



**PSA nadir y tiempo a PSA nadir como factores pronósticos de recaída bioquímica
en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia con intención
curativa**

Investigadores principales

Jorge Eduardo Gómez Meza
Urólogo
Clínica Universitaria Colombia

Nataly González González
Uróloga
Fundación Universitaria Sanitas

Trabajo de grado

Diego Mauricio Sarmiento Rodríguez
Médico Residente de Urología IV año
Fundación Universitaria Sanitas

Co-investigadores

Daniel Rojas Castillo
Urólogo Oncólogo
Clínica Universitaria Colombia

Juan Carlos Arbeláez Echeverry
Oncólogo radioterápico
Centro de Radioterapia
Unidad médica Nueva Clínica del Country

Asesor metodológico

Sofía Elizabeth Muñoz Medina
Médica, MSc Epidemiología Clínica
Fundación Universitaria Sanitas

Grupo de Investigación Urológica Avanzada
Línea de investigación Urología Oncológica
Bogotá, 2021



Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional



Agradecimientos

Primero a Dios por bendecir mi camino y llenarme de sabiduría en cada paso que doy.

A mi mamá, que es el motor de mi vida y que ha hecho hasta lo imposible por darme
siempre lo que necesito.

A mi tutores por lo bueno y malo, por las lecciones aprendidas.

Contenido

Lista de figuras.....	6
Lista de tablas.....	7
Abreviaciones.....	8
1. Resumen.....	9
2. Abstract.....	11
3. Planteamiento del problema.....	13
3.1. Pregunta de investigación.....	14
4. Marco teórico.....	13
5. Justificación.....	20
6. Estado del arte.....	21
7. Objetivo general.....	24
7.1. Objetivos específicos.....	24
8. Hipótesis.....	25
9. Metodología.....	25
9.1. Tipo y diseño de estudio.....	25
9.2. Ubicación espacio-temporal.....	25
9.3. Población blanco.....	25
9.4. Población de estudio.....	25
9.5. Criterios de inclusión.....	26
9.6. Criterios de exclusión.....	26
9.7. Tamaño de la muestra.....	26
9.8. Selección de la muestra.....	27



9.9.	Matriz de variables	27
9.10.	Fuentes de información	29
9.11.	Estandarización de mediciones.....	29
9.12.	Sistematización de la información	29
9.13.	Control de calidad de la información	29
9.14.	Conducción del estudio	30
9.15.	Prueba piloto	31
9.16.	Análisis de la información.....	31
9.17.	Control de sesgos.....	31
10.	Consideraciones éticas.....	32
11.	Resultados.....	33
12.	Discusión	41
13.	Conclusiones.....	43
14.	Productos obtenidos	43
15.	Referencias	44

Lista de figuras

- Figura 1. Distribución de la edad.....	33
- Figura 2. Distribución del TNM.....	34
- Figura 3. Distribución del Gleason.....	34
- Figura 4. Invasión linfovascular.....	35
- Figura 5. Tipo de radioterapia	35
- Figura 6. PSA nadir.....	36
- Figura 7. Tiempo al PSA nadir.....	36
- Figura 8. Recaída bioquímica.....	36



Lista de tablas

- Tabla 1. Tabla de variables27
- Tabla 2. Cronograma de actividades30
- Tabla 3. Características de la cohorte de pacientes, análisis bivariado37
- Tabla 4. Análisis multivariado mediante regresión Cox40



Abreviaciones

PSA: Por sus siglas en inglés: *Prostate Specific Antigen*

RT: Radioterapia.

TNM: Tumor, nódulos linfáticos, metástasis

ERSPC: *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

PCLO: *Prostate, Lung, Colon and Ovary*

1. Resumen

Introducción y objetivos: El riesgo de recaída bioquímica posterior a radioterapia con intención curativa en pacientes con cáncer de próstata es del 30%. En la literatura se han descrito algunos factores predictores como el valor y el tiempo hasta alcanzar el PSA nadir, pero los diferentes resultados han sido controversiales. Por lo anterior, se realizó este estudio con el objetivo de evaluar la asociación entre el valor y el tiempo hasta alcanzar el PSA nadir y el riesgo de recaída bioquímica.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, en pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a radioterapia con intención curativa durante el 2003 al 2015. Se incluyeron pacientes con seguimiento mínimo de dos años y se excluyeron sujetos con radioterapia extrainstitucional, tratamiento incompleto, bloqueo hormonal diferente al estipulado según el riesgo o linfadenectomía clasificatoria previa. Se realizó análisis descriptivo y se usó la regresión de Cox para evaluar la asociación del tiempo al PSA nadir y tiempo hasta la recaída bioquímica. Se considerará un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 224 pacientes con edad promedio de 69 años, de los cuales el 43% eran estadio cT1c, 48% presentaron Gleason 3+3, el 68% no presentó invasión linfovascular en la biopsia. La media de PSA inicial fue 11,51 ng/ml. En cuanto al tipo de radioterapia, la más frecuente fue la de intensidad modulada (35%), seguida de radioterapia conformacional (27%) y braquiterapia (12,5%) con una dosis promedio de 6774 cGy. La media del PSA nadir fue 0,5 ng/ml, siendo alcanzado a los 20,81 meses en promedio. La duración promedio de bloqueo hormonal fue de 13 meses. El desenlace de recaída bioquímica se presentó en el 18,3% de los pacientes, con una media de recaída de 50,46 meses. El análisis bivariado encontró asociación estadísticamente significativa para las variables TNM, edad, PSA inicial, tipo de radioterapia, bloqueo hormonal y PSA nadir. Se realizó análisis multivariado por medio de regresión de cox, encontrando como variables pronóstico de recaída bioquímica, el valor del PSA nadir (HR: 3,0 IC: 1,74;5,45, $p < 0,001$) y el estadio tumoral (HR: 6,0 IC: 1,48;24,85, $p = 0,001$).



Conclusiones: En nuestra población, el PSA nadir y el estadio tumoral demostraron una asociación pronóstica frente al desarrollo de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata localizado tratado con radioterapia con intención curativa. No se encontró asociación entre el tiempo a alcanzar el PSA nadir y la presencia de recaída bioquímica.

Palabras clave

Cáncer de próstata; antígeno prostático específico; cinética, radioterapia; marcador bioquímico, recaída local de neoplasia.

Key words

Prostate cancer; prostate specific antigen; kinetics; radiotherapy; biochemical marker, local neoplasm recurrence.

2. Abstract

Introduction and objectives: The risk of biochemical relapses after radiotherapy with curative intention in patients with prostate cancer is 30%. Some predictive factors such as the value and time to reach PSA nadir have been described in the literature, but the different results have been controversial. Therefore, this study was carried out with the objective of evaluating the association between the value and time until reaching the PSA nadir and the risk of biochemical relapse.

Materials and methods: Retrospective cohort study in patients with localized prostate cancer who underwent radiotherapy with curative intention during 2003 to 2015. Patients with a minimum follow-up of two years were included and subjects with extra-institutional radiotherapy, incomplete treatment, hormonal blockade were excluded. Different from that stipulated according to risk or previous classificatory lymphadenectomy. Descriptive analysis was performed, and Cox regression was used to evaluate the association of time to PSA nadir and time to biochemical relapse. A level of statistical significance of $p < 0.05$ will be considered.

Results: 224 patients with a mean age of 69 years were included, of which 43% were stage cT1c, 48% had Gleason 3 + 3, and 68% did not present lymphovascular invasion in the biopsy. The mean initial PSA was 11.51 ng / ml. Regarding the type of radiotherapy, the most frequent was intensity modulated (35%), followed by conformational radiotherapy (27%) and brachytherapy (12.5%) with an average dose of 6774 cGy. The mean PSA nadir was 0.5 ng / ml, being reached at 20.81 months on average. The average duration of hormonal blockade was 13 months. The outcome of biochemical relapses occurred in 18.3% of the patients, with a mean relapse of 50.46 months. The bivariate analysis found a statistically significant association for the variables TNM, age, initial PSA, type of radiotherapy, hormonal blockade and PSA nadir. Multivariate analysis was performed by means of cox regression, finding as prognostic variables of biochemical relapses, the value of PSA nadir (HR: 3.0, CI: 1.74, 5.45, $p < 0.001$) and tumor stage (HR : 6.0 CI: 1.48, 24.85, $p = 0.001$).

Conclusions: In our population, PSA nadir and tumor stage demonstrated a prognostic association with the development of biochemical relapse in patients with localized prostate



cancer treated with radiation therapy with curative intent. No association was found between the time to reach the PSA nadir and the presence of biochemical relapses.

Key words

Prostate cancer; prostate specific antigen; kinetics; radiotherapy; biochemical marker, local neoplasm recurrence.

Palabras clave

Cáncer de próstata; antígeno prostático específico; cinética, radioterapia; marcador bioquímico, recaída local de neoplasia.

