

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“VALOR NADIR DEL APE AL AÑO POST TRATAMIENTO CON
RADIOTERAPIA EXTERNA Y DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA
COMO PREDICTOR DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN
CÁNCER DE PRÓSTATA”**

Por


DR. MIGUEL ÁNGEL CHÁVEZ ALONSO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA**


DICIEMBRE, 2021

**“VALOR NADIR DEL APE AL AÑO POST TRATAMIENTO CON
RADIOTERAPIA EXTERNA Y DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA
COMO PREDICTOR DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN
CÁNCER DE PRÓSTATA”**


Aprobación de la tesis:




Dr. Daneli Ruiz Sánchez
Director de la tesis



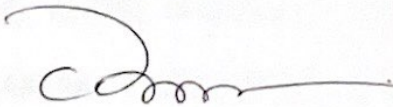
Dra. Daneli Ruiz Sánchez
Coordinador de Enseñanza



Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Coordinador de Investigación



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi esposa, a mis padres y a mis maestros.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	6
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	7
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	8
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	11
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.	17
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.	18

Capítulo IX

9.BIBLIOGRAFÍA 19

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 55

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Variables independientes en relación a recurrencia bioquímica	13

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Cálculo de tamaño de muestra	9
2. Cálculo de tamaño de muestra	9
3. Valor de APE en relación a sobrevida libre de recurrencia Bioquímica	15
4. Riesgo acumulado en relación a seguimiento	16

LISTA DE ABREVIATURAS

APE: Antígeno Prostático específico

SLRb: Sobrevida libre de recurrencia bioquímica

CAPÍTULO 1

RESUMEN

El valor nadir del APE puede predecir que pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata tienen mayor probabilidad de desarrollar una recaída de la enfermedad. Múltiples estudios fase III han demostrado que la terapia bimodal con radioterapia externa y deprivación androgénica ha llevado a una mejoría significativa en la mortalidad cáncer específica de próstata y a una mayor supervivencia libre de recurrencia bioquímica.

El valor nadir del APE se alcanza mucho más rápido cuando se agrega una terapia de bloqueo hormonal al manejo con radioterapia externa. Aun conociendo esto, no se llega a un consenso global del nadir debido a que los estudios están compuestos por una mezcla de pacientes en grupos pronósticos distintos.

El conocer este valor puede permitirnos detectar recurrencias de la enfermedad de manera más temprana y así usar terapias de salvamento apropiadas y evitar el retraso que pueda comprometer el tener éxito en el control de la enfermedad.

CAPÍTULO 2 INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de próstata es el cáncer en hombres mas frecuentemente diagnosticado en los Estados Unidos, siendo el 33% de los casos. El riesgo de desarrollarlo a lo largo de la vida es de 18% , con una mortalidad cáncer específica de 3% a 5%. La introducción del antígeno prostático específico (APE) disminuyó la incidencia del cáncer de próstata en un 1.9% anualmente. (1)

Los factores de riesgo para desarrollarlo son múltiples, siendo el mas importante la edad, con una edad media al diagnóstico de 68 años. La incidencia mas alta se encuentra en Escandinavia y la mas baja en Asia. (1)

Está bien establecido como afecta la influencia androgénica en el desarrollo de la carcinogénesis del cáncer de próstata, donde aquellos hombres con deficiencia de 2,5 alfa reductasa son raramente diagnosticados con enfermedad benigna y maligna de próstata. (1)

La asociación familiar también es considerada otro factor de riesgo, donde aquellos hombres con un familiar de primer grado afectado tenían un riesgo 2.6 veces mayor de desarrollarlo. En cuanto a bases genéticas y moleculares, hay múltiples alteraciones que pueden estar envueltas en un proceso hacia la carcinogénesis. El gen HPC1 ha sido ligado a familias con múltiples miembros afectados que lo desarrollan a una mas temprana edad. (1)

Basado en la etapa clínica, el APE pre-tratamiento, y la escala de Gleason descrita en la biopsia, los tumores se agrupan en un grupo de acuerdo a diversos modelos de estratificación de riesgo para valorar la sobrevida de la enfermedad y para recomendar el tratamiento para cada escenario en específico. La organización NCCN (National Comprehensive Cancer Network), define el bajo riesgo como un tumor con un APE <10 ng/ml, T1-T2 y una escala de Gleason <6, el riesgo intermedio como un APE >10ng/ml y < 20 ng/ml y una escala de Gleason de 7 y un alto riesgo como un APE >20 ng/ml , escala de Gleason de 8 a 10 o un tumor T3.

