



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
UROLOGÍA GENERAL Y ONCOLÓGICA

PREDICCIÓN DE RESULTADOS DE LA TERAPIA
PRIMARIA DE PRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS
PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
UTILIZANDO EL J-CAPRA SCORE

Nombre del Autor: DRA. CLAUDIA PAOLA MELGAREJO ANAMARÍA

Nombre del Asesor: DR. GILMER ARCENIO DÍAZ PÉREZ

LIMA – PERÚ

2019

I. RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata es la forma más común de cáncer en el hombre. En el Perú es frecuente el diagnóstico de cáncer de próstata en estadios avanzados metastásicos, siendo el tratamiento principal la terapia de privación de andrógenos (ADT). Dada la necesidad de nuevas herramientas que puedan predecir la progresión y la supervivencia de pacientes con cáncer avanzado en el momento del diagnóstico, se desarrolló un sistema de estratificación de riesgo en pacientes que son tratados con ADT primaria, llamado J CAPRA score. Este puntaje utiliza la escala de gleason, el PSA y el TNM, clasificando a los pacientes en grupos de riesgo, ofreciendo una estimación en la supervivencia sin progresión de enfermedad, sobrevida cáncer específica y sobrevida global del cáncer de próstata.

Objetivos: Evaluar la capacidad discriminativa diagnóstica del JCAPRA score para predecir progresión de enfermedad o resistencia a la castración en pacientes con cáncer de próstata metastásico en una institución de cáncer en Perú. Determinar sobrevida libre de progresión de enfermedad y sobrevida global de pacientes con cáncer de próstata metastásico y factores asociados para identificar a pacientes que presentarán progresión de la enfermedad.

Material y Métodos: El estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo. Se obtendrá información de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado metastásico, obteniendo datos como edad, antígeno prostático específico al diagnóstico y en el seguimiento, escala de Gleason, escala TNM, tipo de terapia hormonal, bloqueo hormonal total o no, seguimiento en 5 años de aparición de resistencia a la castración o mortalidad y cálculo del JCAPRA score. Estos datos serán analizados con STATA vs 15 para el análisis estadístico.

Palabras Clave: Cáncer de próstata metastásico, terapia de privación androgénica, JCAPRA score.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la forma más común de cáncer en el hombre. La incidencia del cáncer de próstata varía en todo el mundo, según los factores étnicos, genéticos, influencias alimentarias, ambientales y las prácticas locales de diagnóstico y detección. La incidencia es alta en los Estados Unidos, debido a la detección temprana con el antígeno prostático específico (PSA), donde la tasa mundial estandarizada para el diagnóstico fue de 113.7 por 100.000 habitantes (1). En otras partes del mundo como en Japón, estas tasas fueron de 11.3 a 22, y en el Perú esta tasa de incidencia estandarizada fue de 48,6 por 100.000 hombres (2). En EEUU solo el 5% tiene enfermedad metastásica nodal o distante en el momento del diagnóstico, comparándolo por ejemplo con Japón, donde el 21% de los pacientes tienen metástasis a distancia al diagnóstico (3). En el Perú, en el último quinquenio se ha visto que 21% de pacientes fueron diagnosticados en estadio I-II; 42% estadio III, y 37% en estadios avanzados (metastásicos) (2).

El cáncer de próstata es reconocido como una condición dependiente de andrógenos, por lo que el crecimiento del tumor es estimulado por esta hormona. Por lo tanto, la terapia de privación de andrógenos (ADT) reduce la producción de andrógenos e inhibe la acción de estas células neoplásicas, siendo un pilar fundamental para el tratamiento del cáncer de próstata recurrente o avanzado. (4)

Existe una necesidad de nuevas herramientas que puedan predecir la progresión de enfermedad y la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata metastásico en el momento del diagnóstico, esto debido al aumento de la resistencia a la castración en estos pacientes (5). Para desarrollar un sistema de estratificación de riesgo para estos pacientes que generalmente se tratan con ADT primaria, la puntuación J-CAPRA (Japan Cancer of the Prostate Risk Assessment) se desarrolló utilizando los datos de la base de datos CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) de EE. UU y el registro J-CaP, un registro de cáncer en Japón, que incluye un alta proporción de pacientes tratados con ADT primaria (1,3)