3. Planteamiento del problema

El cáncer de próstata es una enfermedad frecuente en hombres mayores de 50 años, con una incidencia calculada de 181,000 nuevos casos y 26,000 muertes en Estados Unidos para el año 2016. El riesgo en la vida de presentar esta patología se calcula en un 13%, pero el riesgo de mortalidad por esta causa es solo del 2,5% (1). La incidencia del cáncer de próstata se ha ido incrementando por el uso del PSA como método diagnóstico de tamizaje de esta enfermedad, sin embargo, dados los tratamientos tempranos y las nuevas líneas de investigación con diferentes manejos, las tasas de mortalidad en Colombia disminuyeron de 40 muertes por 100,000 hombres en 1992 a 20 muertes por 100,000 en el año 2013 (2).

Según la literatura y las recomendaciones de las guías de sociedades internacionales, en el cáncer de próstata órgano confinado, se pueden ofrecer dos manejos como tratamiento inicial con intención curativa, dependiendo de diversos factores tales como, la clasificación TNM, el PSA de base, la edad, las comorbilidades, los síntomas urinarios obstructivos bajos, la calidad y expectativa de vida entre otros (3, 4); se elige entre la prostatectomía radical o la radioterapia, esta última tiene diferentes variaciones en cuanto a la técnica, además que requiere el uso de bloqueo hormonal concomitante y la duración de este, depende del riesgo calculado según los criterios de D'Amico (5).

En el seguimiento de la enfermedad posterior al manejo inicial, el PSA cumple un papel fundamental en identificar la recurrencia de la enfermedad, en el caso del tratamiento con radioterapia, el PSA nadir, es el valor más bajo después de finalizar la radioterapia, y se considera que una medida mayor a 2 ng/ml o más por encima del nadir define la recaída bioquímica, la cual se puede presentar en aproximadamente el 30% en los siguientes 10 años del manejo (6). Otros estudios han mostrado una recurrencia más alta, aunque es ampliamente variable de acuerdo al grupo de pronóstico inicial, a los 5 años la supervivencia libre de metástasis se ha reportado en un 47% con una mortalidad específica del 18%, mientras que aproximadamente el 20-40% podría tener una recurrencia local aislada. En cuanto al manejo de la recurrencia local después de radioterapia, se puede ofrecer radioterapia de salvamento a pacientes seleccionados con tumor órgano localizado, sin comorbilidades, sin síntomas de severos de urgencia o incontinencia y con tiempo de doblaje de PSA mayor a 12 meses en quienes la recaída ocurrió después de 2 años del

tratamiento con radioterapia, la tasa de supervivencia después del tratamiento quirúrgico de salvamento es del 47-83% a los 5 años y del 28-53% a los 10 años. También se han descrito, aunque menos utilizados, otros manejos para la recurrencia local como el ultrasonido focalizado de alta intensidad, re-irradiación de la próstata, braquiterapia de salvamento o radioterapia estereotáctica (7, 8).

Actualmente, el cáncer de próstata representa una de las neoplasias malignas más frecuentes a nivel mundial, el diagnóstico temprano de la enfermedad ha logrado mayor número de tratamientos con intención curativa y de radioterapia. En el seguimiento que se realiza a estos pacientes, el PSA nadir se considera punto primordial para identificar la recaída bioquímica, sin embargo, el solo hecho de tener en cuenta un único valor, hace que algunas recidivas de la enfermedad puedan pasar desapercibidas(9). Es por esta razón, que en los últimos años se han aumentado los esfuerzos para encontrar nuevas medidas en los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia con intención curativa, que sirvan como predictores del pronóstico de esta enfermedad y por consiguiente, la medida del tiempo al PSA nadir juega un papel promisorio en este objetivo, sin embargo, es escasa la literatura acerca de la relación del PSA nadir con los resultados oncológicos posteriores al primer manejo instaurado (9). En algunos estudios, se ha planteado que el tiempo transcurrido hasta evidenciar el PSA nadir en radioterapia puede relacionarse con el riesgo de recaída bioquímica, sin embargo, permanece incierto si esta medida juega un papel importante como predictor de recurrencia de la enfermedad (10).

Por lo anterior, resulta entonces importante describir el comportamiento del PSA en medida del tiempo hasta alcanzar el nadir, con el fin de establecer la relación de los diferentes valores de medida del tiempo con el desenlace de la recaída bioquímica de cáncer de próstata, logrando de esta manera, encontrar una medida adicional para realizar un seguimiento más estricto y ayudar al tratamiento en este grupo específico de pacientes.

3.1. Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre el valor del PSA nadir y el tiempo hasta su identificación, con la recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia con intención curativa en la Clínica Universitaria Colombia entre los años 2003 y 2015?

4. Marco teórico

El Antígeno específico de la próstata proviene de la familia del gen de las calicreínas, hK2 y hK3; esta última es el antígeno prostático y la calicreína hK2, es la que se encarga de realizar la escisión de aminoácidos del precursor del PSA (proPSA) para la activación del PSA; esta última tiene mayor expresión en cáncer pobremente diferenciados. Las serinoproteasas se han estudiado como predictores de la agresividad de la neoplasia, estas se liberan en su forma de precursor (zimógeno) por el epitelio prostático, el cual se encuentra en el líquido seminal y suero y están unidos a inhibidores de las proteasas formando complejos (alfa1-antiquimotripsina). La mayoría del PSA va unido a estas proteínas, pero también existe una fracción libre, Dentro de la forma libre podemos encontrar dos isoformas, la forma precursora el proPSA y el PSA benigno, los cuales se relacionan con Cáncer de próstata e hiperplasia respectivamente, Con respecto a la isoforma precursora (proPSA), esta presenta dos isoformas de estas la -2 es la más estudiada y se ha encontrado que los pacientes con cáncer presentan una mayor proporción libre de proPSA y se relacionan con una mayor agresividad. El PSA se puede elevar cuando hay alteraciones en la arquitectura de la glándula, ya sea por lesión o enfermedad, se puede correlacionar con la extensión y el grado del cáncer, pero debemos tener en cuenta estas situaciones: el cáncer produce menos PSA que la hiperplasia, los tumores mal diferenciados producen menos PSA que los bien diferenciados, sin embargo, en la patología maligna se libera más PSA del tejido prostático a la circulación que la hiperplasia prostática benigna (14).

Por otra parte, se debe aclarar que el PSA solo no se puede usar para predecir la extensión de la enfermedad, sin embargo, los niveles se pueden usar para estimar resultados a mediano y largo plazo después del tratamiento dependiendo del estadio y volumen del tumor, el grado y la ausencia de enfermedad. El porcentaje de pacientes que presentan enfermedad confinada al momento de la cirugía con un PSA menor de 4 ng/ml es de un 80%, si tiene un valor de PSA entre 4 y 10 ng/ml 66% y los niveles mayores de 10 ng/ml menos del 50% (15). Además, el PSA es usado antes del tratamiento para predecir la probabilidad de evaluar la extensión tumoral en la evaluación patológica en la prostatectomía radical, la ausencia de cáncer después del tratamiento quirúrgico o de radioterapia y por último evaluar la presencia de neoplasia de pequeño volumen y bajo grado que determinarían vigilancia activa u otro tratamiento (15).

Con respecto a la vigilancia activa, si se comparan las conductas de Estados Unidos y Europa en los pacientes con cáncer de bajo riesgo, en los países europeos basados en el estudio “European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)” el 19 a 30 % y el 10% con respecto al Prostate, Lung, Colon and Ovary (PCLO) optaron por la vigilancia activa, Mientras que en el Reino Unido, entre el periodo del 2000 al 2006 hubo un aumento entre el 0-39% del manejo con vigilancia activa, sin embargo se debe estratificar adecuadamente el riesgo para evitar tratamientos no favorables para los pacientes (16). Como se mencionaba antes el PSA tiene se presenta en el suero unido a proteínas o en su forma libre y se ha demostrado que los pacientes con cáncer de próstata tienen menos isoforma libre del PSA, llamado porcentaje de PSA libre que se usa para determinar la necesidad de biopsia en pacientes con PSA <10 ng/ml, además cuando el porcentaje del PSA es menor del 15% se evidencia cuando cursan con neoplasias. Por otra parte, la velocidad y el tiempo de duplicación del PSA se usan para evaluar la cinética del PSA en paciente con cáncer localizado o avanzado, la velocidad del PSA es el cambio que presenta en el tiempo, es decir se expresa en ng/ml/año, es más usado antes del tratamiento ya que proporciona determinación más precisa del potencial biológico, mientras que el tiempo de duplicación del PSA es el tiempo en el que se dobla el valor en meses y es más usado durante el seguimiento (12).

Es por esta razón que para clasificar el riesgo en pacientes con cáncer de próstata localizado y seleccionar el tratamiento adecuado se usa el esquema de D’Amico, los cuales los clasifica en bajo, moderado y alto riesgo de recaída bioquímica después del tratamiento teniendo en cuenta el estadio clínico T, el Gleason de la biopsia y el valor del PSA inicial, además también se puede usar como predictor libre de enfermedad posterior a cirugía o radioterapia con 83% para bajo riesgo, 46% para moderado riesgo y 29% para alto riesgo (17).

