

Papel de la crioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Experiencia en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX

Schroeder-Ugalde Iván Mauricio,¹ Xochipítécatl-Muñoz D. Juan,² Castellanos-Hernández Hibert,³ Cruz-García-Villa Patricio.¹



■ RESUMEN

Introducción: En la actualidad la crioterapia ofrece al paciente un tratamiento opcional mínimamente invasivo, con baja morbilidad para el tratamiento del cáncer de próstata (CaP) localizado. En este estudio, reportamos los resultados obtenidos con el uso de la crioterapia en este Hospital.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes de todos los pacientes operados de crioterapia de CaP, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX. Se incluyeron 34 pacientes, de los 24 pacientes con biopsias poscrioterapia, 19 (79.1%) presentaron biopsias negativas y cinco (20.8%) positivas. Se clasificó a los pacientes en tres grupos de riesgo de acuerdo al antígeno prostático específico (APE), Gleason y estadio clínico. Las tasas de recaída fueron de 44.4%, 27.7% y 56.1%, en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. Dentro de las complicaciones, se encontraron 22 (64.7%) pacientes con impotencia, cuatro (11.8%) con incontinencia, tres (8.8%) con estenosis y dos (5.9%) con

■ ABSTRACT

Background: Cryotherapy currently offers the patient a minimally invasive treatment option with low morbidity for localized prostate cancer (CaP). In this study we report the results obtained with the use of cryotherapy in the Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

Material and methods: The case records of all patients operated on with cryotherapy for CaP at the Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX were reviewed. Thirty-four patients were enrolled in the study and 24 of them had post-cryotherapy biopsies. Of those patients, 19 (79.1%) presented with negative biopsies and five (20.8%) were positive. The patients were classified in three groups according to prostate specific antigen (PSA), Gleason score, and clinical stage. Recurrence rates were 44.4%, 27.7%, and 56.1%, in the low, intermediate, and high-risk groups, respectively. Complications included 22 (64.7%) patients with impotency, four (11.8%) with incontinence, three (8.8%) with stricture, and two (5.9%) with tissue sloughing. There was no statistical significance between groups, but

1 Residente de la Especialidad de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México D.F. México.

2 Jefe del Servicio de Urología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. México D.F. México.

3 Residente de la Especialidad de Urología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. México D.F. México.

Correspondencia: Dr. Iván Mauricio Schroeder Ugalde. Universidad 1321, Colonia Florida, C.P. 1030. México D.F. México. Teléfonos: (55) 5322 2300 / 5322 2600, Correo electrónico: mau_shueder@hotmail.com

esfacelamiento de tejido. No se encontró significancia estadística por grupos de riesgo, no obstante, el análisis por separado demostró que el Gleason si es un factor de riesgo para la recaída bioquímica. Sin embargo, aún no se han realizado estudios comparativos de series grandes entre crioterapia y prostatectomía radical, sobre todo con otras modalidades de tratamientos mínimamente invasivos.

Conclusiones: Aún quedan muchas interrogantes con respecto al seguimiento de estos pacientes. Hacen falta estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo para determinar la evolución de estos pacientes.

Palabras clave: Próstata, crioterapia, cáncer de próstata localizado, México.

when analyzed separately, Gleason score was a risk factor for biochemical recurrence. However, comparative studies with large case series have yet to be carried out between cryotherapy and radical prostatectomy, and especially with other minimally invasive treatment modalities.

Conclusions: There are still many questions in relation to the follow-up of these patients, and prospective studies with long-term follow-up are needed in order to determine their progression.

Keywords: Prostate, cryotherapy, localized prostate cancer, Mexico.

■ INTRODUCCIÓN

Ningún tratamiento ha reemplazado a la prostatectomía radical para el tratamiento del cáncer de próstata (CaP) localizado, este procedimiento continúa siendo el estándar de oro debido a que otras opciones terapéuticas como la terapia hormonal no son curativas, y también porque no todas las células cancerosas pueden erradicarse de manera consistente con radiación u otras formas de energía.¹ Con el paso de los años, la técnica quirúrgica ha ido mejorando, disminuyendo la morbilidad y mortalidad de este procedimiento de manera considerable. A pesar de esto, se han intentado encontrar procedimientos menos invasivos que ofrezcan resultados similares a largo plazo.

