonald O, Schild S, and Pisansky T. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. Int j Radiation Oncology Biol Phys. 2010; 76: 735-740.
8. D'Amico AV, Whittington R, Walkowicz SB, Schultz D, Blank K, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation

therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969-974.

9. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 965-974.

10. Peterson J, Buskirk S, Heckman M, Crook J, and cols. Late toxicity after postprostatectomy salvage radiation therapy. Radiotherapy and Oncology. 2009; 93: 203-206.

11. Larré S, Salomon L, Abbou CC. Choices for Surgery in Prostate Cancer in Prostate Cancer, Springer 1st Ed. 2007, pp 164 – 178.

12. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S and cols. Retrospective comparison of external beam radiotherapy and radical prostatectomy in high-risk, clinically localized prostate cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2009; 75: 975-982.

13. Wong G, Palazzi-Churas Kerrin, Jarrard David and cols. Salvage hypofraction radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2008; 70: 449-455.

14. Stein, Boehmer, Kuten: Radiation Therapy in Prostate Cancer in Prostate Cancer, Springer 1st Ed. 2007, pp 179 – 199.

15. Feng M, Hanlon A, Pisansky T, and cols. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2007; 68: 1417-1423.

16. Kalapurakal J, Huang C, Neriamparampil M, Small W, and cols. Biochemical disease-free survival following adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2002; 54: 1047-1054.
17. Kupelian P, Katcher J, Levin H, and Klein E. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1997; 37: 1043-1052.
18. Parker C, Warde P, Catton C. Salvage radiotherapy for PSA failure after radical prostatectomy. *Radiotherapy and Oncology.* 2001; 61: 107-116.
19. Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, Sroka-Perez G, Hohenfellner M, and Debus J. Long- term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2007; 67: 1411-1417.
20. Tomita N, Kodaira T, Furutani K, and cols. Early salvage radiotherapy for patients with PSA relapse after radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135: 1561-1567.
21. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, and cols. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome-results of a retrospective study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2009;73: 1009-1016.
22. Trock B, Han M, Freedland S, and cols. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008; 299: 2760-2769.
23. Pazona J, Han M, Hawkins S, Roehl K and Catalona W. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical

prostatectomy: 10- year outcome estimates. *The Journal of Urology*. 2005; 174: 1282-1286.

24. Lamb D, Denham j, Joseph D, and cols. Acomparison of the prognostic value of early psa test-based variables following external beam radiotherapy, with or without preceding androgen deprivation: analysis of data from the TROG 96.01 radnomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2011;79: 385-391.

25. Jereczek-fossa B, Zerini D, Vavassori A, and cols. Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2009;74: 115-125.

26. Choo R, Danjoux C, Gardner S, and cols. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for postradical prostatectomy patients with psa relapse. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2009;75: 983-989.

27. Dillman R, Hafer R, Cox C, and cols. Overall survival benefit from postoperative radiation therapy for organ-confined, margin-positive prostate cancer. *Int j radiation oncology Biol Phys*. 2011;79: 719-723.

28. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515. doi: 10.1136/bmj.i4515),

ANEXOS

Anexo 1: Escalas de los factores predictores de persistencia

ESCALA DE GLEASON

Se asignan una puntuación al patrón primario (el predominante en el tejido) y uno secundario. Dichas puntuaciones son sumadas para obtener una puntuación total, por lo que las puntuaciones posibles son de 2 a 10. Si se detecta un solo patrón, deben reportarse ambas puntuaciones (4).

GX	No puede determinarse el grado.
G1	Bien diferenciado (anaplasia leve) (Gleason 2-4)
G2	Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6)
G3-4	Pobremente diferenciado/indiferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).

ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

TUMOR PRIMARIO (T)

Clínico

TX El tumor primario no puede ser valorado.

T0 No evidencia de tumor primario.

T1 Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible por imagen.

T1a Hallazgo histológico incidental de tumor en 5% o menos de tejido resecado.

T1b Hallazgo histológico incidental de tumor en más de 5% de tejido resecado.

T1c Tumor identificado por biopsia (por ejemplo, por elevación de PSA).

T2 Tumor confinado dentro de la próstata.

T2a Tumor involucra una mitad de un lóbulo o menos.

T2b Tumor involucra más de una mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

T2c Tumor involucra ambos lóbulos.

T3 Tumor se extiende a través de la cápsula de la próstata.

T3a Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

T3b Tumor invade las vesículas seminales.

T4 Tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales: cuello de la vejiga, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica (4).