Cuando se diagnostica un cáncer de próstata clínicamente localizado las opciones del tratamiento existen dos posibilidades: prostatectomía radical y radioterapia en donde en común acuerdo con el paciente se debe escoger alguno de los dos. Sin embargo lo estudios demuestran que los pacientes tratados con radioterapia presenta mayor probabilidad de mortalidad independientemente si se realiza radioterapia externa o braquiterapia (18).

Por lo tanto, la radioterapia ha sido estudiada como tratamiento para el cáncer de próstata

localizado de manera curativa, existen dos estudios que compararon deprivación androgénica vs deprivación androgénica acompañado de radioterapia en paciente con cáncer de próstata localmente avanzado y se demostró que la radioterapia mejoraba la supervivencia entre 8 y 10%. La radiación en forma de rayos X daña el DNA de las células, pero en los tejidos normales, este se repara en comparación con las neoplasias, el objetivo es administrar la cantidad suficiente de radiación para eliminar las células cancerígenas y a la vez disminuir el daño en estructuras vecinas normales (19).

Antes de 1990 la radioterapia se realizaba en dos dimensiones y no había la precisión necesaria para no lesionar órganos vecinos, motivo por el cual, se presentaban síntomas gastrointestinales como diarrea, proctitis y genitourinarios como disuria, hematuria, estrechez uretral con dosis de 64 a 79 Gy. Posteriormente, en los 90's el tratamiento para cáncer de próstata en tercera dimensión se volvió usual, utilizando la tomografía computarizada para permitir la visualización del objetivo que se quiere irradiar, así como las dosis. El estudio QUANTEC (siglas en inglés *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) analizaron la dosis, volumen y toxicidad de la radiación adecuada y minimizar toxicidad a otros tejidos (20).

La dosis de radiación ideal estaría entre 74 y 80 Gy, para aquellos pacientes con cáncer de bajo riesgo lo ideal sería realizar una dosis de 74-78 Gy, para aquellos con riesgo intermedio y alto se debe usar 76-78 Gy, Se ha descrito una alta tasa de supervivencia a cinco años libre de recaída bioquímica si se usa radioterapia con modulación de la intensidad o radioterapia guiada por imagen, así como también la disminución de los efectos adversos para el recto en un 2-3% y para el sistema genitourinario de 2 a 5%. En diversos estudios, se evidencia que mayor intensidad de los Gy se relaciona con la disminución de la mortalidad por cáncer, La radioterapia convencional o hipofraccionada de alta intensidad modulada en cáncer de próstata con dosis de 60 Gy en 20 fracciones por cuatro semanas o el régimen de RTOG con dosis de 70 Gy en 28 fracciones durante seis semanas son la primera línea de tratamiento con intención curativa (5, 21).

El desarrollo de la tecnología que incluye radioterapia de intensidad modulada y orientado bajo imagen ha intentado disminuir la toxicidad, debido a que no solo emite la radiación de muchos ángulos, sino que logra el hecho de que cada haz dinámicamente cambie en la

forma y la intensidad para lograr una dosis adecuada al órgano diana, por lo tanto, se ha propuesto como un estándar moderno para el cáncer próstata ya que disminuye la toxicidad a órganos vecinos (22).

También se ha producido adelantos en la formación de imágenes para ayudar a aumentar la precisión de la radioterapia, como es el caso de “radioterapia guiada por imágenes” ya que al momento de la radiación de la próstata esta no siempre se encuentra en la misma posición, pues puede variar de acuerdo a como se encuentren y cuanto se encuentren llenos el recto, la vejiga y los intestino, así esta permite una visión directa de la próstata y su posición mejorando la precisión del tratamiento (18).

La radioterapia hipofraccionada hace referencia a aumentar la dosis diaria para disminuir las intervenciones y de esta manera completar la irradiación necesaria en un menor tiempo, esto logra que se disminuya el tiempo del curso del tratamiento, menos interferencias con las actividades diarias del paciente y posiblemente una disminución en el costo. Generalmente la dosis total es de 76.5 Gy que se administra en fracciones de 1.8 a 2 Gy pero con la radioterapia hipofraccionada las dosis serían de 2.5-3.4 Gy y hay una modalidad catalogada como extrema que maneja dosis mayores de 3.4 Gy (21, 23).

La radioterapia corporal estereotáctica es una nueva técnica en la cual se usa la ultrahipofraccion que también utiliza grandes dosis por fracción, es decir se utilizan de 7 a 10 Gy por fracción y se completaría el tratamiento en 4 a 5 fracciones o sea en 2 semanas, pero aún continúan con ensayos en fase I o II. En un estudio la tasa libre de recaída bioquímica a 5 años fue de 84% para mediano riesgo y de 95% para riesgo bajo(5, 18).

Por otro lado, la braquiterapia consiste en insertar fuentes radioactivas directamente en la próstata, existe una con bajas dosis de implantación de semillas de Iodine-125 o Pallidium 103 o altas dosis donde se inserta isotopos radioactivos de alta energía como Iridium-192, lo que disminuye la radiación a otros órganos. Es usado para cáncer de próstata de bajo riesgo con adecuada respuesta a largo plazo con supervivencia libre de recidiva bioquímica entres 87-97%. Las indicaciones para realizar bajas o altas dosis de braquiterapia están dadas por en TNM, puntaje del Gleason, nivel de PSA, volumen de la próstata, el puntaje internacional de síntomas de la prostáticos y la flujometria(24, 25). En cuanto a la terapia antiandrogenica, esta se debe ajustar según el riesgo de recaída bioquímica, en el caso del

alto riesgo, se recomienda usar por un tiempo de 24 a 36 meses como complemento a terapia de haz externo sola o en combinación con la braquiterapia (5, 26).

Entre el 27 y 53% de los pacientes que son sometidos a tratamiento con intención curativa ya sea por prostatectomía radical o radioterapia presenta recurrencia del PSA, para la radioterapia independientemente si hay terapia hormonal está definida por la RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference de PSA como un aumento de más de 2 ng/ml por encima del PSA nadir sin importar cuál sea su valor sérico. Cuando ya tenemos una recaída bioquímica debemos ahora identificar si es local o distante y evaluar el riesgo de metástasis y mortalidad que está dado por los factores clínicos y patológicos iniciales, es decir, el TNM, Gleason, PSA inicial y la cinética del PSA. Los Pacientes que presentan tiempo de doblaje del PSA menor a tres meses, progresión bioquímica menor de tres años, puntaje de Gleason 8-10 o estadio clínico T3b o T4 tienen más riesgo de desarrollar metástasis y mortalidad cáncer específica comparado con aquellos con tiempo de doblaje mayor de 15 meses, puntaje de Gleason menor de 7, estadio clínico menor de cT3a y tiempo de recaída > 3 años indican un riesgo bajo de metástasis y mortalidad por cáncer específica (27).

Para los pacientes que presentan cáncer de próstata clasificados como riesgo intermedio y alto la mejor opción de tratamiento en realizar radioterapia en combinación con terapia de privación androgénica con estudios que demuestran disminución en la mortalidad, metástasis y recaída bioquímica, como se había mencionado anteriormente, se considera que el PSA es un biomarcador disponible para el monitoreo de los pacientes con cáncer de próstata y su cinética después del tratamiento, por lo tanto puede revelar efectos biológicos de la radiación sobre el cáncer de próstata. El incremento el PSA después de la radioterapia con intención curativa puede indicar recurrencia o enfermedad persistente, algunos reportes han descrito que el valor del nadir del PSA post radioterapia puede predecir a largo tiempo resultados clínicos, incluyendo supervivencia libre de recaída bioquímica y supervivencia global(28). Este valor del PSA nadir (PSAn) que se alcanza en algunas semanas o meses y en varios estudios se ha demostrado su asociación con el pronóstico de la enfermedad, Para los pacientes con riesgo alto frente a los de riesgo intermedio presentan menor sobrevida a los 5 y 10 años, y el corte del PSA inicial que aumenta el riesgo de recaída bioquímica así como lograr unos niveles más bajos posterior al tratamiento fue de 14,55 ng/ml. Los pacientes que presentan medias del PSAn más elevadas presentaron recaída

bioquímica, con un valor de 0,33 ng/ml frente a 0,07 ng/ml siendo el primer valor aquellos pacientes que presentaron recaída bioquímica, haciéndonos pensar que aquellos pacientes con valores de PSA_n > 0,06 presentan mayor riesgo de recaída bioquímica.

