



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO  
DE PUEBLA  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO DEL ÁREA DE  
SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE UMAES  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL GENERAL DE DIVISIÓN  
“MANUEL ÁVILA CAMACHO”

“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA FALLA BIOQUÍMICA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE PRÓSTATA NO METASTÁSICO TRATADOS CON RADIOTERAPIA DE  
HAZ EXTERNO VS PROSTATECTOMÍA RADICAL EN LA UMAE HEP”

TESIS PARA OBTENER DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE UROLOGÍA

**PRESENTA:**

Roberto Ramírez Vega

**DIRECTORES DE TESIS:**

Aarón Miguel Flores Aguilar

Álvaro José Montiel Jarquín

**NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2021-2101-052**

**DICIEMBRE 2021**



**UPAEP – Secretaría General**

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

**Tesis Digitales Restricciones de uso:**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

27/5/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 2101.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SSAL. DR. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COPIPREL 17 CI 21 114 886  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 003 2018073

FECHA: Juarez, 27 de mayo de 2021

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Análisis comparativo de la falla bioquímica en pacientes con cáncer de próstata no metastásico tratados con radioterapia de haz externo vs prostatectomía radical en la UMAE HEP** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-2101-052

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Emisor

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD

GOBIERNO DE  
MÉXICO



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA  
C.M.N. CIAL DE DIV. "MANUEL ÁVILA CAMACHO"  
Unidad de Educación e Investigación en Salud



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE. A 21 de enero 2022

**AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES: Aaron Miguel Flores Aguilar  
Alvaro José Montiel Jarquín

DE LA TESIS TITULADA:

Análisis comparativo de la falla bioquímica en paciente  
con cáncer de próstata no metastásico tratados con radioterapia  
de haz externo vs prostatectomía radical en la UMAE HEP

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:  
Roberto Ramírez Vega

DE LA ESPECIALIDAD:  
Urología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCS CON  
NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R- 2021-2101-052

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Aaron Miguel Flores Aguilar  
21/01/2022.

Dr. Roberto Ramírez Vega  
DIRECCIÓN DE EDD  
INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE  
PUEBLA  
IMSS UMAE Mar 9922017.

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

GOBIERNO DE  
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla a 21 de enero de 2022

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Roberto Ramírez Vega en mi  
calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de  
urología de fecha \_\_\_\_\_  
manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis  
titulado "Análisis comparativo de la Falla biológica en  
pacientes con cáncer de próstata no metastásico  
tratados con radioterapia de haz externo vs  
próstatectomía radical en la UMAE HEP  
el cual ha sido asesorado por el (los)

doctor

(es) Aaron Miguel Flores Aguilar y Alvaro José  
Montiel Jacquin en las instalaciones del Instituto Mexicano del  
Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología,  
resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé  
contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos  
de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en  
consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del  
Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se  
reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro  
Social, en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que  
mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi  
participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Roberto Ramírez Vega  
Nombre y firma



## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que me dieron su amor incondicional, su confianza y su apoyo. Me inculcaron valores, aptitudes y actitudes, que siempre llevaré y practicaré; en lo personal como en lo profesional. Son y siempre serán mi inspiración y mi orgullo.

A mi esposa, Mónica, que me dio su apoyo en momentos difíciles, decidió compartir sus alas para volar juntos. Desde que te conocí solo conozco una forma de medir el tiempo: contigo y sin ti.

A mi hija, Fátima, que se convirtió en un nuevo pilar de mi vida, eres lo más bello y perfecto que he hecho.

A mis hermanos, Alan y Karla, que siempre han sido mis compañeros de vida. La mayor suerte de mi vida es haberlos visto nacer, crecer y seguir sus sueños.

A mis maestros de urología, por sus conocimientos, consejos y paciencia.

## ÍNDICE

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 1.- INTRODUCCIÓN.....               | 9  |
| 1.1- ANTECEDENTES GENERALES.....    | 18 |
| 1.2- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS ..... | 19 |
| 2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....  | 20 |
| 3- JUSTIFICACIÓN .....              | 20 |
| 4- MATERIAL Y MÉTODOS.....          | 21 |
| TIPO DE ESTUDIO.....                | 21 |
| PACIENTES.....                      | 21 |
| INSTRUMENTOS.....                   | 22 |
| PROCEDIMIENTOS.....                 | 22 |
| ANÁLISIS DE DATOS.....              | 24 |
| ASPECTOS ÉTICOS.....                | 24 |
| 5- RESULTADOS.....                  | 25 |
| 6- DISCUSIÓN.....                   | 28 |
| 7.- CONCLUSIONES.....               | 30 |
| 8.- BIBLIOGRAFÍA.....               | 31 |
| 9.- ANEXOS.....                     | 33 |

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo con mayor prevalencia en varones, sin embargo, esta no está relacionada a su baja mortalidad. Esto relacionado a varias circunstancias, entre las que podemos encontrar el lento avance de la enfermedad y la existencia de diferentes tratamientos para el control y/o cura del mismo. Dentro de los tratamientos más importantes encontrados en la literatura se encuentra la prostatectomía radical y la radioterapia de haz externo. Ambos tratamientos son válidos y se consideran el estándar de oro para cáncer de próstata no metastásico.

### **OBJETIVO GENERAL**

Comparar la tasa de falla bioquímica en pacientes con cáncer de próstata no metastásico, que recibieron alguno de los tratamientos radicales que se ofrecen en la UMAE Puebla.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Análisis retrospectivo y comparativo de pacientes sometidos a RTE o PR y su tasa de falla bioquímica.

### **RESULTADOS**

Se analizó una muestra de 50 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico, con un rango de edad entre 60 – 88 años (media 70.34)

Estos pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical o radioterapia de haz externo en una frecuencia de 24% vs 76% respectivamente.

De la muestra total, un 22% de los pacientes presentó falla bioquímica posterior a su tratamiento, de los cuales, un 18.18% fueron pacientes sometidos a prostatectomía radical y 81.82% sometidos a radioterapia de haz externo.

Esta tasa de falla bioquímica fue evaluada comparándose entre ambos grupos, obteniéndose una  $p=0.2617$ .

## **CONCLUSIONES**

En el tratamiento para cáncer de próstata no metastásico existen 2 tratamientos válidos actualmente, los cuales presentan la misma tasa de falla bioquímica, así como complicaciones.

Es necesaria la realización de más estudios de este tipo, una mayor cantidad de pacientes, un mayor tiempo de seguimiento, así como un mayor número de centros hospitalarios para que los resultados obtenidos en esta investigación sean validados y aplicables a la población en general.

## INTRODUCCIÓN

### ANTECEDENTES GENERALES

Dentro de los cánceres no cutáneos, el cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más común y la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres. En lo referente a la incidencia de CaP ajustada a la población mundial es de 27.9 casos por cada 100,000. Presenta una mortalidad de 7.4 casos por 100,000, con una prevalencia a 5 años de 47.2 por 100,000.<sup>1</sup>

De acuerdo a los datos proporcionados, existe una marcada desproporción entre la incidencia y la mortalidad, debido a la historia natural del cáncer y su recambio celular lento y las estrategias cada vez mejores de detección y tratamiento.