En 1996, la Sociedad Americana de Urología (AUA) reconoció a la crioterapia como una opción terapéutica para el CaP localizado, dejándose de considerar como experimental.² En la actualidad, la crioterapia ofrece al paciente un tratamiento opcional mínimamente invasivo con baja morbilidad, mínimo sangrado, estancia hospitalaria más corta y alta tasa de biopsias negativas posterior al tratamiento.³ Este procedimiento consiste en la congelación controlada *in situ* del tejido prostático, con la finalidad de producir la ablación de una parte o de toda la glándula prostática para conseguir la erradicación de la enfermedad, y al mismo tiempo conservar la integridad anatómica de las estructuras vecinas. Las indicaciones actuales para la criocirugía en CaP incluyen: tratamiento primario del CaP localizado, tratamiento del fracaso bioquímico posterior a una prostatectomía o a la radioterapia y control de complicaciones locales

en pacientes con enfermedad diseminada.⁴ Dentro de las complicaciones la disfunción erétil ocurre en cerca de 80% de los pacientes, esfacelamiento uretral en 3%, incontinencia en 4.4%, dolor pélvico en 1.4% y retención urinaria en 2%.⁵

El objetivo de este estudio es reportar los resultados obtenidos con el uso de la crioterapia en pacientes con CaP localizado en este Hospital, analizar el seguimiento de acuerdo a los resultados de antígeno prostático específico (APE) y realizar un análisis estadístico de los factores de riesgo, que pueden afectar la incidencia de recaída bioquímica.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes operados de crioterapia de próstata por diagnóstico de adenocarcinoma prostático órgano confinado, en el periodo de julio del 2007 a septiembre del 2011, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX. Se reportan las variables: edad, comorbilidades asociadas, APE previo, Gleason diagnóstico, estadio clínico, uso de bloqueo androgénico previo y días de estancia hospitalaria. Se realizaron biopsias transrectales de próstata a todos los pacientes, a los 12 meses de seguimiento. Se clasificó a los pacientes en tres grupos de riesgo de acuerdo a los criterios de D'Amico para APE, Gleason y estadio clínico. Se analizó como variable su relación con la recaída bioquímica, tomando como punto de corte 0.6 ng/mL. Se realizó una curva de APE de los pacientes sin recaída, utilizando los antígenos a los tres, seis, 12, 24 y 36

Tabla 1. Características clínicas del grupo total de pacientes.

Variables	Total pacientes
Edad	64 (52 - 75)
Comorbilidades	
HAS	12 (35.3%)
DM	10 (29.4%)
Tabaquismo	4 (11.8%)
APE	10.6 (3.4 - 40)
Gleason	
2	1 (2.9%)
3	3 (8.8%)
4	1 (2.9%)
5	2 (5.9%)
6	9 (26.5%)
7	13 (38.2%)
8	2 (5.9%)
9	2 (5.9%)
Estadio	
T1C	14 (41.2%)
T2A	12 (35.3%)
T2B	8 (23.5%)
Con BH previo	24 (70.6%)
Estancia Hospitalaria	3.03 (2 - 6)
Número de pacientes	34

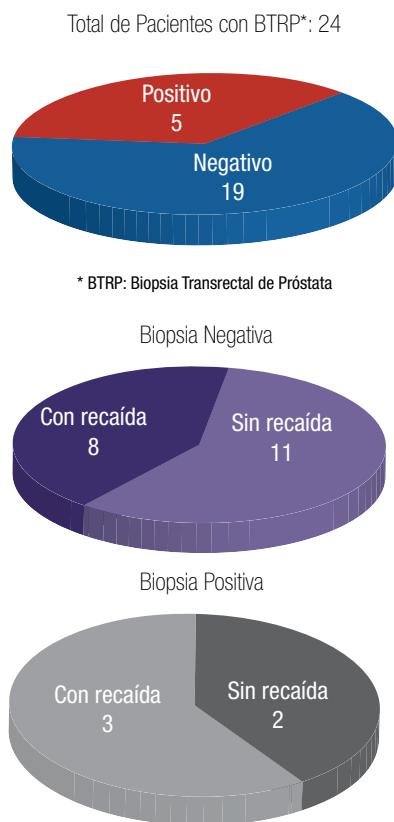
HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes mellitus; APE: antígeno prostático específico; BH: bloqueo hormonal.

meses. Se reportan complicaciones del procedimiento como variables independientes. Se hizo un análisis descriptivo de los datos con medidas de tendencia central y dispersión, porcentajes.