Otros parámetros que nos pueden ayudar a determinar la supervivencia libre de enfermedad posterior al tratamiento son el puntaje de Gleason, el estadio clínico, el PSA inicial, el PSA nadir y dosis de radiación que nos indican mejor pronóstico, por otro lado la edad, la duración de terapia de privación androgénica y el tiempo hasta el nadir no presentaron significancia clínica. Los pacientes con enfermedad en estadio T1-T2 tienen mejor pronóstico que los estadios T3-T4, los pacientes que tenían un PSA_n por debajo de 0,06 ng/ml tienen mejor pronóstico que un PSA_n por encima de 0,06 ng/ml, Para la puntuación del Gleason se encontró que para grados <8 frente a los que se encuentran en 8-10 tienen mejor pronóstico de sobrevida. De acuerdo al PSA_n, el puntaje de Gleason y el estadio se agrupan los pacientes en 2 categorías con respecto sobrevida libre de enfermedad así: un grupo favorable con una combinación de PSA_n <0,06 ng/ml, estadio T1-T2 y un puntaje de Gleason <8 y un grupo desfavorable con PSA_n ≥ 0,06 ng/ml, enfermedad en estadio T3-T4 y un puntaje de Gleason 8 a 10 con resultado de sobrevida libre de enfermedad a cinco años fueron del 100% para el grupo favorable y del 31% para el grupo desfavorable(29).

5. Justificación

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en hombres en Estados Unidos, en el 2012 produjo 2,499 muertes por 100,000 habitantes con un estimado de 26,000 muertes en el 2016 y la predicción de mortalidad para el año 2017 es de 2,730 muertes por 100,000 hombres, con un intervalo de confianza del 95%. Se han identificado 180,000 nuevos casos diagnosticados cada año y cerca del 95% de los casos se presentan con cáncer de próstata localizado (2, 11).

Debido al incremento en el diagnóstico de esta enfermedad y por lo tanto, el uso de la radioterapia como tratamiento inicial con intención curativa, se utiliza la clínica del paciente y las ayudas diagnósticas en el seguimiento de la enfermedad posterior al tratamiento; la cinética del PSA y del PSA nadir post radioterapia se consideran medidas fundamentales, para identificar la recaída bioquímica y el requerimiento de tratamientos adicionales, incluso algunos estudios han relacionado este valor con la mortalidad global (12). El tiempo que se

tarda en alcanzar el PSA nadir puede ser variable y puede generar un impacto en el pronóstico de la enfermedad, sin embargo, se desconoce la medida de los diferentes puntos después de la radioterapia, es decir corto tiempo hasta alcanzar el nadir o al contrario un tiempo más prolongado en relación con el riesgo de recurrencia de la enfermedad y de metástasis a distancia (13).

Es por esta razón que resulta necesario encontrar diversas medidas que permitan evaluar las condiciones no favorables del cáncer de próstata localizado, tales como el tiempo al PSA nadir y los desenlaces presentados en el seguimiento, debido a que si se logra demostrar una asociación entre estos valores y la presentación de la enfermedad, se podría mejorar las herramientas predictivas, y realizar su validación, en estudios posteriores, e implementarlas en este grupo de pacientes para ofrecer un mejor manejo integral.

6. Estado del arte

En 1996, Lee publicó un estudio sobre 364 hombres con cáncer de próstata localizado manejados con radioterapia externa entre 1986 y 1993, con un seguimiento promedio de 44 meses evaluaron la recaída bioquímica de estos pacientes y la relación con el PSA nadir, cabe resaltar que el valor definido para falla bioquímica fue de 1,5 ng/ml en 2 tomas diferentes, dividieron en 3 grupos el PSA nadir en <1 ng/ml, >1 ng/ml y >2 ng/ml, encontraron que un valor menor a 1 ng/ml tenían una mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad dentro de los primeros 5 años de seguimiento(30). Por otra parte, Zietman en 1996, en un estudio retrospectivo con 314 pacientes T1-2NxM0 encontraron que un valor de nadir <0,5ng/ml era un valor predictor independiente del éxito de la radioterapia externa con una supervivencia a 5 años libe de progresión bioquímica de un 90%(13).

Ray en el 2006, publicó un estudio multicéntrico en 9 instituciones, que incluyó a 4,839 pacientes con cáncer de próstata localizado con estadio T1b, T1c o T2N0NxM0 tratados con radioterapia externa sin terapia de supresión androgénica ni neoadyuvante ni adyuvante, con un seguimiento promedio de 6,3 años, aunque a los 8 años solo estaban disponibles 616 pacientes, separaron en 3 grupos con punto de corte de 0,5, 1,0, 2,0 y más de 2,0 ng/ml encontraron que tenían una supervivencia libre de enfermedad a los 8 años de 75%, 52%, 41% y 18 % respectivamente. En cuanto al tiempo al PSA nadir los puntos de corte fueron <6, 6, 12 y 24 meses y la tasa libre de recaída fue de 27%, 32%, 42% y 74% respectivamente.

En el análisis de coeficientes de regresión encontraron que los pacientes con estadio T2b o T2c tenían un nivel de PSA nadir más alto comparado con los estadio T1b, T1c o T2a, así mismo, la escala de gleason mayor a 7 se esperaba un nivel de PSA nadir mayor a 0,81 o 1,24 ng/ml más alto que los de gleason 6, así mismo el valor del PSA pretratamiento > 20 ng/ml tenían un aumento del nadir de 4,91 ng/ml y la cantidad de Gy usadas > 70 Gy estaban relacionadas con un PSA nadir esperado menor a 0,26 ng/ml (31).

Chung en el 2008, publicó una cohorte con 162 pacientes con cáncer de próstata tratados con terapia de supresión androgénica posteriormente llevados a cirugía o radioterapia, evaluaron la asociación entre el tiempo al PSA nadir después de 8 meses de suspendido el medicamento y la mortalidad cáncer específica, encontraron un resultado significativo con el valor de PSA mayor a 0,9 ng/ml y el nadir prolongado con una mediana de 4 meses tenían mayor mortalidad cáncer específica con un hazard ratio de 2,53 y un intervalo de confianza de 1,24-5,14 (10).

Ko, en el 2012 realizó un estudio retrospectivo sobre la tasa del PSA nadir posterior a braquiterapia como predictor a largo plazo de los resultados clínicos con 921 pacientes y encontraron que el 90% de estos alcanzaron un PSA nadir menor a 0,5 ng/ml durante el seguimiento y este valor está asociado con resultados a largo plazo libres de recaída bioquímica a 5 años con un porcentaje de $95,2 \pm 0,8\%$ versus $71,5 \pm 6,7\%$ con una $p < 0,0005$ para lo que presentaron un PSA nadir > 0,5 ng/ml y también los pacientes con un PSA nadir > 0,2 ng/ml en menos de 5 años también tienen unos resultados libres de recaída bioquímica con un 97,4% a los 5 años y un 92% a los 10 años(24).

El descenso del PSA resulta más controversial en cuanto a la predicción de los resultados del tratamiento, es por esto que Anwar en el 2014 publicó un artículo retrospectivo sobre radioterapia estereotáctica hipo fraccionada y radioterapia externa convencional en el cual se mostró una posible relación entre un PSA nadir bajo y una alta tasa de disminución de PSA en los siguientes 3 años después del tratamiento podrían relacionarse con supervivencia libre de recaída bioquímica con un tiempo al PSA nadir para los 3 años de 32,2 meses para radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) y de 28,6 para radioterapia convencional (ERBT) con una medida de descenso del PSA para el primer año de -0,09 en ambos tratamientos, en el segundo año, -0,06 para SBRT y -0,04 para ERBT y en el tercer

año de -0,05 para SBRT y de -0,02 para radioterapia convencional con un resultado estadísticamente significativo(23).

Kishan en el 2015, describió un artículo sobre el comportamiento del PSA en respuesta a la radioterapia estereotáctica, alta dosis de braquiterapia y terapia convencional de intensidad fraccionada en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o moderado, se encontró que el tiempo al PSA nadir fue de 638 días para IMRT, 1057 días para SBRT y 1009 días para braquiterapia de alta dosis (HDR), encontraron que los pacientes manejados con braquiterapia HDR versus SBRT tenían un tiempo más largo al PSA nadir aunque el resultado no fue estadísticamente significativo. También los pacientes manejados con braquiterapia SBRT o HDR lograron alcanzar PSA nadir de 0,5 ng/ml en comparación con los pacientes tratados con IMRT, mientras que la braquiterapia con SBRT y HDR provocó disminución de valores de PSA significativamente mayores(28).

En un análisis retrospectivo de Bartkowiak del 2017 sobre el antígeno de próstata específico como predictor de recaída bioquímica y de supervivencia en el grupo de pacientes con cáncer de próstata a quienes se les realizó radioterapia de salvamento posterior a la prostatectomía radical. Con 464 pacientes a quienes se les realizó prostatectomía radical entre 1989 y el 2011, todos con ganglios negativos quienes posteriormente presentaron recaída bioquímica y fueron manejados con radioterapia de salvamento con 66,6 Gy con un seguimiento de 5,9 años, en el análisis multivariado se encontró que el PSA nadir > 0,1 ng/ml era un factor estadísticamente significativo predictor de progresión de la enfermedad con un HR 8,34 (5,70-12,2) (32).