Como en todas las enfermedades oncológicas, las cifras exactas de la prevalencia del CaP se desconocen, pues se captan solo los casos detectados por los métodos convencionales, pero muchas veces escapan de la estadística aquellos cánceres clínicamente indetectables.

En nuestro país, representa la primera causa de muerte en hombres por cáncer, con una tasa de mortalidad de 13 por 100,000 habitantes. Representa 9.2% de los cánceres en hombre.<sup>2</sup>

Sin embargo, la mortalidad del CaP ocupa el sexto lugar entre los hombres de todo el mundo y varía entre los países, más alta en el Caribe (28 por cada 100,000 por año) y el más bajo en el sudeste de Asia, China y África del Norte.<sup>1</sup>

Las causas específicas que provocan el inicio y la progresión del CaP aún no se conocen específicamente, hay evidencia que sugiere que existen factores de riesgo bien establecidos, entre los más importantes encontramos.

Raza: Los pacientes de raza negra presentan la mayor prevalencia de CaP, se presenta a edades más tempranas y con mayor volumen tumoral, mayor antígeno prostático y peor pronóstico.<sup>2</sup>

Historia familiar: Del 10-15% de los hombres con CaP tienen un familiar con antecedente de esta patología. Se estima que contar con un familiar de primer grado de consanguinidad con CaP incrementa el RR (Riesgo relativo) 2 a 4 veces y es 5 veces mayor si son dos los familiares con dicho diagnóstico.<sup>3</sup>

Andrógenos: Un aumento en la concentración de los niveles de testosterona incrementa la incidencia de CaP, aunque no se ha establecido una relación dosis-respuesta ni una concentración a partir de la cual se incremente el riesgo.<sup>5</sup>

Estrógenos: Los estrógenos pueden causar CaP. En este aspecto es necesario recalcar que el 17P-estradiol ya se ha clasificado como carcinógeno, sobre todo en cáncer de mama y endometrial. Se cree que el efecto de los estrógenos en el CaP es causado por mutaciones directas a través de la regulación por efectos epigenéticos o por alteración endocrina.<sup>1</sup>

Dieta: Algunos estudios han sugerido que una dieta baja en grasas y calcio y con aumento en el consumo de vitamina E y licopenos, así como el ejercicio regular, podrían comportarse como factores protectores para el desarrollo de CaP.<sup>(5)</sup>

Genética: Alteraciones en genes supresores como el p53 y el PTEN, los cuales se relacionan con aumento de la incidencia y progresión y agresividad del CaP. Entre otros genes alterados se ha encontrado: oncogenes como RAS, EIF3S3, BCL2 (anti-apoptosis), EGFR, FGFR2c, ERBB2, BRCA 2, MET, además de mutaciones en el cromosoma 1 (riesgo CaP familiar) y 8 (cáncer esporádico). Así como polimorfismos genéticos en algunas enzimas como: 5 alfa reductasa; receptor de vitamina D (VDR), receptor androgénico (AR), el cual aumenta el riesgo de CaP familiar, y telomerasa, un factor para cáncer esporádico.

El gen mejor estudiado es BRCA2 (Breast Cancer susceptibility protein type 2), el cual presenta un patrón de herencia autosómica dominante con una dominancia incompleta. Este gen codifica para una proteína del mismo nombre, cuya función es actuar como centro reclutando proteínas reguladoras para reparar las rupturas de doble cadena por recombinación homóloga; además, facilita la reparación de

cadenas simples al promover la formación del complejo RAD51-ssDNA (cadena simple de DNA). Por lo general, los pacientes con mutaciones del gen BRCA2 presentan mayor incidencia de CaP, estadios más avanzados (T3-T4), fenotipos más agresivos y menor supervivencia a pesar de recibir un tratamiento local con intento curativo similar.<sup>3</sup>

Como mencionamos previamente se reconocen factores predisponentes: predisposición genética, daño oxidativo, cambios inflamatorios. La falla de agentes protectores (GSTP1) aumenta el potencial de transformación neoplásica.

La regulación negativa de los genes protectores como GSTP1 por la metilación aberrante del promotor puede aumentar la posibilidad de transformación neoplásica. Las pérdidas cromosómicas y el acortamiento de los telómeros también pueden contribuir a la inestabilidad genética y la progresión de la enfermedad invasiva. Otros cambios de metilación, la pérdida de función de genes supresores de tumores y otros eventos de mutación se asocian con metástasis e independencia androgénica (resistencia a la castración).<sup>6</sup>

#### Detección

La detección temprana del CaP reduce las tasas de enfermedad avanzada. Con el uso seriado del APE, la tasa de mortalidad se redujo en un 32.5%, además de una reducción del 75% en la proporción de enfermedad en estadio avanzado al diagnóstico. Así pues, el uso del APE reduce la tasa de mortalidad del CaP en un 20% pero se asocia a un alto riesgo de sobrediagnóstico.<sup>7</sup>

#### Biomarcadores asociados con puntaje de Gleason

Dentro de los biomarcadores que provocan resistencia a la castración (BCR), se ha observado que una fuerte expresión de la integrina 3, triplica el riesgo de BCR de la enfermedad; asimismo, la ausencia de expresión de la integrina 1 se asoció con una mayor probabilidad de BCR (2,8 veces más alta) con supervivencia media de 77 meses frente a 112 meses en pacientes con expresión positiva. Otro biomarcador estudiado ha sido la proteína interactuante DAB2 (DAB2IP), también conocido como proteína activante de Ras GTPasa28---30, cuya pérdida de

expresión citoplasmática junto con una fuerte tinción nuclear del receptor de andrógenos es más frecuente en muestras de pacientes recurrentes y hormonorrefractarios.<sup>6</sup>

En el estudio realizado por Zhang et al. , se observó que aumento en la expresión génica de nucleobindina 2 (NUCB2) en tejido tumoral prostático comparado con tejido adyacente no canceroso se relaciona con un mayor puntaje de Gleason, mayor nivel de PSA prequirúrgico, metástasis a los ganglios linfáticos, invasión linfovascular y menor supervivencia libre de BCR, lo cual permite identificar pacientes con un mayor riesgo y que probablemente necesitarían un tratamiento más agresivo. La fusión génica entre TMPRSS2 (21q22.2) y ERG (21q22.3), TMPRSS2-ERG (proteasa transmembrana serina 2 - gen relacionado con ETS), presente en el 30% a 70% de los casos de PC, favorece la expresión oncogénica de ERG33. Asimismo, se ha reportado que la fusión TMPRSS2-ERG está altamente asociada con una mayor BCR en el 58% de los pacientes positivos para la fusión, frente al 8% de recurrencias observadas en pacientes sin la fusión en un periodo de 5 años posterior al tratamiento.<sup>7</sup>

#### Tamizaje y diagnóstico

Se debe iniciar el tamizaje para CaP a partir de los 50 años en la población en general y a los 45 años de edad en pacientes con factores de riesgo o con familiares de primer grado con CaP. Se realiza con la medición en sangre de antígeno prostático específico (APE) y un tacto rectal (TR).