El tumor maligno mas común en la próstata es el Adenocarcinoma , que se origina de las células acinares periféricas, que se gradúa como bien, moderado y poco diferenciado de acuerdo al contenido nuclear, pleomorfismo celular e invasión estromal.

La escala Gleason es un sistema clínico y pronóstico basado en el grado de diferenciación de acuerdo al patrón morfológico del tumor, graduado del 2 al 10. Fue creada para estimar el comportamiento biológico del tumor, incluyendo su capacidad invasiva y su potencial metastásico, pero es algo limitado por su subjetividad, debido a que influye la experiencia del patólogo que observa la muestra.

La prostatectomía radical se realiza cuando el tumor esta confinado a la próstata, con abordajes retropúbicos y perineales , removiéndola con su cápsula asociada a las vesículas seminales, la ámpula y la vas deferens. En los últimos 10 años ha incrementado el abordaje laparoscópico y robótico, con una mejoría en la visualización, menor sangrado y menor dolor postoperatorio. Estos nuevos abordajes logran un control bioquímico a 5 años de 90% a comparación al 88% del abordaje abierto, por lo que a la fecha se considera el estándar de oro. (1)

A finales de 1980, la radioterapia tridimensional (3D) se volvió disponible, una técnica basada en imágenes de alta resolución obtenidas mediante tomografía axial computarizada (TAC), esto permitió localizar la próstata y poderla tratar con haces de radiación altamente conformada. En épocas mas recientes, se introdujo la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) que es una técnica de radioterapia mas compleja, que entrega la radiación de manera mas conformada mediante un colimador multihojas que distribuyen los haces de manera mas arbitraria. La introducción de estas nuevas técnicas de radioterapia ha hecho a ésta equiparable al manejo quirúrgico en términos de sobrevida global con una menor tasa de efectos adversos a corto y largo plazo.

La dosis indicada para cáncer de próstata es de 70 a 86 Gy, con fraccionamiento diario de 1.8 a 2 Gy, por 5 veces a la semana. Kuban et al. (2) reportó un resultado de un análisis multicéntrico con 4,389 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa, con una dosis que iba desde 60 hasta 78 Gy. Este estudio reportó que aquellos pacientes con una APE pre-tratamiento de 0 a 4, 4 a 9.9, 10 a 20 y >20 ng/ml tuvieron una sobrevida libre de falla bioquímica de 80%, 60%, 46% y 34% respectivamente. También se reportó que aquellos que tuvieron un nadir post tratamiento de 0 a 0.49, 0.5 a 0.99, 1 a 1.99 y >2 ng/ml tuvieron una sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 8 años de 93%, 88%, 86% y 72% respectivamente. Una dosis de prescripción >72 Gy estuvo asociada a un decremento en la recaída bioquímica, siendo mas notorio en pacientes de riesgo intermedio y alto.

Las fluctuaciones del APE durante el seguimiento de los pacientes es bastante común. Según la literatura, (1) el 35% de los pacientes experimentan una elevación transitoria del APE después del tratamiento. La media para esta elevación fue de 18 meses. Estas fluctuaciones pueden ir desde 0.11 hasta 15.8 ng/ml. Aunque ya se ha descrito que el nadir del APE post-radioterapia tiene valor pronóstico para una mayor sobrevida libre de recaída bioquímica es difícil asignar un valor de corte para que se defina esto.

El nadir del APE postradioterapia ha mostrado que puede predecir la falla bioquímica, las metástasis a distancia y la sobrevida global. Alcántara et al, (3) publicó un reporte donde incluyó a 1000 pacientes con cáncer de próstata T1 a T3, con una minima de seguimiento de 24 meses, usando técnica 3D de radioterapia con una dosis de 70 Gy, donde se encontró una media de tiempo para alcanzar el nadir del APE de 35 meses con una media de nadir de 0.4

ng/ml. Con una media de seguimiento de 58 meses, 26% de los pacientes tuvieron falla bioquímica, 5% tuvieron metástasis a distancia y 2% murieron de cáncer de próstata.