■ RESULTADOS

Se revisaron 37 expedientes de pacientes a quienes se les realizó crioterapia, a tres de ellos se les perdió seguimiento, por lo que se excluyeron del estudio. El grupo de 34 pacientes tuvo 64 años en promedio, con un rango de 52 a 75 años. Dentro de las comorbilidades, 12 pacientes (35.3%) padecían de hipertensión arterial sistémica (HAS), 10 pacientes (29.4%) eran diabéticos, dos (5.9%) eran cardiópatas y cuatro (11.8%) tenían el antecedente de tabaquismo intenso. El APE promedio fue de 10.6 ng/mL, con un rango de 3.4 a 40 ng/mL. En

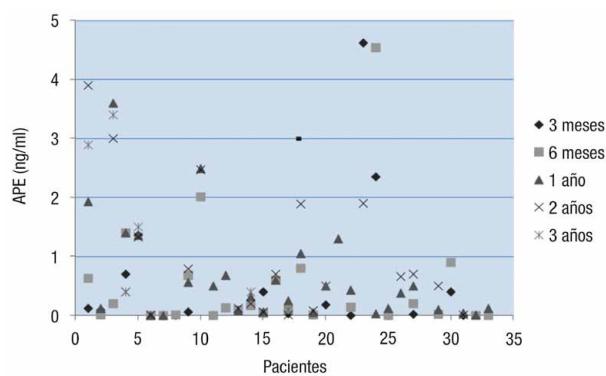
Figura 1. Evolución de pacientes con biopsia transrectal de próstata.



cuanto a la suma de Gleason, se encontraron con Gleason 2: uno (2.9%), Gleason 3: tres (8.8%), Gleason 4: uno (2.9%), Gleason 5: dos (5.9%), Gleason 6: nueve (26.5%), Gleason 7: 13 (38.2%), Gleason 8: dos (5.9%) y Gleason 9: dos (5.9%). Pacientes en estadio clínico T1C: 14 (41.2%), T2A: 12 (35.3%) y en T2B: ocho (23.5%). A 24 pacientes (70.6%) se les dio tratamiento con bloqueo androgénico previo a la cirugía. Los días de estancia hospitalaria fueron de dos a seis, con un promedio de 3.03 días (**Tabla 1**). De los 34 pacientes, 10 aún no cuentan con biopsia de próstata posquirúrgica; de los 24 pacientes con biopsia, 19 (79.1%) presentaron biopsia negativa y cinco (20.8%) positiva. Sobre la recaída global, de los 34 pacientes, 21 (61.7%) no presentaron recaída y 13 (38.2%) presentaron recaída con un seguimiento promedio de 18.4 meses, con un rango de seis a 42 meses (**Figura 1**). Se realizó una curva de dispersión utilizando los valores de APE a los tres, seis, 12, 24 y 36 meses, en la que se muestra el comportamiento del mismo conforme al tiempo de evolución (**Figura 2**).

Se clasificó a los pacientes en tres grupos de riesgo obteniendo diferentes tasas de recaída bioquímica, para el grupo de bajo riesgo de nueve pacientes, cinco

Figura 2. Dispersión del antígeno prostático.



(55.5%) no presentaron recaída y cuatro (44.4%) con recaída en un periodo de 18.2 meses (siete a 28 meses). En el grupo de riesgo intermedio de los 18 pacientes, 13 (72.2%) no presentaron recaída y cinco (27.7%) presentaron recaída a 19.2 meses (11 a 27 meses) de seguimiento. En el grupo de alto riesgo de los siete pacientes, cuatro (56.1%) presentaron recaída y tres (42.8%) no presentaron recaída a 15.8 meses (seis a 36 meses) de seguimiento en promedio (**Tabla 2**). Dentro de las complicaciones, se encontraron 22 (64.7%) pacientes con impotencia, cuatro (11.8%) con incontinencia, tres (8.8%) con estenosis y dos (5.9%) con esfacelamiento (**Figura 3**).