Si hay evidencia bioquímica (APE elevado), o evidencia clínica (TR sospechoso) o ambos, se debe analizar una muestra histopatológica de la próstata, que se puede obtener de 2 formas. A través de una biopsia transrectal de próstata (BTRP) o una resección transuretral de próstata (RTUP).<sup>2</sup>

Además de la adecuada clasificación del tumor, el análisis de muestras patológicas, nos permite valorar la extensión del tumor, grado de malignidad (escala de Gleson/ISUP).<sup>2</sup>

American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
TNM Staging System For Prostate Cancer (8th ed., 2017)  
Table 1. Definitions for T, N, M  
Clinical T (cT)

|            |                                                                                                                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T</b>   | <b>Primary Tumor</b>                                                                                                                                        |
| <b>TX</b>  | Primary tumor cannot be assessed                                                                                                                            |
| <b>T0</b>  | No evidence of primary tumor                                                                                                                                |
| <b>T1</b>  | Clinically inapparent tumor that is not palpable                                                                                                            |
| <b>T1a</b> | Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected                                                                                        |
| <b>T1b</b> | Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected                                                                                      |
| <b>T1c</b> | Tumor identified by needle biopsy found in one or both sides, but not palpable                                                                              |
| <b>T2</b>  | Tumor is palpable and confined within prostate                                                                                                              |
| <b>T2a</b> | Tumor involves one-half of one side or less                                                                                                                 |
| <b>T2b</b> | Tumor involves more than one-half of one side but not both sides                                                                                            |
| <b>T2c</b> | Tumor involves both sides                                                                                                                                   |
| <b>T3</b>  | Extraprostatic tumor that is not fixed or does not invade adjacent structures                                                                               |
| <b>T3a</b> | Extraprostatic extension (unilateral or bilateral)                                                                                                          |
| <b>T3b</b> | Tumor invades seminal vesicle(s)                                                                                                                            |
| <b>T4</b>  | Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall. |

**Pathological T (pT)**

|                                                                                                                  |                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T</b>                                                                                                         | <b>Primary Tumor</b>                                                                                                                                       |
| <b>T2</b>                                                                                                        | Organ confined                                                                                                                                             |
| <b>T3</b>                                                                                                        | Extraprostatic extension                                                                                                                                   |
| <b>T3a</b>                                                                                                       | Extraprostatic extension (unilateral or bilateral) or microscopic invasion of bladder neck                                                                 |
| <b>T3b</b>                                                                                                       | Tumor invades seminal vesicle(s)                                                                                                                           |
| <b>T4</b>                                                                                                        | Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall |
| Note: There is no pathological T1 classification.                                                                |                                                                                                                                                            |
| Note: Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor, indicating residual microscopic disease. |                                                                                                                                                            |

**N Regional Lymph Nodes**

|           |                                         |
|-----------|-----------------------------------------|
| <b>NX</b> | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| <b>N0</b> | No positive regional nodes              |
| <b>N1</b> | Metastases in regional node(s)          |

**M Distant Metastasis**

|            |                                            |
|------------|--------------------------------------------|
| <b>M0</b>  | No distant metastasis                      |
| <b>M1</b>  | Distant metastasis                         |
| <b>M1a</b> | Nonregional lymph node(s)                  |
| <b>M1b</b> | Bone(s)                                    |
| <b>M1c</b> | Other site(s) with or without bone disease |

Note: When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. M1c is most advanced.

**Tabla 2 (5) Tomada de guía NCCN cáncer de próstata Versión 2.2021**

| <b>Group</b>      | <b>T</b> | <b>N</b> | <b>M</b> | <b>PSA (ng/mL)</b> | <b>Grade Group</b> |
|-------------------|----------|----------|----------|--------------------|--------------------|
| <b>Stage I</b>    | cT1a-c   | N0       | M0       | PSA <10            | 1                  |
|                   | cT2a     | N0       | M0       | PSA <10            | 1                  |
|                   | pT2      | N0       | M0       | PSA <10            | 1                  |
| <b>Stage IIA</b>  | cT1a-c   | N0       | M0       | PSA ≥10 <20        | 1                  |
|                   | cT2a     | N0       | M0       | PSA ≥10 <20        | 1                  |
|                   | pT2      | N0       | M0       | PSA ≥10 <20        | 1                  |
|                   | cT2b     | N0       | M0       | PSA <20            | 1                  |
|                   | cT2c     | N0       | M0       | PSA <20            | 1                  |
| <b>Stage IIB</b>  | T1-2     | N0       | M0       | PSA <20            | 2                  |
| <b>Stage IIC</b>  | T1-2     | N0       | M0       | PSA <20            | 3                  |
|                   | T1-2     | N0       | M0       | PSA <20            | 4                  |
| <b>Stage IIIA</b> | T1-2     | N0       | M0       | PSA ≥20            | 1-4                |
| <b>Stage IIIB</b> | T3-4     | N0       | M0       | Any PSA            | 1-4                |
| <b>Stage IIIC</b> | Any T    | N0       | M0       | Any PSA            | 5                  |
| <b>Stage IVA</b>  | Any T    | N1       | M0       | Any PSA            | Any                |
| <b>Stage IVB</b>  | Any T    | Any N    | M1       | Any PSA            | Any                |

**Tabla 3 (5)** Tomada de guía NCCN cáncer de próstata Versión 2.2021

#### Tratamiento

Cuando el diagnóstico confirmado, es momento de valorar las características clínicas, bioquímicas y de imagen que permiten al paciente con CaP ser candidato a tratamiento radical curativo.

El objetivo final sobre el cual se toma una decisión terapéutica es la supervivencia cáncer específica. La prostatectomía radical (PR) y la radioterapia externa (RTE) son los procedimientos más empleados como tratamientos primarios del CaP clínicamente localizado. Ambos tratamientos están asociados a una supervivencia global a largo plazo.(6)

Dentro de las características clínicas se encuentra la edad del paciente, comorbilidades que presente el paciente, características del TR así como el deseo de operarse.(7)

En cuanto a las características bioquímicas se encuentra el APE inicial y el tiempo de duplicación de APE en caso de prolongarse el tratamiento radical desde el diagnóstico por más de 10 meses.

Para finalizar se pueden realizar estudios de imagen para descartar enfermedad metastásica ósea. En este caso el estudio de elección es un gammagrama óseo (GGO). Siendo especialmente útil en pacientes con APE inicial > 20 ng/ml. (8)

Los pacientes que cumplen con estos criterios se realiza la PR de 3 diferentes formas, abierta, laparoscópica y robótica. Dependiendo del centro a realizar el procedimiento y de la experiencia con la que cuenta el cirujano es la forma de realizar el procedimiento. Aunque se han observado disminución en cuanto al volumen de sangrado transoperatorio y el tiempo de recuperación en cuanto a un abordaje robótico y laparoscópico vs abierto. No se han observado diferencias en la sobrevida ni recurrencia bioquímica en estos tres tipos de abordajes.(7)

En el caso de la RTE es importante señalar que la dosis estándar de radiación actualmente es de 78Gy con técnica convencional (técnica de VMAT). La destrucción del epitelio glandular prostático parece ser dependiente de la dosis de radiación.