Dentro de las variables de este estudio, el nadir del APE a 12 meses fue predictor independiente de falla bioquímica ($p=0.056$), metástasis a distancia ($p=0.001$) y sobrevida global ($p=0.001$). En este estudio se concluyó un valor de corte aceptable para el nadir del APE a 12 meses postradioterapia, teniendo una falla bioquímica del 36% y 46% a 5 y a 10 años respectivamente en aquellos que tuvieron un nadir >2 ng/ml, contra 26% y 30% de aquellos que lograron tener un nadir < 2 ng/ml. Dentro de este estudio se asoció a un 6% mayor de desarrollar metástasis a distancia aquellos pacientes que no lograron alcanzar el APE <2 ng/ml.

En un estudio publicado por Hanlon et al, (4) en 2001 donde se incluyó a 615 hombres con cáncer de próstata localizado, que fueron tratados con técnica 3D de radioterapia, con una media de seguimiento de 64 meses. De estos pacientes, 186 experimentaron recaída bioquímica y dentro del análisis multivariado se reportó que el tener un nadir del APE mas bajo fue predictor independiente y altamente predictivo de la recaída bioquímica, así como de muerte asociada a cáncer de próstata.

Múltiples estudios fase III han demostrado que la terapia bimodal con radioterapia externa y deprivación androgénica ha llevado a una mejoría significativa en la mortalidad cáncer específica de próstata y recurrencia bioquímica. El nadir del APE se alcanza mucho mas rápido cuando se agrega deprivación androgénica al manejo con radioterapia externa. Aunque se ha asociado con un desenlace adverso cuando no se alcanza el objetivo deseado, aun no se llega a un consenso global del nadir debido a que los estudios están compuestos por una mezcla de pacientes en grupos pronósticos distintos. (5)

En otro estudio publicado en 2017 por Geara et al, (6) donde se buscaba encontrar que el nadir del APE era un predictor de desenlace en cáncer de próstata en pacientes de riesgo intermedio o alto tratados con terapia bimodal con radioterapia externa y deprivación androgénica, se incluyeron 509 pacientes y se media el APE cada 4 meses durante los primeros 2 años. Dentro de este estudio 75% de los pacientes tuvieron un seguimiento de 3 años.

Los pacientes de riesgo intermedio que debutaron con un APE <14.55 ng/ml recurrieron en un 10.2% de los casos y aquellos que debutaron con uno mayor a éste recurrieron en el 18% de los casos ($p=0.03$). Aquellos que debutaron con el APE <14.55 ng/ml alcanzaron un nadir mas bajo, siendo la media de 0.02 ng/ml y dentro de los resultados de aquellos pacientes que recurrieron, tuvieron una media de nadir mas alta comparado con los que no recurrieron (0.33 ng/ml vs 0.07 ng/ml) ($p=0.001$). (6)

Aquellos pacientes con un nadir menor a 0.06 ng/ml tuvieron una sobrevida libre de recurrencia de 5 y 10 años de 96% y 80% respectivamente comparada contra 74% y 53% de aquellos por encima de este valor. Se describió a un grupo favorable como aquellos pacientes clasificados como T1-T2, con escala de gleason <8 y un nadir <0.06 ng/ml, ya que estos tenían una sobrevida libre de recurrencia bioquímica a 5 años del 100% y aquellos que no cumplían una o 2 variables de éstas se veía reducido esto hasta un 31%. Este estudio describió la importancia de conocer el nadir del APE en aquellos pacientes con riesgo intermedio y alto de recurrencia en cáncer de próstata, teniendo esto una amplia relación con la sobrevida libre de recurrencia bioquímica. Esto nos permitiría poderlos clasificar en grupos pronósticos que nos ayuden a iniciar una terapia más individualizada, como segundas líneas de ablación hormonal o quimioterapia temprana. (6)

En un reporte realizado en 2008 por Zelefsky et al. (7) analizó la significancia pronóstica de alcanzar un valor determinado de nadir a lo largo de 2 años post radioterapia y que esto era una determinante para el desenlace a 10 años de estos pacientes, ya que tendrían una menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia y así una menor mortalidad cáncer específica. Dentro de este estudio se alcanzaron dosis de radiación de hasta 81 Gy a diferencia de los descritos previamente, con una media de seguimiento de 9 años.

Dentro de los resultados de este estudio, la sobrevida libre de recurrencia a 5 y a 10 años para pacientes que lograron un nadir del APE <1.5 ng/ml y los que tuvieron uno >1.5 ng/ml fue de 85% y 63% respectivamente, contra 72% y 52% respectivamente ($p=0.001$). Se demostró que esto es un factor independiente de una sobrevida libre de recaída bioquímica a largo plazo ($p=0.03$), así como un factor independiente para una sobrevida libre de metástasis a distancia, habiendo una incidencia acumulada de 2.4% contra 10.3% a 5 años en aquellos pacientes que lograban un nadir <1.5 ng/ml y los que tenían uno mayor a éste. (7)

Dentro de este estudio también se describió que aquellos pacientes que alcanzaban el nadir <1.5 ng/ml tenían una mortalidad cáncer específica a 5 años de 1.7% contra 2.2% de aquellos que no lo alcanzaban ($p=0.03$). (7)

CAPÍTULO 3

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa

Aquellos pacientes con un nadir <1 ng/ml tendrán mayor recurrencia bioquímica al año post tratamiento que aquellos con nadir >1 ng/ml

Hipótesis nula

Aquellos pacientes con un nadir <1 ng/ml no tendrán mayor recurrencia bioquímica al año post tratamiento que aquellos con nadir >1 ng/ml

CAPÍTULO 4

OBJETIVOS

6.1 Objetivo primario

Establecer si alcanzar el valor de corte del nadir del APE <1 ng/ml post tratamiento con radioterapia externa y deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata que les confiere un menor riesgo de recurrencia bioquímica.

6.2 Objetivos secundarios

Determinar si alcanzar el valor de nadir de APE <1 ng/ml permite una mayor sobrevida libre de recurrencia bioquímica posterior al tratamiento combinado con radioterapia externa y deprivación androgénica.

CAPÍTULO 5 MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.

El presente es un estudio retrospectivo que incluye los expedientes de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata y tratados en combinación con radioterapia externa y deprivación androgénica en el período de 1 de Enero de 2010 a 31 de Diciembre del 2020 en el Centro Universitario contra el cáncer (CUCC), rama del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) en Monterrey, Nuevo León, México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes del Centro universitario contra el cáncer (CUCC) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico por biopsia de cáncer de próstata tratados de forma combinada con radioterapia externa y deprivación androgénica durante el período de 1 de Enero de 2010 a 31 de Diciembre del 2020.
3. Sexo masculino.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes menores de 18 años.
- 2.- Pacientes con cáncer de próstata metastásico.
- 3.- Pacientes con cáncer prostático tratado de forma individual con radioterapia externa o deprivación androgénica.
- 4.- Pacientes con expediente incompleto o falta de información requerida para el estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA

			k	(za+zb)2	
				1.96+0.84	
	$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$				
valor P1	0.1	0.09		n = 97.4333333	por grupo
valor Q1	0.9		0.0225		
valor P2	0.25	0.1875			
valor Q2	0.75				
valor K	7.9				

Con un alfa de 5% de dos colas y un poder de 80% se hizo un cálculo del tamaño de muestra con una diferencia de proporciones debido a que esa es la variable el desenlace del objetivo primario. La variable K fue de 7.9 al hacer un cálculo en base a dos colas. Se asumió una proporción de 10% de muerte en un grupo y de 20% en el otro grupo. En base a estos supuestos se obtuvo un cálculo del tamaño de la muestra de 98 por grupo.

Figura 1. Cálculo de tamaño de muestra

Valores de K

VALORES DE K					
Poder					
Nivel significación dos colas	50%	80%	90%	95%	Nivel significación una cola
0.1	2.7	6.2	8.6	10.8	0.05
0.05	3.8	7.9	10.5	13.0	0.025
0.025	5.4	10.0	13.0	15.8	0.01
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8	0.005

Figura 2. Cálculo de tamaño de muestra

VARIABLES A ESTUDIAR

Las siguientes variables se extraerán de los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio.

- Edad
- Puntaje Gleason
- Media de seguimiento
- TNM
- APE pre tratamiento
- Nadir del APE post tratamiento
- Tiempo al nadir
- Tiempo a la recurrencia bioquímica
- Tipo de tratamiento

- Dosis media de RT
- Duración de ADT

Los desenlaces a estudiar son si hay una mayor sobrevida libre de recurrencia bioquímica con determinado APE y conocer el valor nadir del APE que alcanzado te permite permanecer mayor tiempo libre de enfermedad.

ESTRATEGIA GENERAL

Se recolectará la información de los expedientes de pacientes tratados en el CUCC durante el período de 1 de Enero de 2010 a 31 de Diciembre de 2020, que cumplan con los criterios de inclusión, autorizado por el maestro a cargo del área. Se recolectarán las variables de estudio dentro de una base de datos y se analizarán posteriormente.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usará estadística descriptiva para caracterizar a la muestra del estudio. Cuando las variables continuas tengan distribución normal se resumirán como media y desviación estándar y cuando no tengan distribución normal se usará mediana y rango Inter cuartil mientras que las variables categóricas se resumirán como cuenta y porcentaje. Se utilizará la curva de Kaplan-Meier para describir la supervivencia global de los pacientes. Se utilizará el paquete IBM SPSS versión 25 para el análisis de los datos.