■ DISCUSIÓN

La criocirugía ha resurgido como una evolución tecnológica y una opción de tratamiento mínimamente invasivo, cuyo uso se ha incrementado marcadamente en la última década. Originalmente aceptada como tratamiento de salvamento para falla local posradioterapia, actualmente es usada más a menudo como tratamiento primario.^{6,7} En esta serie presentamos la experiencia del uso de la crioterapia como tratamiento primario para el CaP localizado, con resultados similares a los reportados en la literatura médica actual.

Los niveles de APE pueden no descender a niveles indetectables inmediatamente después de la crioterapia, y el nadir se presenta generalmente a los tres meses. Sin embargo, el nadir que se debe esperar después de la crioterapia aún no se sabe con certeza. No hay una definición establecida para la recaída bioquímica después de la crioterapia, y diferentes valores de corte como 0.3, 0.4, 0.5 y 1.0 ng/mL se han utilizado en diferentes estudios. La definición de falla bioquímica de la Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y

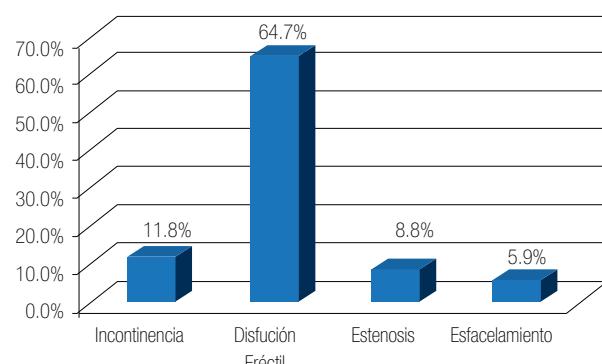
Tabla 2. Correlación por grupos de riesgo.

Variables	Con recaída	Sin recaída	p
APE			
Bajo	26.1% (6)	73.9% (17)	0.092
Intermedio	71.4% (5)	28.6% (2)	0.092
Alto	33.3% (1)	66.7% (2)	0.092
Gleason			
Bajo	50% (8)	50% (8)	0.014
Intermedio	7.7% (1)	92.3% (12)	0.014
Alto	75% (3)	25% (1)	0.014
Estadio			
Bajo	46.2% (12)	53.8% (14)	0.087
Intermedio	12.5% (1)	87.5% (7)	0.087

APE: antígeno prostático específico

Oncología de tres elevaciones consecutivas, también se ha usado. Con base en los datos disponibles, el nadir es un factor pronóstico para la sobrevida libre de enfermedad bioquímica. Niveles de APE de 0.6 ng/mL o mayores se han asociado con una tasa de falla bioquímica significativa a los 24 meses, independientemente del grupo de riesgo y los individuos con estos niveles requieren un seguimiento estrecho.⁸ Es por esto que con fines para este estudio se tomó el valor de 0.6 ng/mL, con una elevación consecutiva como punto de corte para definir falla bioquímica. En un estudio comparativo entre crioterapia y prostatectomía radical publicado por Castillo-De Lira y colaboradores en 2010, se reportan los valores del primer APE posoperatorio en ambos grupos siendo de 2.97 ng/mL promedio, con un rango de 0 a 20 ng/mL en el grupo de crioterapia, reportan un índice de recaída del 40% en un grupo de 30 pacientes, tomando como recaída valores mayores de 0.5 ng/mL.⁹ Estos resultados son similares a los obtenidos en esta serie de pacientes con el 38.2% de recaídas, a los 12 meses de seguimiento. Al clasificar a los pacientes en grupos de riesgo no se encontró una significancia estadística en cuanto a su relación con la recaída bioquímica, similar a lo descrito en la literatura médica, en donde se reportan tasas libres de enfermedad de 60% a 92%, de 61% a 89% y de 36% a 89% para grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.¹⁰ Con estos resultados

Figura 3. Complicaciones tardías.



se puede concluir que la crioterapia es igual de efectiva para todos los grupos de riesgo. Una muestra más grande de pacientes se requeriría para verificar si el Gleason es realmente un factor pronóstico de riesgo para falla bioquímica, ya que aunque el 75% de los pacientes en el grupo de riesgo alto presentaron recaída bioquímica, únicamente fue de un total de cuatro pacientes. Por esto con fines de este estudio y otros a futuro, se deben de tomar en cuenta otros factores tales como el volumen prostático y el volumen tumoral.