El puntaje J-CAPRA se derivó de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox utilizando las variables de puntuación de Gleason, PSA, etapa T, etapa N y etapa M. Este puntaje es novedoso y validado, ofreciendo una estimación de riesgo para la supervivencia sin progresión, sobrevida cáncer específica y sobrevida global en pacientes que reciben ADT primaria. (6,7) Este puntaje divide tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto riesgo. (8)

Dada la necesidad de conocer sobrevida y progresión de enfermedad de pacientes con cáncer de próstata en nuestro país, el objetivo de este estudio es determinar la capacidad discriminativa diagnóstica del JCAPRA score para predecir progresión de enfermedad o resistencia a la castración en pacientes con cáncer de próstata metastásico en una institución de cáncer en Perú. Además conocer la sobrevida libre de progresión de enfermedad y sobrevida global de pacientes con cáncer de próstata metastásico y factores asociados (por ejemplo el PSA nadir después de iniciada la terapia de privación de andrógenos) para identificar a pacientes que presentarán progresión de la enfermedad (9).

El estudio es relevante ya que se obtendrá conocimiento sobre los pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con terapia hormonal de una institución de cáncer en nuestro país, y los factores asociados para identificar a pacientes que presentarán progresión de la enfermedad. Esto ayudará en un futuro a mejoras en el diagnóstico, estadiaje y variedad en tratamientos oportunos; así como base para la elaboración de otros estudios relacionados al tema.

III. OBJETIVOS

1. Evaluar la capacidad discriminativa diagnóstica del JCAPRA score para predecir progresión de enfermedad o resistencia a la castración en pacientes con cáncer de próstata metastásico en una institución de cáncer en Perú.
2. Determinar cuál es la sobrevida libre de progresión de enfermedad y sobrevida global de pacientes con cáncer de próstata metastásico en una institución de salud en Perú.
3. Conocer los factores asociados para identificar a pacientes con cáncer de próstata metastásico que presentarán progresión de la enfermedad.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Es un estudio Observacional, descriptivo, retrospectivo. Las variables serán medidas y descritas en un momento dado en el tiempo, no se va a someter a las personas a una potencial causa de enfermedad, es decir no se realizara intervención alguna sobre los sujetos de estudio, ya que se revisará historias clínicas.

b) Población:

Pacientes atendidos en el Servicio de Urología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con diagnóstico de Cáncer de Próstata avanzado metastásico en los años 2010 al 2015.

1. Criterios de Inclusión:

- Pacientes con resultado de anatomía patológica de cáncer de próstata y que tengan un estadio clínico avanzado metastásico.
- Paciente que hayan recibido tratamiento de hormonoterapia como primera línea.

2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no hayan tenido seguimiento post tratamiento.
- Paciente que hayan recibido otro tipo de tratamiento diferente a hormonoterapia como primera línea

c) Definición operacional de variables y co-variables:

J CAPRA score:

- Definición: Sistema de estratificación de riesgo para pacientes con cáncer de próstata que se tratan con ADT primaria. Usa la puntuación de Gleason, PSA, etapa T, etapa N y etapa M. Se divide en bajo (0 a 2), intermedio (3 a 7) y alto riesgo (8 a 12).
- Tipo de variable: cualitativa politómica.
- Escala de Medición: ordinal.

Resistencia a la castración:

- Definición: Testosterona <50 ng/dl más progresión bioquímica (tres aumentos consecutivos de PSA en más de 2ng/ml, separados en una semana) y/o progresión radiológica (aparición de dos o más nuevas lesiones en el hueso o metástasis visceral).
- Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: nominal.

Antígeno prostático específico:

- Definición: Glicoproteína formada por células epiteliales de la próstata, valor Normal sérico: <4 mg/dl.
- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Escala de Medición: razón.