ASPECTOS ÉTICOS Y MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos serán resguardados para mantener la confidencialidad de los sujetos de investigación, y serán de acceso solamente por el equipo de investigación; de tener existir más dudas podrán acercarse al Investigador Principal o al Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y al comité de investigación del Hospital Universitario “Dr. Jose Eleuterio González”.

Los datos del sujeto en investigación serán resguardados por medio de las iniciales del paciente y un folio individual asignado a cada uno de ellos. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de 1975 y enmendada en 1989, y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

El proyecto no tiene fines de negocio y no se encuentra financiado, por lo que los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

CAPÍTULO 6 RESULTADOS

La distribución de las variables numéricas fue determinada a través de la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables paramétricas fueron descritas utilizando media y desviación estándar, las no paramétricas utilizando mediana y rango intercuartil. Las variables categóricas se describen con frecuencias y porcentajes. Se realizó la comparación entre el grupo de pacientes con un APE nadir <1 y >1 , las comparaciones entre variables numéricas paramétricas se realizaron utilizando la prueba de T de Student, para las no paramétricas se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando la prueba de X^2 , con la prueba de Z con ajuste de Bonferroni como análisis post-hoc para las variables con más de 2 categorías y prueba general significativa. La comparación de estos dos grupos se hizo basado en el objetivo inicial de buscar diferencias en sobrevida entre estos 2 grupos, sería recomendable buscar alguna otra variable de agrupación porque solo se tienen 16 pacientes con APE > 1 al nadir.

Para determinar el primer objetivo comentado se realizó un análisis multivariable utilizando una regresión de Cox para estimar los Hazard ratios con intervalo de confianza del 95% ajustando para edad, APE al inicio del estudio, tiempo de duración del tratamiento, puntaje de Gleason total y grado oncológico. Posteriormente, para determinar el segundo objetivo, el tiempo de sobrevida libre de recurrencia, se realizó una función de supervivencia de Kaplan-Meier comparando los grupos de APE nadir utilizando la prueba de log rank.

Ambos objetivos van de la mano y se pueden reportar, recomendaría probar con otras variables de agrupación o considerar solo reportar los resultados descriptivos con los resultados del análisis de supervivencia.

Objetivo 1. Valor nadir de APE como predictor de recurrencia bioquímica en pacientes tratados con radioterapia externa y deprivación androgénica.

Resultados descriptivos

Variable	N = 195
Edad – Media \pm DE	69.3 \pm 7.75
Seguimiento total (meses) – Mediana (RIQ)	48 (36 – 60)
Rango de edad	51 – 90
Duración del tratamiento (meses) – Mediana (RIQ)	24 (6 – 24)

APE inicial – Mediana (RIQ)	19.8 (10.9 – 38.8)
APE nadir – Mediana (RIQ)	0.03 (0.01 – 0.16)
APE nadir < 1 – n (%)	179 (91.8%)
Tiempo al nadir (meses) – Mediana (RIQ)	9 (6 – 12)
Gleason total – Mediana (RIQ)	8 (7 – 9)
Puntaje de Gleason – n (%)	
10(5+5)	1 (0.5%)
5(2+3)	1 (0.5%)
5(3+2)	2 (1%)
6(2+4)	1 (0.5%)
6(3+3)	17 (8.7%)
7(3+4)	9 (4.6%)
7(4+3)	54 (27.7%)
8(3+5)	1 (0.5%)
8(4+4)	33 (16.9%)
8(5+3)	2 (1%)
9(4+5)	9 (4.6%)
9(5+4)	65 (33.3%)
TNM – n (%)	
T	
T1	63 (32.3%)
T2	61 (31.2%)
T3	35 (17.9%)
T4	5 (2.6%)
Tx	31 (15.9%)
N	
N0	180 (92.3%)
N1	15 (7.7%)
M	
M0	195 (100%)
Grado – Mediana (RIQ)	2 (2 – 3)
Recurrencias bioquímicas – n (%)	26 (13.3%)

Regresión de Cox

- Procesamiento de casos

Eventos: 26 (13.3%)

Censurado: 166 (85.1%)

Interpretación: Esto es una limitante del estudio, al presentar pocos eventos de recurrencia se obtuvo un exceso de censura esto puede llegar a sesgar el resultado obtenido. Sin embargo, dependiendo del seguimiento que se les de en oncología se puede considerar que la censura es no informativa lo cual reduciría un poco el sesgo.