Pollack et al. comparando dosis de 70 y 78Gy, evidenciaron que el 80% de los pacientes alcanzaron un nadir de APE de 0.5 ng/ml con dosis de 78 Gy, y con 70 Gy solo el 67% alcanzaron este nadir.

El APE nadir se alcanzó entre los 18 y 36 meses de finalizada la RTE, y el nadir del APE promedio en los pacientes sin evidencia de enfermedad en la mayoría de los pacientes tratados con RTE es de 0.4-0.5 ng/ml.

La lenta disminución del APE en un largo tiempo para alcanzar el nadir es explicable porque la RTE no causa muerte celular inmediata. La rotura de la doble cadena del ADN del cromosoma celular no es inmediatamente fatal, pero no permite una reproducción celular exitosa. La muerte celular posmitótica no se expresa hasta que la célula intenta reproducirse; dado el largo tiempo para duplicarse la célula maligna en la mayoría de los cánceres prostáticos, una célula

fatalmente dañada puede sobrevivir de 18-24 meses, antes de que ocurra un intento sin éxito de la división celular y muerte.(6)

| Risk Group                | Clinical/Pathologic Features                                                                                                                                                                                     | Imaging <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Germline Testing <sup>b</sup>                                                                              | Molecular Biomarker Analysis of Tumor <sup>c</sup> | Initial Therapy             |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|
| Very low <sup>d</sup>     | Has all of the following:<br>• T1c<br>• Grade Group 1<br>• PSA <10 ng/mL<br>• Fewer than 3 positive biopsy fragments/cores positive, >50% cancer in each fragment/core<br>• PSA density <0.15 ng/mL <sup>2</sup> | Not indicated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Recommended if family history positive or intrafamilial inheritance history<br><a href="#">See PRGGS.1</a> | Not indicated                                      | <a href="#">See PRGGS.2</a> |
| Low <sup>e</sup>          | Has all of the following but does not qualify for very low risk:<br>• T1–T2a<br>• Grade Group 1<br>• PSA <10 ng/mL                                                                                               | Not indicated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Recommended if family history positive or intrafamilial inheritance history<br><a href="#">See PRGGS.1</a> | Consider if life expectancy ≥10 y <sup>f</sup>     | <a href="#">See PRGGS.4</a> |
| Intermediate <sup>g</sup> | Has all of the following:<br>• No high-risk group features<br>• No very-high-risk group features<br>• Has one or more intermediate risk features (IPRF),<br>• T2b–T2c<br>• Grade Group 2 or 3<br>• PSA <20 ng/mL | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>h</sup>: not recommended for staging</li> <li>• Pelvic abdominal imaging<sup>i</sup>: recommended if nomogram predicts &gt;10% probability of pelvic lymph node involvement</li> <li>• If regional or distant metastases are found, <a href="#">see PRGGS.6</a></li> </ul>            | Recommended if family history positive or intrafamilial inheritance history<br><a href="#">See PRGGS.1</a> | Consider if life expectancy ≥10 y <sup>f</sup>     | <a href="#">See PRGGS.5</a> |
|                           | Has one or more of the following:<br>• 1 IPRF<br>• Grade Group 1 or 2<br>• <10% biopsy cores positive <sup>g</sup>                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                    |                             |
| High                      | Has one or more of the following:<br>• 2 or 3 IPRFs<br>• Grade Group 3<br>• ≥10% biopsy cores positive <sup>g</sup>                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>h</sup>: recommended if T2 and PSA &gt;10 ng/mL</li> <li>• Pelvic abdominal imaging<sup>i</sup>: recommended if nomogram predicts &gt;10% probability of pelvic lymph node involvement</li> <li>• If regional or distant metastases are found, <a href="#">see PRGGS.6</a></li> </ul> | Recommended if family history positive or intrafamilial inheritance history<br><a href="#">See PRGGS.1</a> | Consider if life expectancy ≥10 y <sup>f</sup>     | <a href="#">See PRGGS.6</a> |
|                           | Has no very-high-risk features and has at least one high-risk feature:<br>• T3a OR<br>• Grade Group 4 or Grade Group 5 OR<br>• PSA >20 ng/mL                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                            |                                                    |                             |
| Very high                 | Has at least one of the following:<br>• T3b–T4<br>• Primary Gleason pattern 5<br>• ≥2 or 3 high-risk features<br>• ≥4 cores with Grade Group 4 or 5                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>h</sup>: recommended</li> <li>• Pelvic abdominal imaging<sup>i</sup>: recommended if nomogram predicts &gt;10% probability of pelvic lymph node involvement</li> <li>• If regional or distant metastases are found, <a href="#">see PRGGS.6</a></li> </ul>                            | Recommended                                                                                                | Not routinely recommended                          | <a href="#">See PRGGS.7</a> |

Tabla 4. (5) Tomada de guía NCCN cáncer de próstata Versión 2.2021  
Clasificación por grupos de riesgo de recidiva

## ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El aumento de la esperanza de vida de la población y las altas tasas de incidencia del CaP pueden dar lugar a un número creciente de pacientes que desarrollan falla bioquímica (FB) después de la PR o RTE.

Del 15-45% de los hombres intervenidos mediante PR desarrollará FB, de los cuales el 20-30% progresará a recurrencia clínica o metástasis

El paciente tratado con RT aún conserva la glándula prostática; no se alcanzan valores indetectables del APE. Hay marcada atrofia y reducción en el tamaño y número de las glándulas no malignas. Nadires altos están asociados a una disminución de la supervivencia libre de enfermedad. En pacientes que alcanzan un nadir de 0.5 ng/ml o menos del APE la supervivencia libre de FB fue del 80-90%.

El seguimiento se realiza de forma estandarizado, con APE cada 3-6 meses en el primer año después de la cirugía o RTE, cada 6 meses en el segundo y tercer año, y luego anualmente. La FB se definió en pacientes sometidos a PR como un nivel confirmado en 2 ocasiones de APE en suero  $\geq 0.2$  ng/dl.

La Asociación Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) propuso la definición de FB cuando hay 2 elevaciones sucesivas del APE, después de alcanzar el nadir; mayor de 2 ng/ml + APE nadir en el caso de pacientes sometidos a RTE o 2 elevaciones sucesivas de APE después de alcanzar el nadir, mayor de 0.2 ng/ml + APE nadir en caso de PR.

Las variables incluidas en el modelo fueron: edad en la cirugía, APE inicial, puntuación de Gleason/ISUP (6, 7 [3+4], 7 [4+3],  $\geq 8$ ), estadio patológico ( $\leq$  pT2c vs  $\geq$  pT3a), estado del margen quirúrgico (positivo vs negativo), estado patológico de los ganglios (pN0, pN1, Nx), extensión extracapsular, grupo de riesgo de la NCCN (Tabla 4) y la historia familiar de CaP.(8).

El **objetivo general** de este trabajo, fue comparar la tasa de falla bioquímica en pacientes con cáncer de próstata no metastásico que recibieron tratamiento radical a base de radioterapia de haz externo vs prostatectomía radical en el HEP.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La radioterapia de haz externo y la prostatectomía radical son tratamientos válidos para el cáncer de próstata localizado, no metastásico; en el hospital se cuenta con ambos tipos de terapia.