Freiberger en el 2017, publicó un artículo sobre el pronóstico a largo plazo en relación con los niveles de PSA en 295 pacientes con cáncer de próstata Ct1-3N0M0 manejados con radioterapia externa, con una combinación de radioterapia externa y alta dosis de braquiterapia y un último grupo con radioterapia externa y bajas dosis de braquiterapia. Los resultados que encontraron fueron que en la radioterapia externa combinada con baja dosis de braquiterapia tenían un promedio de nadir de 0,05 ng/ml, mientras que los pacientes con radioterapia externa combinada con alta dosis de braquiterapia el nadir fue de 0,1 ng/ml, mientras que en el caso de radioterapia externa exclusiva fue de 0,52 g/ml. El tiempo promedio para alcanzar el nadir fue de 32 meses para LDR-BT, 31 meses para HDR-BT y de 19 meses para EBRT. Después de diez años de seguimiento, encontraron que los

pacientes con nadir $< 0,17$ ng/ml tenían mayor supervivencia libre de recaída bioquímica, que los pacientes con un nadir más alto, por lo tanto, se consideró que este valor, era un predictor estadísticamente significativo de supervivencia específica de 98% y global de 78% (6).

En otro estudio de Geara en el 2017, para evaluar las características del tumor y paraclínicas para predecir la supervivencia libre de recaída bioquímica, se tomaron con 375 pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio y alto manejados con radioterapia más terapia hormonal la cual en promedio duro 10 meses, realizaron un seguimiento con el PSA cada 4 meses durante los primeros 2 años y posteriormente cada 6 meses, con un seguimiento promedio de 5,8 años, al realizar el análisis estadístico y el análisis multivariado se encontró que el PSA nadir de 0,06 fue un predictor independiente de supervivencia libre de recaída, mientras que el tiempo al nadir fue de 6 meses, con un promedio de 0,93 – 108 meses, no encontraron correlación entre el tiempo al nadir y el riesgo de recaída bioquímica.

Royce, en el 2017, efectuó un ensayo clínico aleatorizado en 206 pacientes con cáncer de próstata con riesgo desfavorable para evaluar 4 factores: recaída bioquímica, PSA nadir $> 0,5$ ng/ml, tiempo de doblaje de PSA < 9 meses y un intervalo < 30 meses de la recaída bioquímica estaban relacionados con la mortalidad global, con una mediana de seguimiento de 16,49 años, el 70% murieron, el PSA nadir $> 0,5$ ng/ml tenía un HR DE 1,72 95% CI, 1,17-2,52; $P = ,01$ y el intervalo a la recaída bioquímica menor a 30 meses con un HR, 1,76; 95% CI, 1,06-2,92; $p=,03$ (29).

7. Objetivo general

Evaluar la asociación entre el valor y el tiempo hasta alcanzar el PSA nadir y el riesgo de recaída bioquímica después de radioterapia con intención curativa en pacientes con cáncer de próstata órgano confinado tratados en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2003 y el 2015.

7.1. Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con cáncer de próstata manejados con radioterapia con intención curativa.

2. Identificar las diferencias clínicas y paraclínicas existentes entre los pacientes con y sin recaída bioquímica.
3. Establecer la asociación entre el valor del PSA nadir y el riesgo de recaída bioquímica post radioterapia.

8. Hipótesis

- **Hipótesis nula (H0):** No hay asociación entre el valor y el tiempo al PSA nadir con recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia con intención curativa.
- **Hipótesis alterna (H1):** Existe asociación entre el valor y el tiempo al PSA nadir con recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia con intención curativa.

9. Metodología

9.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, analítico de cohorte histórica.

9.2. Ubicación espacio-temporal

El estudio se desarrolló en la Clínica Universitaria Colombia y la recolección de datos se realizó durante los meses de enero a marzo de 2018.

9.3. Población blanco

Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado sometidos a radioterapia con intención curativa.

9.4. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado sometidos a radioterapia con intención curativa, que se encuentran afiliados al sistema de salud a través de la



Organización Sanitas Internacional y que son valorados en el área de Urología de la Clínica Universitaria Colombia en el período comprendido en el año 2003 hasta el 2015.

9.5. Criterios de inclusión

Hombres mayores de 40 años con cancer de próstata localizado.

9.6. Criterios de exclusión

- Seguimiento menor a 2 años
- Tratamiento incompleto de radioterapia
- Bloqueo hormonal diferente al estipulado según el riesgo
- Radioterapia extrahospitalaria
- Linfadenectomía clasificatoria positiva

9.7. Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó el programa estadístico programa Statistics/Data Analysis v13,0 (Stata 13,0), teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Nivel de confianza: 0,05
- Hazard ratio: 1,5*
- Poder: 0,80
- Proporción de sujetos en el grupo control: 0,5

Tamaño de muestra: 198 (99 en cada grupo)

Ajuste por el 10% de pérdidas

Tamaño de muestra final: 218 (109 en cada grupo)

*En la literatura se reportan HR de 2,667 (1,79–3,973) relacionando el riesgo de recaída bioquímica y los niveles de PSA nadir, pero se decide tomar un HR menor para aumentar el tamaño de muestra y detectar diferencias con menor fuerza de asociación.

9.8. Selección de la muestra

El muestreo fue probabilístico usando el muestro aleatorio simple con reemplazo para la selección de los sujetos, verificando que cumplan criterios de selección.

9.9. Matriz de variables

A continuación, en la Tabla 1, se resumen las características de cada una de las variables,

Tabla 1. Clasificación de las variables

Nombre de la variable	Definición operativa	Orientación descriptiva	Nivel u escala de Medición	Unidad de medida
Edad	Años de edad del paciente al momento de la radioterapia	Independiente	Cuantitativa-Razón	Años
Estadio Tumoral	Característica clínica de la localización de la neoplasia en la próstata	Independiente	Cualitativa-Nominal	1. T1c 2. T2a 3. T2b 4. T2c 5. T3a 6. T3b 7. T4
Gleason de biopsia de próstata	Clasificación histopatológica de la biopsia de próstata	Independiente	Cualitativa-Nominal	1. Grado grupo 1 2. Grado grupo 2 3. Grado grupo 3 4. Grado grupo 4

Nombre de la variable	Definición operativa	Orientación descriptiva	Nivel u escala de Medición	Unidad de medida
Invasión linfovascular	Característica histopatológica de la biopsia	Independiente	Cualitativa-Nominal	0. No 1. Si
PSA preoperatorio	Valor del antígeno prostático específico obtenido antes de la radioterapia	Independiente	Cuantitativa-Razón	ng/ml
Tipo de radioterapia	Diferentes esquemas de tratamiento de radioterapia externa según las dosis	Independiente	cuantitativa	Gy
Hormonoterapia	Manejo hormonal como tratamiento médico para el cáncer de próstata	Independiente	cualitativa	Neoadyuvante Concomitante Adyuvante corta Adyuvante larga
PSA nadir	Valor más bajo de PSA una vez se culmina la radioterapia, después de semanas o meses,	Independiente	Cuantitativa-Razón	ng/ml
Tiempo al PSA nadir	Intervalo de tiempo desde la finalización de la radioterapia hasta el valor de PSA más bajo en el seguimiento,	Independiente	Cuantitativa-Razón	Meses

Nombre de la variable	Definición operativa	Orientación descriptiva	Nivel u escala de Medición	Unidad de medida
Recaída bioquímica	Dos valores de PSA por encima de 2 ng/ml sobre el nadir, Se tomará el primer valor	Independiente	Cualitativa- Nominal	0. No 1. Si
Tiempo a la recaída bioquímica	Calculado desde el tiempo al finalizar la radioterapia hasta la recurrencia	Dependiente	Cuantitativa- Razón	Meses

9.10. Fuentes de información

La información fue extraída de la base de datos de los pacientes con cáncer de próstata localizado, llevados a radioterapia con intención curativa, proporcionada por el servicio de urología de la Clínica Universitaria Colombia y el Centro de Radioterapia de la Unidad médica Nueva Clínica del Country, el cual tiene convenio con nuestra institución, Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de la historia clínica electrónica Sophia y los paraclínicos serán evaluados en el sistema institucional Ares,

9.11. Estandarización de mediciones

Escala de Gleason, estadio tumoral por el TNM, Clasificación del riesgo de progresión por D'Amico, Unidades de irradiación, miligramos en terapia de provación androgénica.

9.12. Sistematización de la información

El instrumento de recolección fue diseñado en Microsoft Excel® en donde se consignaron las variables del estudio y los valores de las mismas correspondientes a cada paciente.

9.13. Control de calidad de la información

Los datos fueron recolectados por dos investigadores residentes de Urología, quienes por su formación tienen el conocimiento necesario para realizar dicha actividad. La recolección de datos se realizó semanal y posteriormente, se efectuó una revisión del 5% de los

registros, comparando con los datos de las fuentes de información, con el fin de verificar datos atípicos y realizar las correcciones pertinentes.

En cuanto a la estandarización de las mediciones, se cuentan con protocolos de seguimiento enfocados en el manejo de los pacientes con Cáncer de próstata localizado, llevados a radioterapia con intención curativa, por lo tanto, las variables del estudio son necesarias en la evaluación y seguimiento de estos pacientes dentro de la atención rutinaria.