Variables	Beta ± SE	Hazard ratio (IC95%)	valor de p
Edad	0.048 ± 0.023	1.05 (1.00 – 1.1)	0.037
APE nadir	0.41 ± 0.11	1.5 (1.22 – 1.85)	<0.001*
APE inicial	0.002 ± 0.003	1.00 (0.99 – 1.01)	0.57
Gleason total	0.611 ± 0.25	1.84 (1.12 – 3.04)	0.01*
Grado	0.387 ± 0.51	1.47 (0.54 – 4.02)	0.45
Duración del tratamiento	-0.025 ± 0.03	0.97 (0.93 – 1.03)	0.34
Meses al nadir	-0.099 ± 0.07	0.91 (0.79 – 1.03)	0.14

SE = Error estándar

Tabla 1. Variables independientes en relación a recurrencia bioquímica

Interpretación: Valores más altos de APE al nadir se asocian a un mayor riesgo de recurrencia bioquímica en cualquier punto del seguimiento considerado (HR 1.5 [1.22 – 1.85]), independientemente de la edad, los valores de APE inicial, el valor total de Gleason, el grado oncológico, la duración de tratamiento y el tiempo al que se consigue el valor nadir de APE. Un mayor valor de Gleason se asocia con un mayor riesgo de recurrencia (HR 1.84 [1.12 – 3.04])

Objetivo 2. Comparar la tasa de sobrevida libre de recurrencia entre pacientes que hayan alcanzado un APE nadir < 1 y los que no lo hayan conseguido.

Comparaciones bivariadas entre grupos de APE nadir < y > de 1

Variables	APE nadir < 1 (n = 179)	APE nadir > 1 (n = 16)	valor de p
Edad – Media ± DE	69.12 ± 7.47	71.44 ± 10.44	0.253
Seguimiento total (meses) – Mediana (RIQ)	48 (36 – 60)	48 (48 – 60)	0.231
Rango de edad	51 – 89	52 – 90	-
Duración del tratamiento (meses) – Mediana (RIQ)	24 (6 – 24)	24 (18 – 33)	0.074
APE inicial – Mediana (RIQ)	19.6 (10.2 – 36.5)	32.1 (12.1 – 69.9)	0.091
APE nadir – Mediana (RIQ)	0.02 (0.01 – 0.08)	1.5 (1.1 – 1.9)	<0.001
Tiempo al nadir	9 (6 – 12)	12 (12 – 16.5)	0.001**

(meses) – Mediana (RIQ)			
Gleason total – Mediana (RIQ)	8 (7 – 9)	9 (7.25 – 9)	0.073
Puntaje de Gleason – n (%)			0.844
10(5+5)	1 (0.6%)	0	
5(2+3)	1 (0.6%)	0	
5(3+2)	2 (1.1%)	0	
6(2+4)	1 (0.6%)	0	
6(3+3)	17 (9.5%)	0	
7(3+4)	8 (4.5%)	1 (6.3%)	
7(4+3)	51 (28.5%)	3 (18.8%)	
8(3+5)	1 (0.6%)	0	
8(4+4)	30 (16.8%)	3 (18.8%)	
8(5+3)	2 (1.1%)	0	
9(4+5)	9 (5%)	0	
9(5+4)	56 (31.3%)	9 (56.3%)	
TNM – n (%)			0.284
T			
T1	59 (33%)	4 (25%)	
T2	56 (31.3%)	5 (31.3%)	
T3	32 (17.9%)	3 (18.8%)	
T4	3 (1.7%)	2 (12.5%)	
Tx	29 (16.2%)	2 (12.5%)	
N			0.083
N0	167 (93.3%)	13 (81.3%)	
N1	12 (6.7%)	3 (18.8%)	
M			-
M0	179 (100%)	16 (100%)	
Grado – Mediana (RIQ)	2 (2 – 3)	3 (2 – 3)	0.052
Recurrencias bioquímicas – n (%)	16 (8.9%)	10 (62.5%)	<0.001*