Patológico (pT):

pT2 Confinado al órgano.

pT2a Unilateral, en una mitad de un lóbulo o menos.

pT2b Unilateral, involucra más de una mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.

pT2c Enfermedad bilateral.

pT3 Extensión extraprostática.

pT3a Extensión extraprostática.

pT3b Invasión de vesículas seminales.

pT4 Invasión de vejiga y/o recto.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

Clínico

NX Los ganglios linfáticos regionales no fueron valorados.

N0 No metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

Patológico

pNX Ganglios regionales no fueron examinados.

pN0 No ganglios regionales positivos.

pN1 Metástasis en ganglios regionales.

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

MX No pueden evaluarse metástasis a distancia (no evaluadas por cualquier modalidad).

M0 No metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Ganglio linfáticos no regionales.

M1b Hueso(s)

M1c Otro(s) sitio(s) con o sin enfermedad ósea.

ETAPAS	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2,3-4
	T1b	N0	M0	Cualquier grado
	T1c	N0	M0	Cualquier grado
	T1	N0	M0	Cualquier grado
	T2	N0	M0	Cualquier grado
III	T3	N0	M0	Cualquier grado
IV	T4	N0	M0	Cualquier grado
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier grado
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier grado

Anexo 2 Formato de recolección de datos

NSS:			EDAD:
Dx POR:	RTUP <input type="checkbox"/>	Bx TRANSRECTAL <input type="checkbox"/>	OTRO:

GRUPO DE RIESGO INICIAL:

BAJO <input type="checkbox"/>	INTERMEDIO <input type="checkbox"/>	ALTO <input type="checkbox"/>
PSA INICIAL:	GLEASON:	ETAPA

PROSTATECTOMIA RADICAL.

SI/NO	FECHA DE PR	PSA PPR
FALLA BIOQUIMICA PR	SI	NO

BAT

BAT: SI / NO	INICIO DE BAT:	FIN DE BAT:
--------------	----------------	-------------

RT PORT:

INICIO DE RT:	FIN DE RT:
---------------	------------

¿TERMINO TRATAMIENTO ASIGNADO?

SI / NO	SI SUSPENDIO TRATAMIENTO ¿POR QUE?:		
NADIR DE PSA		FECHA:	
FALLA BIOQUIMICA	SI / NO	INTERVALO LFB	FECHA
PSA 01		FECHA:	
PSA 02		FECHA:	
PSA 03		FECHA:	
PSA 04		FECHA:	

PSA 05		FECHA:
PSA 06		FECHA:
PSA 07		FECHA:
PSA 08		FECHA:
PSA 09		FECHA:
PSA 10		FECHA:

Anexo 3 Registro del proyecto ante el CLIES 3602



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3602** con número de registro **17 CI 09 015 057** ante COFEPRIS y número de registro ante **CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 022 2017082**.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Martes, 15 de mayo de 2018.**

DR. ADOLFO FERNÁNDEZ DÍAZ
PRESENTE

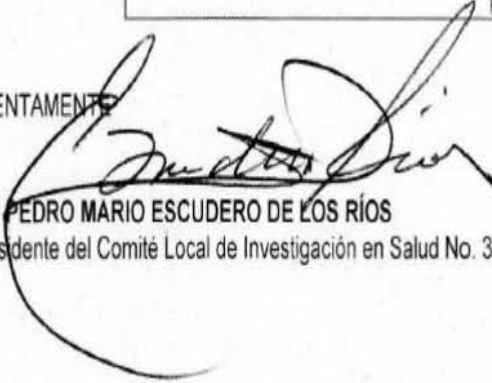
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CONDUCTA DEL ANTIGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO ANTES Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL POR CÁNCER DE PRÓSTATA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3602-012

ATENTAMENTE


DR. PEDRO MARIO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Anexo 4 Carta de liberación de tesis.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, C.M.N. SIGLO XXI
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



Ciudad de México, 06 de Diciembre de 2018

DRA. NORMA MAGDALENA PALACIOS JIMÉNEZ
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
P R E S E N T E

At'n: Dr. Jesús Arturo Zavala Arenas
Titular de la División de Programas Educativos.


Comunico a usted que en virtud de que la **DR. LUIS SALAZAR MUÑOZ** finalizó el curso en la Especialidad de Radio Oncología el 29 de febrero del año 2012 y aprobó las asignaturas, se ha revisado, aceptado y liberado su tesis titulada: **"CONDUCTA DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO ANTES Y DESPUES DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL POR CANCER DE PROSTATA."**

Se anexa copia de la Carátula de tesis finalizada y aprobada.

Lo anterior para la entrega del Diploma de Especialización Médica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E,
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"


DR. ODILÓN FÉLIX QUIJANO CASTRO
Director de Educación e Investigación en Salud



OFQC/isa*

Av. Cuauhtemoc 330, Col. Doctores, México D.F. C.P. 06720
Teléfono 5578-9790, ext. 21960