9.14. *Conducción del estudio*

Tabla 2. Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	Mes							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Tema de investigación	Investigador principal	X							
Revisión de literatura	Co investigadores		X						
Protocolo de investigación	Co investigadores Asesoría Metodológica		X	X					
Aprobación por Comisión y Comité de Ética	Fundación Universitaria Sanitas				X				
Recolección de datos	Co investigadores				X	X			
Revisión de historias clínicas	Co investigadores					X	X		
Tabulación	Co investigadores Asesoría epidemiológica							X	X
Procesamiento	Investigador principal Asesoría metodológica								X

Actividad	Responsable	Mes							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Análisis de resultados	Investigador principal Co investigadores Asesoría metodológica								X
Informe final	Investigador principal Co investigadores								X
Divulgación de resultados	Investigador principal Co investigadores								X

9.15. Prueba piloto

No se realizó.

9.16. Análisis de la información

Se realizó un análisis descriptivo mediante medidas de frecuencia, tendencia central o dispersión según clasificación de las variables. Para la comparación de variables clínicas y paraclínicas entre los dos grupos según variable de desenlace (recaída bioquímica), se utilizó la prueba de chi cuadrado para datos categóricos y suma de rangos para variables continuas. El análisis de tiempo al PSA nadir y tiempo hasta la recaída bioquímica, fue realizado mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon las curvas por el test Long-Rank. Adicionalmente, usando la regresión de Cox, se analizó si existe alguna relación entre el riesgo de recaída y las posibles variables de riesgo descritas en la literatura. Se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0,05$, El análisis estadístico se realizó en el programa Statistics/Data Analysis v13,0 (Stata 13,0).

9.17. Control de sesgos

Los posibles sesgos identificados y los mecanismos de control se anotan a continuación.

Sesgos de medición:

- Debido a las características clínicas de la cohorte de pacientes seleccionada, el control, manejo y toma de pruebas o mediciones realizadas, son efectuadas de acuerdo a un protocolo de manejo establecido, por lo tanto, las mediciones son estandarizadas en cuanto a pruebas, equipos y tiempos.
- Teniendo en cuenta que la recolección de información se realizó de manera histórica, se recolectó la información por personal con entrenamiento en Urología con capacitación previa a la recolección.
- El investigador principal y su equipo previamente observan y cotejan los datos obtenidos en físico y la digitación de estos, Se utiliza asesoría epidemiológica independiente que califica la calidad de la información y colabora con la individualización de la misma.

Sesgo de confusión:

Las posibles variables de confusión se tuvieron en cuenta en el análisis multivariado y se realizó una estratificación cuando se consideró pertinente, de acuerdo con el análisis previo de cada variable y su relación con el desenlace.

10. Consideraciones éticas

El presente trabajo se rige bajo las consideraciones consignadas en la declaración de Helsinki y lo contemplado en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Nacional, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se considera que se trata de un estudio sin riesgo en donde la fuente principal de información son historias clínicas y bases de datos de procedimientos médicos ya realizados; situaciones que no exigen intervenciones médicas en pacientes sujetos a investigación. Por lo anterior, no se requiere consentimiento informado para el desarrollo del estudio.

Por otra parte, se garantiza que se conservara la completa confidencialidad de los datos e información de los pacientes consignados en la base de datos fuente; la cual se encuentra consignada en formato Excel y en una copia de seguridad en Dropbox con claves para su acceso disponibles únicamente para el personal que conforma el presente estudio. Los

datos de identificación de los sujetos de investigación solamente serán conocidos y manejados por un co-investigador, quien realizará un cambio para identificar a los pacientes mediante un código alfanumérico. No se hará uso de ningún tipo de dato que revele la identidad o ponga en riesgo la confidencialidad de los datos de los pacientes.

Los resultados del estudio se divulgarán mediante presentación en el Congreso de Urología y publicación en revista científica. Los investigadores se comprometen y garantizan que no se publicarán datos de identificación de los sujetos.

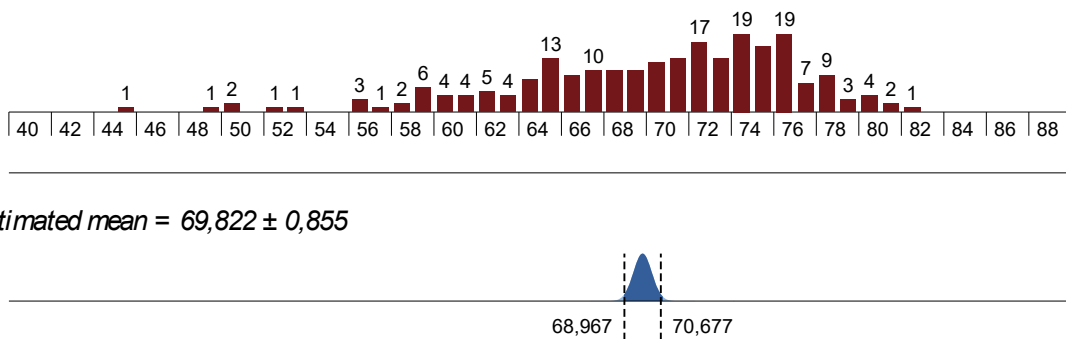
Todo el equipo de investigadores declara que no existen conflictos de interés que puedan afectar el desarrollo o publicación de resultados del estudio.

11. Resultados

Se revisaron 1,974 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata entre el 2003 y el 2015, de los cuales 231 pacientes fueron tratados con radioterapia con intención curativa, posterior a aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de 224 pacientes con las siguientes con una edad promedio 69 años (DE±6,59). (Figura 1).

Figura 1. Distribución de la edad.

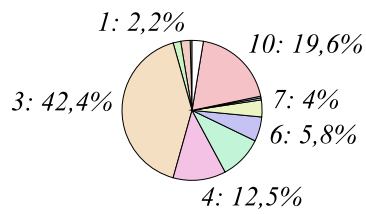
Distribution of EDAD



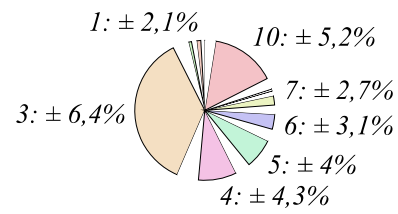
En cuanto al estadio tumoral, el 43% eran T1c y en cuanto a la diferenciación histológica el 48% tenían Gleason grado grupo 1 (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Distribución del TNM

Distribution of TNM



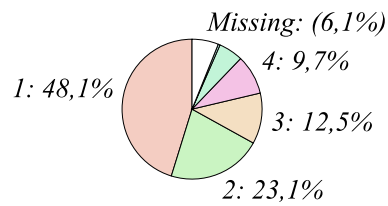
Observed Sample



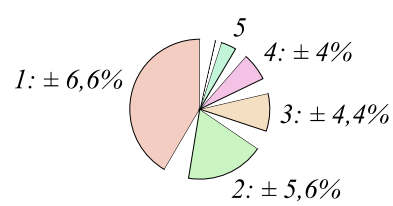
Estimated Population

Figura 3. Distribución del Gleason

Distribution of GLEASON



Observed Sample

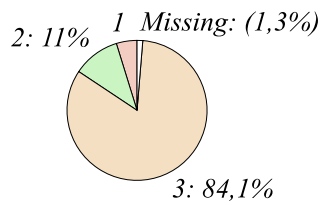


Estimated Population

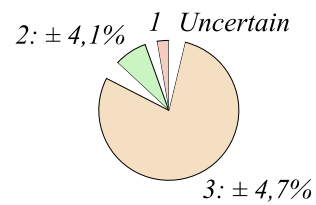
Con respecto a la presencia de compromiso ganglionar, el 68% no presentaba invasión linfovascular en la biopsia (Figura 4).

Figura 4. Invasión linfovascular.

Distribution of INVASION LINFOVASCULAR



Observed Sample

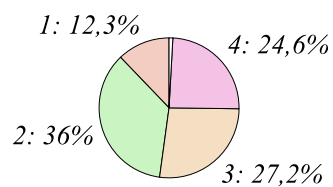


Estimated Population

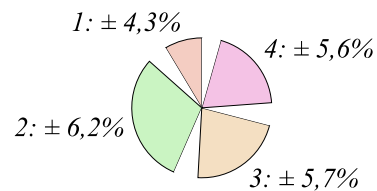
El PSA inicial promedio fue de 11,51 ng/ml (D,E±11,59). El 35% de los pacientes recibió tratamiento con radioterapia de intensidad modulada, 27% conformacional y 12,5% braquiterapia (Figura 5).

Figura 5. Tipo de radioterapia.