Otra consideración que debe tomarse en cuenta es el papel que juega en la recaída bioquímica el resultado de las biopsias transrectales después de la crioterapia, si un resultado positivo debe considerarse igual a la falla bioquímica, ya que dos de los cinco pacientes con biopsia positiva presentaron nadir de 0.0 ng/mL y a 24 meses de seguimiento continúan con APE por debajo de 0.6 ng/mL. Según lo que se reporta en la literatura médica, los pacientes con nadir por arriba de 0.5 ng/mL presentan una mayor incidencia de biopsias positivas y una mayor incidencia de falla bioquímica, afirmación que se puede corroborar en este estudio en los casos de falla bioquímica, simplemente por el hecho de que un nadir de 0.5 ng/mL es casi ya considerado falla bioquímica. Sin embargo, no sucede lo mismo para los pacientes con biopsia positiva y aunque observamos que estos pacientes tienden a la falla bioquímica antes que los pacientes con biopsia negativa, no existen estudios en la literatura médica con respecto a si este resultado nos debe de llevar a tomar una conducta expectante, o a implementar otro tratamiento de rescate.

En cuanto a las complicaciones en este grupo de pacientes, observamos una incidencia esperada comparada

con series publicadas en la literatura internacional, en una serie de 23 pacientes de este mismo Hospital publicada en el 2011, la impotencia se presentó en 87%, incontinencia en 8.7% y estenosis en 13%.¹¹ Haciendo una comparación observamos una mejoría en la morbilidad, con disminución en la incidencia de impotencia y de estenosis en esta serie.

■ CONCLUSIONES

La crioterapia es considerada actualmente una opción de tratamiento para el CaP localizado, que ofrece la ventaja de ser un procedimiento poco invasivo, con poca morbilidad asociada y con un bajo porcentaje de recaída en comparación con otras modalidades de tratamiento.

Aún no se han realizado estudios comparativos de series grandes entre este procedimiento y la prostatectomía radical, la cual continúa siendo el estándar de oro, pero sobre todo estudios comparativos con otras modalidades de tratamientos mínimamente invasivos, tales como la braquiterapia.

Aunque es una técnica que ha ido ganando un lugar en el tratamiento del CaP localizado, aún quedan muchas interrogantes con respecto al seguimiento de estos pacientes. Hacen falta estudios prospectivos con un seguimiento considerable para determinar la evolución de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Wein A. Campbells Urology. In: Stamey TA. Adenocarcinoma of the prostate. 7th Edition. Philadelphia, EUA. Elsevier Saunders. 2007. 1159-1221.
2. Hobosky SG. Single center experience with third generation cryosurgery for management of organ confined prostate cancer: critical evaluation of short term outcomes, complications, and patient quality of life. J Endourol 2007;21(12):1521-1531
3. Wein A. Campbells Urology. In: Richie JP (editor). Cryotherapy of Prostate Cancer. 9th Edition. Philadelphia, EUA. Elsevier Saunders. 2007. 3032-3052.
4. Pontones Moreno JL. Criocirugía en el tratamiento del cáncer de próstata. Actas Urol Esp 2007;31(3):211-232.
5. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. Rev Urol 2004;6 Suppl 4:S9-S19.
6. Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ, et al. Whole gland primary prostate cryoablation: initial result from the cryo on-line data registry. J Urol 2008;180(2):554-558.
7. Han KR, Cohen JK, Miller RJ, et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. J Urol 2003;170(4 Pt 1):1126-1130.
8. Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary Cryoablation Nadir Specific Antigen and Biochemical Failure. J Urol 2009;182(3):931-937.
9. Castillo-De Lira HH. Efectividad de la crioterapia para el cáncer de próstata confinado en el órgano. Estudio Comparativo. Rev Mex Urol 2010;70(1):6-10.
10. Katz AE, Rewcastle JC. The current and potential role of cryoablation as a primary therapy for localized prostate cancer. Curr Oncol Rep 2003;5(3):231-238.
11. Xochipitecatl-Muñoz D Juan. Ablación con criocirugía como manejo en cáncer de próstata. Rev Mex Urol 2011;71(2):64-67.