Es necesario determinar la tasa de falla bioquímica de cada una de estas terapias en la población de HES Puebla, para demostrar que ambos tratamientos son opciones válidas, y que será un análisis individualizado de los pacientes el que nos lleve a determinar el mejor tratamiento.

La pregunta de investigación de este estudio fue la siguiente:

¿Cuál es la falla bioquímica que se presenta en pacientes con cáncer de próstata no metastásico sometidos a radioterapia de haz externo en comparación con pacientes tratados con prostatectomía radical en HES Puebla?

## **JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de próstata (CaP) es la segunda neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en el mundo, y en México ocupa el primer lugar en prevalencia y mortalidad en varones de la tercera edad.

Por lo anterior el tamizaje del CaP se empieza desde los 50 años de edad en la población en general y a partir de los 45 años en pacientes con antecedentes familiares o de alto riesgo. Esto ha provocado cambios en cuanto a la historia natural de la enfermedad, porque se logra identificar pacientes con CP en estadios clínicos más tempranos. Por lo que un gran número de pacientes son candidatos a recibir tratamiento con fines curativos, como la radioterapia de haz externo (RTE) y el estándar de oro, la prostatectomía radical (PR).

Por lo anterior en este estudio se busca comparar la tasa de falla bioquímica entre estos dos tipos de tratamientos para el cáncer de próstata o metastásico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio observacional, comparativo, retrospectivo y unicéntrico mediante la revisión de expedientes de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata no metastásico y que hayan recibido como tratamiento la prostatectomía radical o la radioterapia de haz externo y que lleven su seguimiento en el HES Puebla

### **Pacientes:**

Este estudio se realizó en pacientes con cáncer de próstata no metastásico, que recibieron tratamiento con RTE o PR en el periodo abarcado entre los años 2018 a 2020, y mantuvieron seguimiento por parte del servicio de urología en el Hospital de Especialidades Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se evaluó la tasa de falla bioquímica, con base en estudios de laboratorio (APE). Se analizaron estos datos y se presentan en este estudio de forma organizada y sintetizada, dentro del periodo señalado con anterioridad.

En este estudio se incluyeron pacientes que pertenecen a la población de derechohabientes del Hospital de Especialidades Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Los criterios de inclusión que se utilizaron para seleccionar a nuestra población fueron:**

Pacientes masculinos mayores de 18 años de edad, con cáncer de próstata no metastásico que hayan recibido tratamiento radical en base a prostatectomía radical o radioterapia de haz externo y que continúen su seguimiento en HES Puebla.

Se excluyeron a aquellos pacientes con cáncer de próstata no metastásico que no cuenten con expediente clínico completo y aquellos que no cuenten con un seguimiento adecuado.

Finalmente se eliminaron a aquellos pacientes que hayan abandonado su seguimiento por parte del servicio de urología del HES, pacientes que presenten progresión ósea o visceral durante su seguimiento.

### **Instrumentos**

Revisión de expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Los datos obtenidos se introducirán en una base de datos para su análisis estadístico.

### **Los objetivos específicos fueron:**

- Analizar la tasa de falla bioquímica de ambos tratamientos.
- Estimar la prevalencia de las características adversas en pacientes con cáncer de próstata posoperados de prostatectomía radical.
- Estimar la prevalencia de las características adversas en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia de haz externo.
- Establecer las complicaciones implícitas en cada procedimiento.
- Analizar los efectos secundarios que se pueden presentar en cada procedimiento.

Para demostrar estos objetivos se utilizaron las siguientes variables: edad, tratamiento realizado, APE nadir, APE actual, APE inicial, falla bioquímica, ISUP, estadio, tiempo de seguimiento, adyuvancia con BAT.

### **Procedimientos:**

Se crearán dos cohortes en función del tratamiento que hayan recibido los pacientes, se calculó el tamaño de muestro con la fórmula de estimación para poblaciones infinitas, con un total de 50 pacientes.

Al ser un estudio de escrutinio, no se realizó algún procedimiento o intervención en los pacientes.

**Nuestras variables de estudio fueron las siguientes:**

- Variables independientes: Prostatectomía radical, radioterapia de haz externo, edad, tiempo de seguimiento
- Variables dependientes: Falla bioquímica (S/N), APE inicial, -APE NADIR, estadio clínico, -ISUP, factores adversos, dosis de radiación, terapia privativa de andrógenos con RT (si/no/tiempo), complicaciones post radiación, complicaciones posteriores a PR.

**La estrategia de trabajo fue la siguiente:** se buscaron pacientes con cáncer próstata no metastásico que hayan recibido tratamiento con RTE o PR, y que continúen seguimiento por parte del servicio de urología del Hospital de Especialidades Puebla del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se evaluó la tasa de falla bioquímica, con base en estudios de laboratorio. Finalmente se analizaron estos datos y se presentaron en este estudio de forma organizada y sintetizada, dentro del periodo señalado con anterioridad.

La recolección de datos se realizó mediante la evaluación de pacientes que acudieron a consulta, la búsqueda de los expedientes clínicos de los mismos, así como la revisión de sus estudios de imagen. Estos datos serán organizados en una hoja de recolección de datos, la cual se encuentra en el apartado de anexos más adelante. Esta hoja se incluyó el número de seguridad social, edad, sexo, tipo de terapia blanco recibida, presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, tiempo de recurrencia y/o progresión de la enfermedad posterior a la nefrectomía, los sitios metastásicos, así como la respuesta al tratamiento a los 12 meses.

Los recursos humanos fueron los investigadores asociados e investigador responsable del protocolo.

Los recursos materiales utilizados: equipo de cómputo personal del investigador, así como el equipo de cómputo de la institución, hojas blancas de papel bond para la recolección de los datos, bolígrafos de distintos colores para el llenado de las hojas de recolección de datos, expedientes clínicos físicos y electrónicos de los pacientes, sus estudios de laboratorio.

Los recursos financieros estuvieron dados por la unidad médica participante, así como los investigadores del trabajo.

#### **Análisis estadístico:**

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Para demostrar la hipótesis chi cuadrada, dependiendo de la distribución de los datos.

Todos los cálculos se realizarán mediante los programas Epi Info 7 y Minitab Statistical 21 para Windows.

#### **Aspectos éticos:**

El estudio será aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas.

En todo momento se conservó el anonimato de los participantes y los datos serán utilizados únicamente con fines científicos.

## RESULTADOS

Se analizó una muestra de 50 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico, con una edad entre un rango de 60 – 88 años (media 70.34).

| EDAD  |        |        |
|-------|--------|--------|
| MEDIA | MÍNIMA | MÁXIMA |
| 70.34 | 60     | 88     |

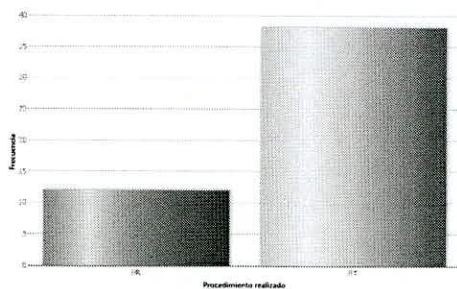
Tabla 1. Edad

Estos pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical o radioterapia de haz externo en una frecuencia de 24% vs 76% respectivamente. (Tabla 2, gráfica 1)

| PROCEDIMIENTO REALIZADO |    |      |
|-------------------------|----|------|
| PROSTATECTOMIA RADICAL  | 12 | 24 % |
| RADIOTERAPIA            | 38 | 76%  |
| TOTAL                   | 50 | 100% |

Tabla 2. Procedimiento realizado.