Distribution of TIPO DE RADIOTERAPIA



Observed Sample

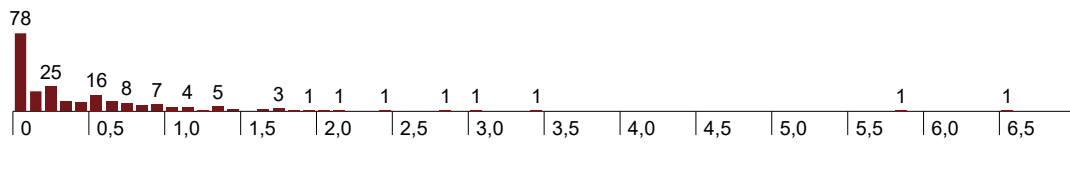


Estimated Population

La dosis promedio de radioterapia fue de 6,774 cGy (D,E±1720,22), PSA nadir 0,50 ng/ml (D,E±0,79) (Figura 6), tiempo al PSA nadir 20,81 meses (D,E±14,95) (Figura 7), La duración promedio de bloqueo hormonal fue de 13 meses (D,E±7,07), El desenlace de recaída bioquímica se presentó en el 18,3% de los pacientes, con una media de recaída de 50,46 meses (D,E±20,25) (Figura 8).

Figura 6. PSA nadir.

Distribution of PSA NADIR



Estimated mean = 0,501 ± 0,106

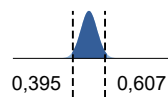
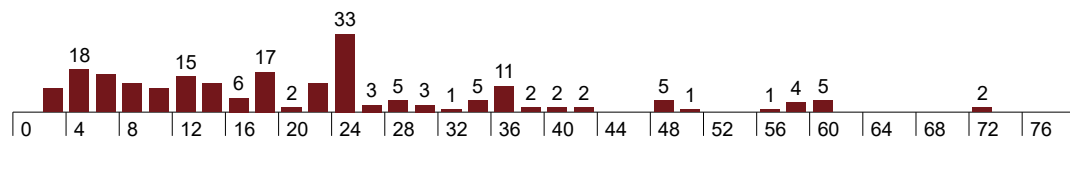


Figura 7. Tiempo al PSA nadir.

Distribution of TIEMPO AL PSA NADIR



Estimated mean = 20,823 ± 2,006

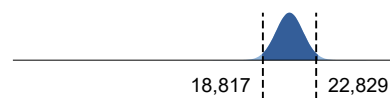
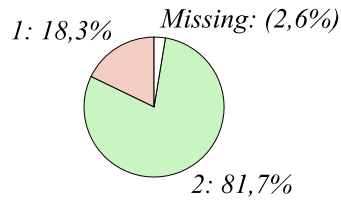
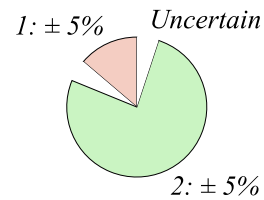


Figura 8. Recaida bioquímica.

Distribution of RECAIDA BIOQUIMICA



Observed Sample



Estimated Population

Al realizar el análisis comparativo de acuerdo con la presencia o no de recaída bioquímica, se encontraron diferencias para las variables TNM ($p=0,011$), edad ($p=0,04$), PSA inicial ($p=0,02$), tipo de radioterapia ($p < 0,001$), bloqueo hormonal ($p=0,016$) y PSA nadir ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Tabla 3. Características de la cohorte de pacientes, análisis bivariado

Variable	Recaída Bioquímica		p
	Si	No	
Edad			
Media(D,E)	71,48 (5,77)	69,41 (6,72)	0,04*
TNM			
T1a	17 (42,50)	31 (17,32)	0,01*
T1b	1 (2,50)	3 (1,68)	
T1c	10 (25,00)	84 (46,93)	
T2a	5 (12,50)	22 (12,29)	
T2b	4 (10,00)	18 (10,06)	
T2c	0 (0,00)	13 (7,26)	

Variable	Recaída Bioquímica		p
	Si	No	
T3a	3 (7,50)	6 (3,35)	
T3b	0 (0,00)	1 (0,56)	
T4	0 (0,00)	1 (0,56)	
Puntaje Gleason			0,81*
3+3=6	13 (39,39)	89 (50,28)	
3+4=7	8 (24,24)	40 (22,60)	
4+3=7	6 (18,18)	20 (11,30)	
4+4=8	4 (12,12)	16 (9,04)	
4+5 ó 5+9= 9	2 (6,06)	11 (6,21)	
Invasión Linfovascular			0,65
Si	2 (40,00)	9 (30,00)	
No	3 (60,00)	21 (70,00)	
Tipo de Radioterapia			<0,001*
Braquiterapia	3 (7,32)	25 (13,66)	
IMRT	5 (12,20)	74 (40,44)	
RC3D	13 (31,71)	48 (26,2)	
Desconocido	20 (48,78)	36 (19,67)	
Dosis (CGY)			
Media(D,E)	6905 (1223)	6756,95 (1778)	0,056

Variable	Recaída Bioquímica		p
	Si	No	
Bloqueo hormonal			0,01*
No	32 (88,89)	94 (60,65)	
Ac Leuprolide	2 (5,56)	29 (18,71)	
Ac Goserelina	2 (5,56)	30 (19,35)	
Orquidectomia	0 (0,00)	1 (0,65)	
T bloqueo hormonal (meses)			
Media(D,E)	17 (7,48)	13,18 (1,02)	0,25
PSA			
Media(D,E)	16,36 (19,28)	10,65 (9,42)	0,02*
PSA Nadir(ng/ml)			
Media(D,E)	1,17 (1,46)	0,36 (0,48)	<0,001*
T a PSA Nadir (meses)			
Media(D,E)	22,75 (13)	20,42 (15,32)	0,09
T a recaída(meses)			
Media(D,E)	50,46 (25,25)	-	

*p< 0,05

En el análisis univariado las siguientes variables mostraron una asociación estadísticamente significativa: tipo de radioterapia no reportada con un HR=0,27 (IC95%

0,076-0,99), bloqueo hormonal con acetato de leuprolide con un HR=5,34 (IC95% 1,14-24,93), bloqueo hormonal con acetato de goserelina con un HR=17,48 (IC95% 2,76-110,54), PSA nadir un HR=1,86 (IC95% 1,36-2,54), tiempo al PSA nadir HR=0,96 (IC95% 0,93-0,99) (Tabla 4).

Para el análisis multivariado realizado mediante regresión de cox, se encontraron como variables asociadas con la recaída bioquímica, el valor del PSA nadir HR= 3,08 (IC95%: 1,74 -5,45) y el estadio tumoral T1a (HR= 6,08 IC95%: 1,48-24,85) y el estadio tumoral T1b (HR= 17,20 IC95%:2,41-24,85) (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado mediante regresión de Cox

Variable	Análisis univariado			Modelo final		
	HR	IC 95%		HR	IC 95%	
Edad	0,96	0,90	1,03			
TNM						
T1	1			1		
T2	2,17	0,98	4,80	6,08	1,48	24,85
T3 - T4	2,16	0,64	7,34	17,20	2,41	122,73
Puntaje Gleason						
3+3	1			1		
3+4	0,48	0,18	1,3			
4+3	1,66	0,59	4,6			
4+4	1,2	0,38	3,76			
4+5 - 5+4	0,64	0,14	2,95			
Invasión Linfovascular	1,56	0,65	11,34			

Variable	Análisis univariado			Modelo final		
	HR	IC 95%		HR	IC 95%	
Tipo de Radioterapia						
Braquiterapia	1			1		
IMRT	0,73	0,17	3,11	1,23	0,22	6,64
RC3D	0,78	0,22	2,76	1,26	0,26	6,07
Desconocido	0,27	0,07	0,99	0,34	0,07	1,51
Bloqueo hormonal						
No	1			1		
Ac Leuprolide	5,34	1,14	24,93			
Ac Goserelina	17,48	2,76	110,54	1,55	0,13	17,4
Tiempo de hormonoterapia	0,85	0,68	1,06			
PSA nadir	1,86	1,36	2,54	3,08	1,74	5,45
Tiempo PSA nadir	0,96	0,93	0,99	0,96	0,92	1
PSA pre	1,01	0,99	1,03			

12. Discusión

En el seguimiento de la enfermedad de cáncer de próstata, la cinética del PSA juega un papel fundamental en el control de la enfermedad (6). Diferentes autores han evaluado la relación entre el valor y el tiempo hasta alcanzar el PSA nadir y la recaída bioquímica en pacientes tratados con radioterapia con intención curativa, sin embargo, los resultados siguen siendo controversiales (32). En 1996 Lee, encontró que los pacientes tratados con

radioterapia externa con un valor de PSA nadir <1 ng/ml tenían un mejor pronóstico (30). Adicionalmente Zietman y colaboradores tomaron como punto de referencia, un valor de PSA nadir $<0,5$ ng/ml con mejor supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años (13), al igual que Ko en el 2012, quien demostró que los pacientes con un PSA nadir menor a 0,5 ng/ml tenían un porcentaje libre de recaída bioquímica a 5 años de 95,2%. (24) En este estudio, se encontró un promedio de PSA nadir de 0,5 ng/ml (D,E \pm 0,79) y una asociación estadísticamente significativa entre valores mayores a 0,5ng/ml y la presencia de recaída bioquímica (HR: 3,08 (IC95%: 1,74 -5,45).

En cuanto al tiempo a recaída bioquímica como factor pronostico, estudios como el de Royce en el 2017, evidenciaron que un valor menor a 30 meses estaba asociado a recaída bioquímica (HR=1,76; CI95% 1,06-2,92; p=0,03).(11) En este estudio, la media de recaída bioquímica fue superior (50,46 meses (D,E \pm 20,25)).