Análisis de supervivencia

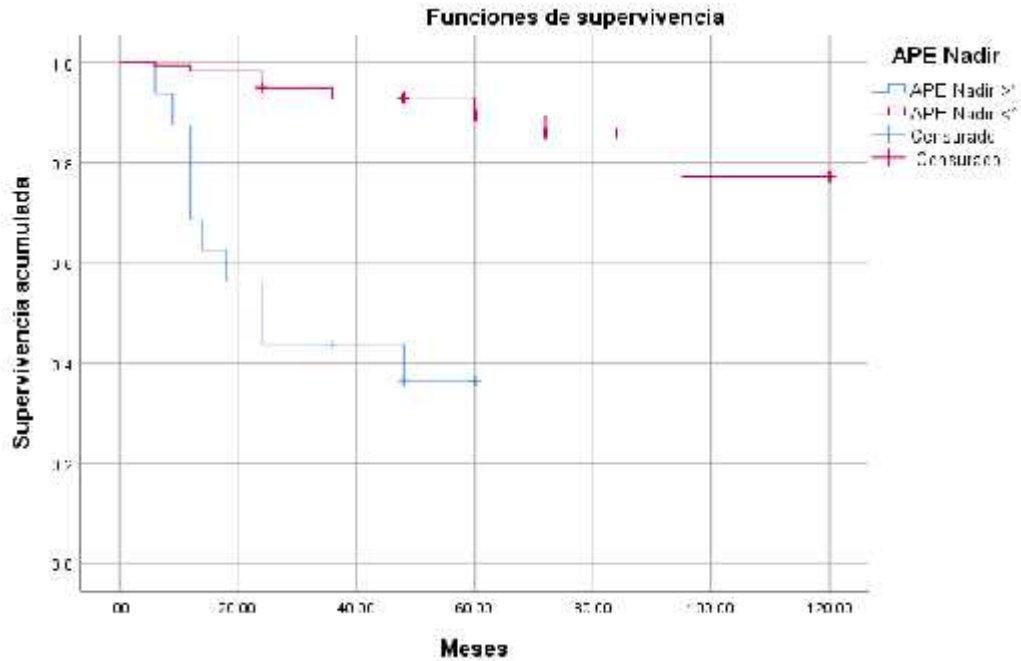


Figura 3. Valor de nadir de APE en relación a sobrevida libre de recurrencia bioquímica

Grupo	Media de SLRb (meses) \pm DE	Log rank test (valor de p)
APE nadir < 1	107.4 \pm 3.36	<0.001*
APE nadir > 1	33.7 \pm 5.6	

Interpretación: Los pacientes con un nadir < 1 tienen una mayor tasa de supervivencia libre de recurrencia bioquímica.

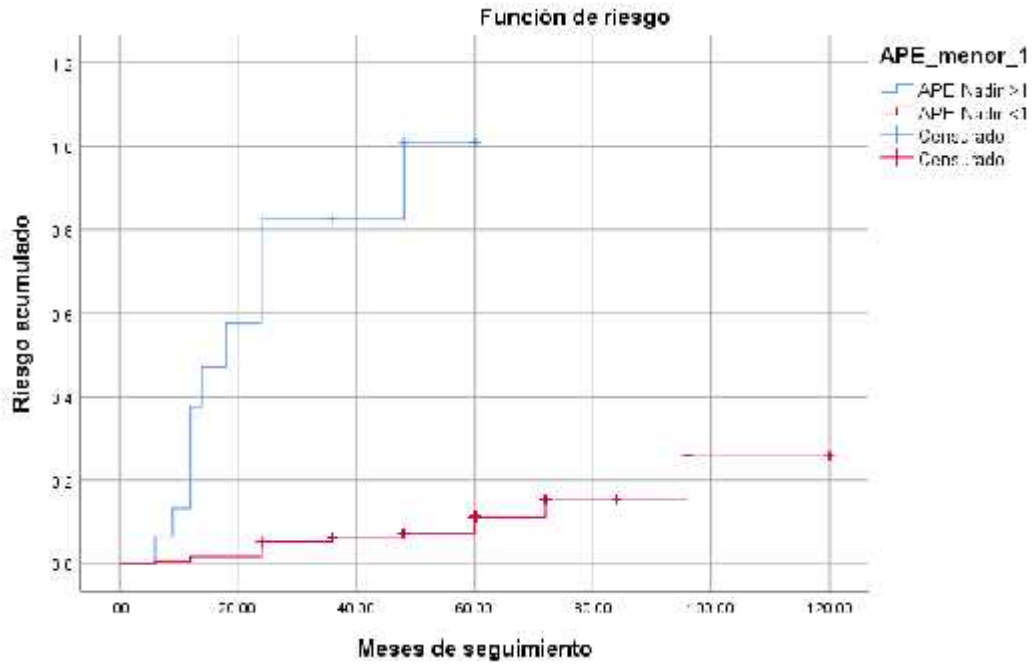


Figura 4. Riesgo acumulado en relación a seguimiento

Interpretación: Función de riesgo, nos habla de lo mismo que la función de supervivencia, pero presentado como el riesgo de recurrencia de cada grupo, se utiliza el mismo valor de p del log rank test para evaluar significancia.

CAPITULO 7 DISCUSIÓN

El valor nadir del APE ha estado asociado con diversos desenlaces del cáncer de próstata, como la falla bioquímica, las metástasis a distancia y la sobrevida cáncer específica, mientras mas bajo sea, mejores desenlaces habrá.

El problema con usar un valor bioquímico como indicador de recurrencia y no uno clínico es que es no se puede sospechar su elevación. El proponer un valor de 1 como valor de corte de nadir para determinar si un paciente tiene una mayor probabilidad de recurrencia bioquímica se ha estudiado pero no se ha llegado a una conclusión global.

En nuestro estudio en donde se logró una media de seguimiento de 48 meses, se observó que en el grupo en donde no se alcanzó un APE <1 ng/ml, 62.5% de los pacientes recurrieron bioquímicamente a lo largo de su seguimiento, a comparación de un 8.9% de los pacientes del grupo que si lograron alcanzar el APE <1 ng/ml. Por lo que se determinó que alcanzar un valor de APE <1 ng/ml posterior al tratamiento con radioterapia externa y terapia de deprivación androgénica es un factor independiente para lograr una mayor sobrevida libre de recurrencia bioquímica de la enfermedad.

Otro punto importante a destacar es la puntuación Gleason, ya que mientras mas alto sea ésta mas complicado será alcanzar un APE <1ng/ml y por lo tanto habrá mas probabilidad de una recurrencia bioquímica.

Cabe destacar también que aquellos pacientes que lograron un APE <1 ng/ml tuvieron una media de SLRb de 107 meses en comparación de 33 meses de aquellos que no alcanzaron este valor.

CAPÍTULO 8 CONCLUSIÓN

En resumen, el valor nadir del APE cuando es <1 ng/ml posterior a un tratamiento con radioterapia externa y terapia de bloque hormonal, es un predictor independiente de una mayor sobrevida libre de recurrencia bioquímica, por la razón de que aun no es un consenso aceptado globalmente, debe de buscarse como un objetivo principal en futuros estudios.

CAPITULO 9 BIBLIOGRAFÍA

1. Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(4):915–28.
3. Alcántara P, Hanlon A, Buyyounouski MK, Horwitz EM, Pollack A. Prostate-Specific Antigen Nadir Within 12 Months of Prostate Cancer Radiotherapy Predicts Metastasis and Death. *Cancer.* 2007;109(1):41–7.
4. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(2):297–303.
5. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, 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(4):965–74.
6. Geara FB, Bulbul M, Khauli RB, Andraos TY, Abboud M, Al Mousa A, et al. Nadir PSA is a strong predictor of treatment outcome in intermediate and high risk localized prostate cancer patients treated by definitive external beam radiotherapy and androgen deprivation. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):1–8.
7. Zelefsky MJ, Shi W, Yamada Y, Kollmeier MA, Cox B, Park J, et al. Postradiotherapy 2-Year Prostate-Specific Antigen Nadir as a Predictor of Long-Term Prostate Cancer Mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(5):1350–6.

CAPITULO 10
RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Miguel Angel Chávez Alonso

Candidato para el grado de Especialista en RadioOncología

**Tesis: VALOR NADIR DEL APE AL AÑO POST TRATAMIENTO CON
RADIOTERAPIA EXTERNA Y DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA COMO
PREDICTOR DE RECURRENCIA BIOQUÍMICA EN CÁNCER DE
PRÓSTATA.**

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Datos personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, hijo de Miguel Ángel Chávez Moreno y Sandra Guadalupe Alonso Moreno.

Educación: Titulado de la carrera de Medico Cirujano y partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en el período de 2009 a 2015. Servicio Social en el departamento de Epidemiología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” a cargo del Dr. Adrián Camacho Ortiz, durante el periodo de julio de 2015 a Julio de 2016.