Procedimientos realizados



Gráfica 1. Procedimiento realizado

Se realizó en cada paciente la medición del APE inicial, con un rango que va de 4.55 a 888 ng/ml, obteniendo como media un APE inicial de 51.8, (Tabla 3)

| APE INICIAL |        |        |
|-------------|--------|--------|
| MEDIA       | MÍNIMA | MÁXIMA |
| 51.8        | 4.55   | 883    |

Tabla 3. APE inicial.

También se realizó en cada paciente la medición del APE nadir, con un rango que va de 0.001 a 35.67 ng/ml con una media de 2.3. (Tabla 4)

| APE NADIR |        |        |
|-----------|--------|--------|
| MEDIA     | MÍNIMA | MÁXIMA |
| 2.3       | 0.0010 | 35.67  |

Tabla 4. APE nadir

De la muestra total, 11 pacientes presentaron falla bioquímica lo que representa un 22% de los pacientes estudiados. (Tabla 5)

| FALLA BIOQUÍMICA |    |            |
|------------------|----|------------|
|                  |    | PORCENTAJE |
| SI               | 11 | 22         |
| NO               | 39 | 78         |
| TOTAL            | 50 | 100        |

Tabla 5. Pacientes con falla bioquímica

Del total de los pacientes que presentó falla bioquímica se clasifico por grupo de procedimiento realizado, un 18.18% fueron pacientes sometidos a prostatectomía radical y 81.82% sometidos a radioterapia de haz externo.

Al compararse la falla bioquímica entre ambos grupos se obtuvo una  $p=0.012$ . (Tabla 6).

| FALLA BIOQUÍMICA POR PROCEDIMIENTO REALIZADO |    |    |            |
|----------------------------------------------|----|----|------------|
|                                              | SI | NO | PORCENTAJE |
| PR                                           | 2  | 10 | 18.18      |
| RT                                           | 9  | 29 | 81.82      |
| TOTAL                                        | 11 | 39 | 100        |

Tabla 6. Comparación de pacientes con falla bioquímica por procedimiento realizado

En cuanto a las complicaciones presentadas posterior al tratamiento, el 84% de los pacientes no presentó complicación y el 16% restante si presentó. (Tabla 7)

| COMPLICACIONES     |            |            |
|--------------------|------------|------------|
|                    | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
| CISTITIS           | 2          | 4          |
| DISFUNCIÓN ERECTIL | 2          | 4          |
| ESTENOSIS          | 4          | 8          |
| NINGUNO            | 42         | 88         |
| TOTAL              | 50         | 100        |

Tabla 7. Complicaciones posteriores a tratamiento

Con los efectos secundarios se obtuvo un 94% de pacientes libres de estos. (Tabla 8).

| EFECTOS SECUNDARIOS |            |            |
|---------------------|------------|------------|
|                     | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
| HEMATURIA           | 2          | 4          |
| RECTORRAGIA         | 1          | 2          |
| NINGUNO             | 47         | 94         |
| TOTAL               | 50         | 100        |

Tabla 8. Efectos secundarios posteriores a tratamiento

Cada uno se distribuyó acorde a su tratamiento realizado. (Tabla 9 y 10)

| COMPLICACIONES POR PROCEDIMIENTO REALIZADO |                           |                                |            |
|--------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------|
|                                            | PROSTATECTOMÍA<br>RADICAL | RADIOTERAPIA DE HAZ<br>EXTERNO | PORCENTAJE |
| CISTITIS                                   | 1                         | 1                              | 4          |
| DISFUNCIÓN ERECTIL                         | 2                         | 0                              | 4          |
| ESTENOSIS                                  | 1                         | 3                              | 8          |
| NINGUNA                                    | 8                         | 34                             | 84         |
| TOTAL                                      | 12                        | 38                             | 100        |

Tabla 9. Complicaciones por procedimiento realizado

| EFECTOS SECUNDARIOS POR PROCEDIMIENTO REALIZADO |                           |                                |            |
|-------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------|
|                                                 | PROSTATECTOMÍA<br>RADICAL | RADIOTERAPIA DE HAZ<br>EXTERNO | PORCENTAJE |
| HEMATURIA                                       | 1                         | 1                              | 4          |
| RECTORRAGIA                                     | 0                         | 1                              | 2          |
| NINGUNA                                         | 11                        | 36                             | 94         |
| TOTAL                                           | 12                        | 38                             | 100        |

Tabla 10. Efectos secundarios por procedimiento realizado

## DISCUSIÓN

Resulta fundamental, para lograr un adecuado control en el cáncer de próstata no metastásico, realizar un diagnóstico temprano, así como la adecuada selección del tratamiento a realizar, en base a las características propias de cada paciente.

A pesar del surgimiento de nuevas formas terapéuticas para el CaP no metastásico, la PR continúa siendo el único procedimiento quirúrgico con fines curativos. A pesar de ser una técnica que se ha perfeccionado con el tiempo, este procedimiento aún se asocia con mortalidad y morbilidad elevadas. Por lo que se ha tratado de encontrar terapias con menos complicaciones y menos invasivas; fue así como surgió la RT.

Actualmente, se sabe que para el tratamiento del cáncer de próstata localizado existe la PR y la RT de haz externo, como tratamientos eficaces para lograr su adecuado control; la primera teniendo como ventaja principal el rápido control del APE, así como en caso de falla bioquímica, tener la RT y la terapia hormonal como segunda y tercera línea de tratamiento, respectivamente. Por parte de la RT es una terapia menos invasiva y con menor riesgo de complicaciones; sin embargo, requiriendo uso de terapia hormonal neo y adyuvante, y un control del APE en un periodo de tiempo más prolongado.

Ni la edad, ni el APE inicial, se consideraron como parámetros de relevancia para decidir el tratamiento adecuado, a diferencia del estadio clínico, el resultado histopatológico, así como comorbilidades, que presentaron los pacientes.

De acuerdo a nuestros resultados la falla bioquímica es igual para los dos procedimientos descritos con una significancia estadística de  $p = 0,012$ .

Los resultados de nuestra comparación se relacionan con otros estudios similares, donde se investigan los mismos procedimientos, por lo que, aunque nuestra población es limitada, se confirma nuestra hipótesis alterna.

Por lo que la selección del adecuado procedimiento para lograr el control óptimo del cáncer de próstata no metastásico es importante, tomando en cuenta las características clínicas, patológicas y deseos del paciente.

Actualmente se considera a la PR como el estándar de oro para el tratamiento de esta patología, sin embargo, como se observa en los resultados, la mayoría de los pacientes de nuestra población, son enviados a RT, y en menor medida para PR. Esto es debido a que en el momento de realizar el diagnóstico de CaP, este se encuentra en estadios más avanzados, donde ya no es posible realizar la cirugía.

Dentro de las comparaciones en cuanto a complicaciones, se observó que las más importantes relacionadas a la PR se presentan inmediatamente posterior a la cirugía, como la hemorragia; y que los efectos adversos más comunes son los descritos en la bibliografía. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes evaluados

se presentó un periodo postratamiento libre de efectos secundarios y complicaciones.

En cuanto a la RT el efecto adverso más común fue la hematuria y las complicaciones más importantes que se presentaron fueron la cistitis, de igual forma de acuerdo a lo establecido en la literatura, aunque dentro de la población evaluada, se presentó un periodo postratamiento libre de efectos secundarios.

Se logró disminuir el APE para cada grupo de población evaluada, independientemente de otras variables, como ISUP, estadio clínico y grupo de riesgo.

El tiempo libre de falla bioquímica entre los grupos de pacientes que lo presentaron, fue variable, siendo mayor en pacientes con RT, que con PR. Esto puede ser secundario al empleo de terapia hormonal neoadyuvante en el 100% de los pacientes con RT, que logra un adecuado control del APE por más tiempo. Sin embargo, en los pacientes que recibieron RT, presentaron características clínicas e histopatológicas más desfavorables.

En el caso de los pacientes que recibieron PR y que presentaron falla bioquímica, aún se pueden realizar terapias para lograr el adecuado control del APE, como RT adyuvante y terapia hormonal adyuvante.

En el caso de pacientes con falla bioquímica que recibieron RT, solo se cuenta con terapia hormonal como segunda línea de tratamiento.

Es importante mencionar que el cáncer de próstata es una patología compleja en el que se requiere un tiempo de estudio prolongado, para valorar en forma global otros resultados, como la tasa libre de metástasis, la sobrevida global, la sobrevida específica de cáncer, sin embargo, con respecto al análisis de nuestros resultados nos damos cuenta que las dos terapias son viables y están disponibles en nuestro medio.

## **CONCLUSIONES:**

La tasa de falla bioquímica presentada en la población con cáncer de próstata no metastásico, independiente del procedimiento radical de control, son similares.

Aunque la PR es el procedimiento de primera línea para el tratamiento del cáncer de próstata no metastásico, la ventana terapéutica es estrecha, por lo que la gran mayoría de los pacientes evaluados en nuestra población ya no se consideran candidatos para la misma.

Es necesario un seguimiento más amplio para comparar variables como sobrevida global de enfermedad, sobrevida específica de cáncer, sobrevida libre de progresión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liss MA, Thompson IM. Prostate cancer prevention with 5-alpha reductase inhibitors : concepts and controversies. 2017;10-3.
  2. Zanatta DA, Andrade RJ, Pacagnan EF, München LW, Rosangela AB, Mercante VCFI, et al. Early stage prostate cancer : biochemical recurrence after treatment. 2014;40(2):137-45.
  3. Gleason T. Resumen : Summary : Key words : 2017;34(1):2-8.
  4. Cruces HU. carcinoma de próstata : implicaciones y controversias de la clasificación ISUP Donald Floyd Gleason , 1920-2008 University of Minnesota. 2013;
  5. Blocks NE. Prostate Cancer. 2020;
  6. Zonana-farca E, Sedano-lozano A, Ramirez-perez EA, Zárate-osorno A. Radioterapia externa en el tratamiento del cáncer de la próstata : experiencia personal 1993-2015. Rev Mex Urol [Internet]. 2016;76(5):298-310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.uromx.2016.05.006>
  7. Acosta N, Varela R, Andrés J. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. 2017;21(2).
  8. Spradley DE, Mchugh DJ, Morris MJ, Morgans AK. Management of Biochemically Recurrent Prostate Cancer : Ensuring the Right Treatment of the Right Patient at the Right Time. 2020;355-62.
- Aboussaly R, Thompson IM, Platz EA, Campbell-Walsh Urology. Edición 10, Elsevier. 2012. Cap. 95 Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer, pp 2704-25
9. Garcia-Perdomo Herney Andrés, Zapata-Copete James Alejandro, Sánchez Adalberto. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. Rev Fac. Med. 2018; 66(3): 429-437.

10. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, et al. *BCRA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 1230-4
11. Aboussaly R, Thompson IM, Platz EA, Campbell-Walsh Urology. Edición 10, Elsevier. 2012. Cap. 99 Early detection, diagnosis and staging of prostate cancer, pp 2763-27
12. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311:1143.
13. Acosta N, Varela R, Mesa J.A, et al. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(2):113-125
14. Zhang H, Qi C, Li L, Luo F, Xu Y. Clinical significance of *NUCB2* mRNA expression in prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32:56
15. Litwin MS, Tan H. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017;317(24):2532–2542.
16. Zhang, Lj., Wu, B., Zha, Zl. *et al.* La invasión perineural como predictor independiente de la recurrencia bioquímica en el cáncer de próstata después de la prostatectomía radical o la radioterapia: una revisión sistemática y un metanálisis. *BMC Urol* 18, 5 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0319-6>

## ANEXOS

### Hoja de recolección de datos

Paciente:

1. NSS:

2. Edad:

3. Sexo:

4. Diagnóstico:

5. Pro cedimiento

|                             |    |    |
|-----------------------------|----|----|
| Prostatectomía radical      | Sí | NO |
| Radioterapia de haz externo | Sí | NO |

6. Dosis de radiación:

7. Falla bioquímica:

|    |    |
|----|----|
| SI | NO |
|----|----|

8. Complicaciones posterior a PR:

|                     |    |    |
|---------------------|----|----|
| Cistitis            | Sí | NO |
| Hematuria           | Sí | NO |
| Diarrea crónica     | Sí | NO |
| Estenosis de uretra | Sí | NO |

9. Complicaciones posterior a RT

|           |    |    |
|-----------|----|----|
| Hematuria | Sí | NO |
| Cistitis  | Sí | NO |

|                     |    |    |
|---------------------|----|----|
| Diarrea crónica     | Si | NO |
| Estenosis de uretra | Si | NO |

**10. Efectos secundarios posterior a PR:**

|                                  |    |    |
|----------------------------------|----|----|
| Hematuria                        | Si | NO |
| Estancia hospitalaria prolongada | Si | NO |
| Fuga de orina                    | Si | NO |

**11. Efectos secundarios posterior a RT de haz externo:**

|             |    |    |
|-------------|----|----|
| Hematuria   | Si | NO |
| Diarrea     | Si | NO |
| Rectorragia | Si | NO |

## Carta de consentimiento informado

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b><br><b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD</b><br><b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b><br><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b><br><b>(ADULTOS)</b> |
| <b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| Nombre del estudio:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |
| Patrocinador externo (si aplica):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |
| Lugar y fecha:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| Número de registro:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |
| Justificación y objetivo del estudio:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |
| Procedimientos:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                |
| Posibles riesgos y molestias:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                |
| Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                |
| Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                |
| Participación o retiro:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                |
| Privacidad y confidencialidad:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| En caso de colección de material biológico (si aplica):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                |
| <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | No autoriza que se tome la muestra.<br>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.<br>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.                                                  |
| Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |
| Beneficios al término del estudio:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                |
| En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| Investigador Responsable:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                |
| Colaboradores:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
| En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a> |                                                                                                                                                                                                                                |
| Nombre y firma del sujeto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento                                                                                                                                                                              |
| Testigo 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Testigo 2                                                                                                                                                                                                                      |
| Nombre, dirección, relación y firma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nombre, dirección, relación y firma                                                                                                                                                                                            |
| Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |
| Clave: 2810-009-013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |

# VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

| Variable               | Definición conceptual                                                                                                                                           | Definición operacional                                                    | Tipo de variable | Escala   | Valores                    |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|----------------------------|
| Prostatectomía radical | Cirugía laparoscópica o abierta en la que se extrae la próstata y vesículas seminales                                                                           | Pacientes que aceptaron cirugía                                           | Cualitativa      | Nominal  | - Si<br>- No               |
| Radioterapia externa   | Uso de radiación para la destrucción del epitelio glandular prostático                                                                                          | Pacientes que aceptaron radioterapia                                      | Cualitativa      | Nominal  | - Si<br>- No               |
| Estadio clínico        | Estadio del cáncer (cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo) que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía.[20] | Estadio asignado en consulta externa con base en Guías NCCN.              | Cualitativa      | Ordinal  | -I<br>-II<br>-III<br>-IV   |
| Grado de tumor (GTP)   | El grado histológico es definido por la escala de Gleason.                                                                                                      | ISUP determinado por el servicio de anatomía patológica del HEP.          | Cualitativa      | Ordinal  | -1<br>-2<br>-3<br>-4<br>-5 |
| Edad (años)            | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento                                                                                   | Número de años que presenta el paciente al momento de recibir tratamiento | Cuantitativa     | Discreta | - 45-80 años               |

|                                       |                                                                                            |                                                                                                                                           |              |          |                                         |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|-----------------------------------------|
| <b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>  | Tiempo que ha estado en seguimiento una persona posterior al diagnóstico de una enfermedad | Número de meses que ha estado en revisión el paciente posterior a recibir tratamiento radical                                             | Cuantitativa | Ordinal  | - 1<br>- 2<br>- 3<br>- 4<br>- 5<br>- 24 |
| <b>APE inicial (Ng/ml)</b>            | APE previo inmediato al diagnóstico de cáncer de próstata                                  | APE observado en consulta de primera vez.                                                                                                 | Cuantitativa | Continua |                                         |
| <b>APE Nadir (Ng/ml)</b>              | APE más bajo posterior tratamiento radical .[10]                                           | APE más bajo observado en expediente de paciente                                                                                          | Cuantitativa | Continua |                                         |
| <b>Falla bioquímica</b>               | Dos aumentos consecutivos de APE sobre el APE nadir                                        | Elevación > 2 ng/ml sobre el nadir en pacientes sometidos a RT.<br><br>Elevación de 0.2 ng/ml sobre el nadir en pacientes sometidos a PR. | Cualitativa  | Nominal  | - Si<br>- No                            |
| <b>Factores adversos patológicos.</b> | Del resultado de patología, características de mal pronóstico de la enfermedad             | -Gleason >8<br>-Bordes positivos<br>-Invasión a cuello vesical o vesículas seminales                                                      | Cualitativa  | Nominal  | - Si<br>- No                            |
| <b>Dosis de radiación. (Fracción)</b> | Cantidad de radiación en Gy administrados para lograr el control de la enfermedad          | Dosis y fracciones de RT administrados en Gy                                                                                              | Cualitativa  | Ordinal  | -Moderada<br>Convencion<br>al<br>-Ultra |
| <b>Terapia privativa de</b>           | Administración de medicamentos que                                                         | Administración de BAT (Análogo LHRH +                                                                                                     | Cualitativa  | Nominal  | - Si<br>- No                            |

|                                                        |                                                                                                           |                                                                                                                                    |             |             |          |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|----------|
| <b>andrógenos<br/>adyuvante a<br/>RT</b>               | suprimen el eje<br>hipotálamo, hipófisis,<br>gónadas.                                                     | Inhibidor de los<br>receptores de<br>(testosterona)                                                                                |             |             |          |
| <b>Complicaciones post<br/>radiación</b>               | Complicaciones<br>presentes posterior a<br>terminar radiación de<br>haz externo                           | Cistitis<br>Hematuria<br>Diarrea crónica<br>Estenosis de uretra                                                                    | Cualitativa | Nomin<br>al | -<br>- N |
| <b>Complicaciones<br/>posterior a<br/>PR</b>           | Complicaciones<br>presentes durante o<br>posterior a realizar<br>PR                                       | Linfedema<br>Disfunción eréctil<br>Incontinencia<br>Estenosis de uretra<br>Linfadenectomía<br>Hemorragia<br>Tromboembolia pulmonar | Cualitativa | Nomin<br>al | -<br>- N |
| <b>Efectos<br/>secundarios<br/>de la<br/>radiación</b> | Efectos secundarios<br>que presentan a los<br>pacientes durante el<br>tratamiento de RT de<br>haz externo | Hematuria<br>Diarrea<br>Rectorragia                                                                                                | Cualitativa | Nomin<br>al | -<br>- N |
| <b>Efectos<br/>secundarios<br/>de la PR</b>            | Efectos secundarios<br>que presentan los<br>pacientes posterior a<br>la PR                                | Hematuria<br>Estancia hospitalaria<br>prolongada<br>Fuga de orina                                                                  | Cualitativa | Nomin<br>al | -<br>- N |

## Cronograma de actividades

| Actividades                                   | Enero a marzo<br>2021 | Abril a Junio<br>2021 | Junio a<br>Septiembre 2021 | Octubre a<br>noviembre 2021 | Octubre a<br>noviembre 2021 |
|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Recopilación de la bibliografía               | X                     |                       |                            |                             |                             |
| Elaboración del protocolo                     | X                     | X                     |                            |                             |                             |
| Autorización del protocolo                    |                       | X                     | X                          |                             |                             |
| Captura de información                        |                       |                       | X                          |                             |                             |
| Análisis de datos                             |                       |                       |                            | X                           |                             |
| elaboración final                             |                       |                       |                            | X                           | X                           |
| Difusión de la investigación y sus resultados |                       |                       |                            |                             | X                           |

**Índice de abreviaturas:**

CaP: Cáncer de próstata

RR: Riesgo relativo

AR: Receptor de andrógenos

BRCA2: Breast Cancer susceptibility protein type 2

APE: Antígeno prostático específico

BCR: Biomarcadores asociados a cáncer resistencia

DAB2IP: Proteína interactuante DAB2

NUCB2: Nucleobindina 2

TMPRSS2-ERG: Proteasa transmembrana serina 2 - gen relacionado con ETS

TR: Tacto rectal

BTRP: Biopsia transrectal de próstata

RTUP: Resección transuretral de próstata

ISUP: Sociedad internacional de patología urológica

PR: Prostectomía radical

RTE; Radioterapia de haz externo

GGO: Gammagrama óseo

FB: Falla bioquímica

TEP: Tromboembolia pulmonar