Con respecto, al tiempo promedio para alcanzar el PSA nadir, los resultados son variables en la literatura, hay estudios que apoyan un tiempo menor como factor protector para recaída bioquímica, mientras que otros autores consideran que un tiempo más prolongado (<6 meses) en alcanzar el valor del PSA nadir se relaciona con un mejor pronostico, así mismo se ha descrito que el tipo de radioterapia que se utilice puede influir en este resultado, Freiburger en el 2017 en un estudio con seguimiento de 108 meses, describió un tiempo para alcanzar el PSAn de 32 meses para braquiterapia de baja dosis , 31 meses para braquiterapia de alta dosis y de 19 meses para radioterapia externa (6); Por su parte, Kishan en el 2015 reportó que los pacientes manejados con braquiterapia de alta dosis versus radioterapia estereotáctica corporal tenían un tiempo más largo al PSA nadir aunque el resultado no fue estadísticamente significativo (28). Controversialmente, Geara en el 2017 no halló ninguna correlación entre el tiempo en alcanzar el nadir y el riesgo de recaída bioquímica (29). En nuestra muestra, se encontró que el 35% de los pacientes fueron tratados con radioterapia de intensidad modulada, 27% con conformacional, 12,5% tratados con braquiterapia y en el resto de los pacientes no mencionada en los registros clínicos, encontrando una tendencia de asociación protectora para recaída sin embargo sin que esta fuese estadísticamente significativa. El tiempo promedio hasta alcanzar el PSA nadir fue de

20,81 meses (D,E±14,95) sin este estuviese asociado de forma significativa al desenlace tal como se encontró en algunos de los estudios previamente mencionados.

Ray en el 2006, describió que los pacientes con estadio T2b o T2c tenían un nivel de PSA nadir más alto que los de estadio T1b, T1c o T2a (31). En este estudio, la el estadio tumoral TNM demostró estar asociado con recaída bioquímica; para el estadio tumoral T1a (HR: 6,08 IC95%: 1,48-24,85) y para el estadio tumoral T1b (HR: 17,2 IC95%:2,41-24,85).

En cuanto a los sesgos y las limitaciones del estudio, se encuentran su naturaleza retrospectiva, induciendo sesgos de selección, información y medición. Existen diferencias en cuanto al protocolo de seguimiento de los pacientes. No en todos los pacientes fue posible obtener el tipo y dosis de radioterapia. Adicionalmente, la radioterapia ha tenido múltiples cambios en sentido favorable, secundario a avances en la tecnología de los equipos utilizados lo que podría impactar los resultados. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los mismos con respecto al desenlace. Adicionalmente, la prevalencia del desenlace (recaída bioquímica) no fue la esperada en relación a otras cohortes, lo cual podría impactar la precisión de los estimadores.

13. Conclusiones

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en una población colombiana, para establecer factores pronósticos de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia con intención curativa. Se encontró asociación para paciente con un PSA nadir mayor de 0,5ng/ml y el estadio tumoral. En este estudio, no se encontró asociación entre el tiempo al PSA nadir y el desenlace. Se requieren estudios prospectivos, con mayor tiempo de seguimiento, que permitan dilucidar estas asociaciones con mayor poder estadístico.

14. Productos obtenidos

Resultado / Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Presentación y divulgación en Congreso-curso Internacional Urología del 2018	Exposición y obtención reconocimiento	Grupo de investigación de urología y FUS
Reconocimiento para determinar variables en recaída bioquímica	Citación bibliográfica,	Grupo de investigación de urología y FUS; pacientes en territorio

para manejo del cancer con radioterapia con intención curativa en nuestra población colombiana	invitación como ponentes en congresos o reuniones académicas	nacional
--	--	----------

15. Referencias

1. Barry MJ, Simmons LH, Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection, *Med Clin North Am*, 2017;101(4):787-806.
2. Carioli G, La Vecchia C, Bertuccio P, Rodriguez T, Levi F, Boffetta P, et al, Cancer mortality predictions for 2017 in Latin America, *Ann Oncol*, 2017;28(9):2286-97.
3. Parker C, Muston D, Melia J, Moss S, Dearnaley D, A model of the natural history of screen-detected prostate cancer, and the effect of radical treatment on overall survival, *Br J Cancer*, 2006;94(10):1361-8.
4. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al, A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score, *Eur Urol*, 2016;69(3):428-35.
5. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al, Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline, PART I, *J Urol*, 2017.
6. Freiburger C, Berneking V, Vögeli TA, Kirschner-Hermanns R, Eble MJ, Pinkawa M, Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival, *Radiat Oncol*, 2017;12(1):98,
7. Hennequin C, Hannoun-Lévi JM, Rozet F, Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: Surgery or radiotherapy? *Cancer Radiother*, 2017;21(6-7):433-6.

8. Fakhrejehani F, Madan RA, Dahut WL, Management Options for Biochemically Recurrent Prostate Cancer, *Curr Treat Options Oncol*, 2017;18(5):26.
9. Skove SL, Howard LE, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al, Timing of Prostate-specific Antigen Nadir After Radical Prostatectomy and Risk of Biochemical Recurrence, *Urology*, 2017;108:129-34.
10. Chung CS, Chen MH, Cullen J, McLeod D, Carroll P, D'Amico AV, Time to prostate-specific antigen nadir after androgen suppression therapy for postoperative or postradiation PSA failure and risk of prostate cancer-specific mortality, *Urology*, 2008;71(1):136-40.
11. Royce TJ, Chen MH, Wu J, Loffredo M, Renshaw AA, Kantoff PW, et al, Surrogate End Points for All-Cause Mortality in Men With Localized Unfavorable-Risk Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy vs Radiation Therapy Plus Androgen Deprivation Therapy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial, *JAMA Oncol*, 2017;3(5):652-8.
12. Carter HB, Differentiation of lethal and non lethal prostate cancer: PSA and PSA isoforms and kinetics, *Asian J Androl*, 2012;14(3):355-60.
13. Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC, Smith CT, Althausen AF, Zlotecki RA, et al, Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate, *Radiother Oncol*, 1996;40(2):159-62.
14. Fitzpatrick JM, Banu E, Oudard S, Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer, *BJU Int*, 2009;103(5):578-87.
15. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al, Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study, *N Engl J Med*, 2009;360(13):1320-8.
16. McVey GP, McPhail S, Fowler S, McIntosh G, Gillatt D, Parker CC, Initial management of low-risk localized prostate cancer in the UK: analysis of the British Association of Urological Surgeons Cancer Registry, *BJU Int*, 2010;106(8):1161-4.
17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al, Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer, *JAMA*, 1998;280(11):969-74.

18. Moon DH, Efstathiou JA, Chen RC, What is the best way to radiate the prostate in 2016? *Urol Oncol*, 2017;35(2):59-68.
19. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al, Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial, *Lancet*, 2011;378(9809):2104-11.
20. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al, Use of normal tissue complication probability models in the clinic, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010;76(3 Suppl):S10-9.
21. Macchia G, Siepe G, Capocaccia I, Nguyen NP, Schiavina R, Cammelli S, et al, Hypofractionated Postoperative IMRT in Prostate Carcinoma: A Phase I/II Study, *Anticancer Res*, 2017;37(10):5821-8.
22. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, et al, Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, *Eur Urol*, 2016;70(1):21-30.
23. Anwar M, Weinberg V, Chang AJ, Hsu IC, Roach M, Gottschalk A, Hypofractionated SBRT versus conventionally fractionated EBRT for prostate cancer: comparison of PSA slope and nadir, *Radiat Oncol*, 2014;9:42.
24. Ko EC, Stone NN, Stock RG, PSA nadir of <0,5 ng/mL following brachytherapy for early-stage prostate adenocarcinoma is associated with freedom from prostate-specific antigen failure, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012;83(2):600-7.
25. Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G, Butt S, Baltas D, Bon D, et al, High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer, *Radiother Oncol*, 2017.
26. Pinkawa M, Fishedick K, Piroth MD, Gagel B, Borchers H, Jakse G, et al, Prostate-specific antigen kinetics after brachytherapy or external beam radiotherapy and neoadjuvant hormonal therapy, *Urology*, 2007;69(1):129-33.
27. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al, EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer, *Eur Urol*, 2017;71(4):630-42.
28. Kishan AU, Wang PC, Upadhyaya SK, Hauswald H, Demanes DJ, Nickols NG, et al, SBRT and HDR brachytherapy produce lower PSA nadirs and different PSA decay

- patterns than conventionally fractionated IMRT in patients with low- or intermediate-risk prostate cancer, *Pract Radiat Oncol*, 2016;6(4):268-75.
29. 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):149.
 30. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE, Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival, *J Urol*, 1996;156(2 Pt 1):450-3.
 31. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al, PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006;64(4):1140-50.
 32. Bartkowiak D, Thamm R, Bottke D, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, et al, Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival, *Acta Oncol*, 2017:1-6.