Tipo de terapia hormonal:

- Definición: Castración quirúrgica, castración química (Análogos de la GNRH, antagonistas de GNRH).
- Tipo de variable: cualitativa politómica.
- Escala de medición: nominal.

Bloqueo Hormonal total:

- Definición: Es agregar al bloqueo hormonal un antiandrógeno como la bicalutamida.
- Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: nominal.

Escala de Gleason:

- Definición: Mide el grado de agresividad del cáncer de próstata según el grado de diferenciación celular. La sociedad internacional de urología patológica (ISUP) lo divide en la siguiente escala: Uno: gleason del 2 a 6; dos: gleason 7 (3 + 4); tres: gleason 7(4 + 3); cuatro: gleason 8 (4 + 4 or 3 + 5 or 5 + 3); cinco: gleason 9 al 10.
- Tipo de Variable: Cualitativa politómica.
- Escala de Medición: Ordinal.

Clasificación TNM:

- Definición: Clasificación Tumor, nodo, metástasis para estadiaje de cáncer de próstata. Tumor: T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T2c, T3a, T3b, T4. Nodo: Presencia o no de nodos regionales. Metástasis: nodo no regionales, huesos, otros sitios.
- Tipo de variable: Cualitativa politómica.
- Escala de medición: ordinal

d) Procedimientos y técnicas:

Del sistema de archivo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se obtendrá información de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado metastásico durante el periodo 2010 -2015.

Las historias serán seleccionadas del archivo del hospital, teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente la información será plasmada en una ficha de recolección de datos que incluyen edad, antígeno prostático específico al diagnóstico y en el seguimiento, escala de Gleason, escala TNM, tipo de terapia hormonal, bloqueo hormonal total o no, seguimiento en 5 años con aparición de resistencia a la castración o mortalidad y se calculará el JCAPRA score.

Los datos recogidos serán almacenados en una base de datos en Excel, posteriormente se procesarán utilizando el paquete estadístico STATA vs 15 para el análisis estadístico.

e) Aspectos éticos del estudio:

La información obtenida de las fichas de recolección de datos serán manejada de forma confidencial y de carácter reservado y no se va a vulnerar la confidencialidad ni la integridad de ningún paciente. Además el proyecto antes de ejecutarse será evaluado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

f) Plan de análisis:

Se presentarán las características clínicas y demográficas de la población para el análisis descriptivo en tablas de frecuencia, tablas comparativas; expresándose valores absolutos, porcentuales, relativos y acumulados; y los resultados serán presentados en gráficas de barra y en cuadros de doble entrada.

Las variables categóricas se compararán con el test de Chi², prueba exacta de Fisher y test de proporciones. Las variables continuas con el test de Student y/o la Suma de Rangos de Wilcoxon, dependiendo si la variable tiene distribución normal o no.

Todos los análisis estadísticos se realizarán utilizando el software estadístico STATA Vs 15. La Supervivencia libre de progresión, Sobrevida Global y sobrevida cáncer específica se determinará según el método de Kaplan-Meier y se utilizará la prueba de log-rank para comparar la duración de la supervivencia entre los grupos de riesgo. Se realizarán análisis univariados y multivariados utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los valores de $p < 0,05$ se considerarán significativos.

La validación de la puntuación J-CAPRA se realizará hallando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, likelihood ratios (lhr) e índice c, cuya interpretación es similar a la del área bajo la curva: un índice c de 0.5 indica no mejoría con respecto a la estimación aleatoria, mientras que un índice c de 1.0 indica una precisión predictiva perfecta.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- (1) Cooperberg M, Hinotsu S, Namiki M, Ito K, Broering J, Carroll P, Akaza H. Risk Assessment Among Prostate Cancer Patients Receiving Primary Androgen Deprivation Therapy. *Matthew. J Clin Oncol.*2009; 27:4306-4313.
- (2) Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012, Volumen 5. Lima 2016. Departamento de epidemiología y estadística del cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- (3) Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K. The oncological outcome and validation of Japan Cancer of the Prostate Risk Assessment score among men treated with primary androgen deprivation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* (2015) 141:495–503.
- (4) Campbell J, O’Callaghan M, Raymond E, Vincent A, Beckmann K, Roder D, Evans S, McNeil J, Millar J, Zalcborg J, Borg M, Moretti K. Tools for Predicting Clinical and Patient-reported Outcomes in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review of Prognostic Accuracy and Validity. *Clinical Genitourinary Cancer.*2017; No 1-6.
- (5) Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason M, Van der Poelm H. Van der Kwast T, Rouviere O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European association of Urology.* 2017; 71,630-642.
- (6) Yamaguchi Y, Hayashi Y, Ishizuya Y, Takeda K, Nakai Y, Arai Y, Nakayama M, Kakimoto K, Nishimura K. A single-center study on predicting outcomes of primary androgen deprivation therapy for prostate cancer using the Japan Cancer of the Prostate Risk Assessment (J-CAPRA) score.
- (7) Kitagawa Y, Hinotsu S, Shigehara K, Nakashima K, Kawaguchi, Yaegashi H, Mizokami A, Akaza H, Namik M. Japan Cancer of the Prostate Risk Assessment for combined androgen blockade including bicalutamide: Clinical application and validation. *International Journal of Urology.* 2013; 20, 708-714.
- (8) Brajtbord J, Leapman M, Cooperberg M. The CAPRA Score at 10 Years: Contemporary Perspectives and Analysis of Supporting Studies. *European Association of Urology.* 2016.
- (9) Sasaki T, Onishi T, Hoshina A. Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2011; 14, 248–252.

VI. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

1. PRESUPUESTO:

Gastos	Total Parcial
Papeles	50.00
Impresión	50.00
Pasajes	100.00
lapiceros	10.00
TOTAL	210.00

2. CRONOGRAMA:

El estudio se realizará en promedio 12 meses, desde la presentación del proyecto al comité de ética, pasando por la aprobación del departamento de Urología del INEN, hasta la realización.

	Mayo 2019	Junio. 2019	Jul. 2019	Ago 2019	Sep. 2019	Oct. 2019	Nov. 2019	Dic. 2019	Ene.. 2019	Feb. 2019	Mar. 2020	Abril. 2020
Revisión final del protocolo	X											
Presentación al comité de Ética		X	X									
Recolección de datos				X	X	X						
Verificación de información							X					
Procesamiento y análisis								X	X			
Redacción del informe final										X		
Impresión del informe final											X	
Publicación												X

VII. ANEXOS:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre

Edad

DIAGNÓSTICO:

- 1) Fecha de diagnóstico de cáncer de próstata:
- 2) PSA al diagnóstico:
- 3) TNM al diagnóstico:
- 4) Tipo histológico y Gleason (e ISUP):
- 5) Laboratorios al diagnóstico:
 - a. Hemograma:
 - b. albúmina: fosfatasa alcalina: LDH:
- 6) Extensión de enfermedad en hueso:
- 7) Presencia de enfermedad visceral:

TRATAMIENTO:

- 1) Tipo de Terapia Hormonal:
- 2) Bloqueo hormonal total:
- 3) PSA nadir:
- 4) Tiempo de PSA nadir:

CÁLCULO DE JCAPRA score:

Bajo Riesgo: (0-2) :

Riesgo Intermedio: (3-7) :

Alto Riesgo: (8-12) :

Variable	Level	Points	Variable	Level	Points
PSA	0-20	0	T stage	T1a-2a	0
	20-100	1		T2b-3a	1
	100-500	2		T3b	2
	>500	3		T4	3
Gleason	2-6	0	N stage	N1	1
	7	1	M stage	M1	3
	8-10	2			

- J-CAPRA score.

SEGUIMIENTO:

- 1) Fecha de Última evaluación:
- 2) Estado de Última evaluación:
- 3) PSA última evaluación:
- 4) Resistencia a la Castración:
- 5) Tiempo de Resistencia a la castración:
- 6) Mortalidad:
 - Tiempo del diagnóstico a la mortalidad: