

## Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro"

### ARTÍCULO CLÁSICO

# Efectividad del tratamiento del cáncer de próstata en Villa Clara

MSc. Freddy Castillo Guerra<sup>1</sup>

MSc. Lissi Lisbet Rodríguez Rodríguez<sup>2</sup>

MSc. Olga Lidia Alfonso Pérez<sup>3</sup>

Dr. Julio Cesar Vigil Quiñonez<sup>4</sup>

Dr. Raúl Santiago López Monte<sup>5</sup>

Dr. José Luis Teyes Serrano<sup>6</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio analítico y retrospectivo para determinar las diferencias del tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia y radioterapia más hormonoterapia en la Provincia de Villa Clara desde enero de 2000 hasta diciembre de 2006 con los objetivos de valorar la efectividad del tratamiento del cáncer de próstata en esta provincia y determinar la supervivencia relacionada con el tipo de tratamiento empleado a los cinco años, así como la progresión bioquímica de la enfermedad en la muestra, para ello se revisaron 70 historias de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que recibieron tratamiento en el Servicio de Radioterapia del Hospital Provincial "Celestino Hernández Robau" en este período, se tabularon las variables necesarias y se calcularon para el análisis de supervivencia media y medianas de supervivencia con su intervalo de confianza; para la evaluación de las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier. Como resultados se obtuvieron la efectividad de los tratamientos empleados y la supervivencia global.

#### **DeCS:**

NEOPLASIAS DE LA PROSTATA  
RESULTADO DEL TRATAMIENTO

### SUMMARY

A retrospective analytical study was conducted to determine the differences in prostate cancer treatment with radiotherapy and radiotherapy plus hormone therapy in the province of Villa Clara from January 2000 to December 2006. The universe consisted of 70 patients diagnosed with prostate cancer who were treated at the Radiotherapy Service of the Celestino Hernandez Robau Provincial Hospital in this period. After the implementation of the authorial criteria, the data were obtained from the medical records. The patients were studied and it was determined what type of treatment would be used according to the proposed modalities: a monotherapy with radiotherapy, radiation therapy combined with hormone therapy and radiation therapy combined with androgenic block. The complications of such treatments were determined: the most common are the immediate ones, secondary to radiation therapy, mainly radiation dermatitis, cystitis, and urinary frequency. Five-year survival was better when both treatments were combined, and biochemical progression was less in that therapeutic modality. It is recommend an orchiectomy, and radiation therapy associated with oral estrogen.

#### **MeSH:**

PROSTATIC NEOPLASMS  
TREATMENT OUTCOME

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que, a pesar de todo el avance en el campo científico, no logra ser controlada. El desarrollo y el mejoramiento de la tecnología en el campo de la salud,<sup>1</sup> así como el acceso de la población a los servicios de salud, permiten diagnosticar el cáncer en estadios más tempranos cada vez, lo que muchas veces se traduce en el tratamiento oportuno y curativo de la enfermedad. Según información de la Organización Mundial de la Salud se espera que la incidencia mundial de cáncer aumente un 50% y se llegue a 15 millones de casos nuevos en el año 2020, principalmente a causa del envejecimiento de la población en muchos países del mundo y al control de las enfermedades infecciosas; se prevé que en el 2030 más de 1.6 millones de personas morirán por esta causa debido a los cambios demográficos y a una mayor exposición a los factores de riesgo.<sup>2</sup>

En Cuba el cáncer constituye la segunda causa de muerte y la primera en años de vida potencialmente perdidos y es el indicador de mayor impacto en la esperanza de vida al nacer; cada año se diagnostican más de 29 mil pacientes y se registran más de 18 mil fallecidos por esta causa; la tasa bruta de mortalidad por este problema de salud en Cuba fue de 156.2 x 100 000.<sup>3</sup> Las primeras causas de muerte por cáncer han estado localizadas en pulmón, mama, colon/recto, próstata y cuello de útero; todas se corresponden con las que presentan otros países de la región del Caribe y el mundo.

En la actualidad el cáncer de próstata es, a nivel mundial, uno de los tumores malignos más frecuentes y es la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre, con una incidencia y una mortalidad marcadamente variables entre los diferentes países.<sup>4</sup> En Estados Unidos, donde se diagnostican casi 200 mil nuevos casos por año, es directamente la primera causa de cáncer, según un estudio de la Universidad de Utah. El número de muertes por esta causa ha descendido desde 1993. La razón entre incidencia y mortalidad por esta enfermedad en 2004 fue de 7 a 1 (230000\_29900); aun no se conoce la causa específica de este descenso en la mortalidad, se piensa que sea debido al uso de métodos más precoces de detección o a tratamientos más efectivos o a una combinación de ambos.<sup>5</sup>

El cáncer de próstata en Cuba, al igual que en muchos países del mundo, es uno de los principales problemas de salud. En el año 2002 esta enfermedad representó el 16.9% de todos los tumores malignos en el hombre, excepto el de piel, superada solamente por el cáncer de pulmón y con una tasa ajustada a la población mundial de 25.8 por 100 000 habitantes.<sup>6</sup> El número absoluto de casos nuevos por año ha aumentado de 1 711 en 1992 a 2 087 en 2002; con respecto a la mortalidad, el número aumentó de 1560 en 1993 a 2 167 en 2004. En Villa Clara el cáncer representa la primera causa de muerte; el de próstata es la segunda localización en mayor incidencia (tasa cruda: 41.9%) precedida por el cáncer de pulmón.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico y retrospectivo en el Servicio de Oncología del Hospital Provincial Universitario "Celestino Hernández Robau", de la Provincia de Villa Clara, en el período comprendido desde enero de 2000 hasta diciembre de 2006.

El universo abarcó un total de 70 pacientes con cáncer de próstata diagnosticado mediante la biopsia transrectal y registrados en el Departamento de Estadísticas de dicho centro, todos con seguimiento desde el 1ro de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes; se confeccionó, según criterio del autor, un modelo de registro de datos que contempló las siguientes variables: la fecha del diagnóstico, el tipo de tratamiento realizado, los valores del PSA (antígeno prostático específico) al diagnóstico y en el seguimiento, la fecha del PSA al diagnóstico y en el seguimiento y la fecha del fallecimiento.

### **Operacionalización de las variables:**

Valor del PSA:

Descripción: son los valores al diagnóstico

Escala: \*PSA normal: menor o igual a 5 ng/ml

\*PSA elevado: mayor de 5ng/ml

### **Tipo de tratamiento realizado:**

Descripción: se tomó el tipo de tratamiento empleado en cada paciente, ya sea radioterapia solamente o combinada con hormonoterapia o bloqueo androgénico.

Escala:

\*Radioterapia: paciente que solamente recibió tratamiento con radioterapia.

\*Radioterapia+hormonoterapia:

\* Radioterapia+bloqueo androgénico.

### **Progresión bioquímica:**

Descripción: se definió la progresión bioquímica de la enfermedad según los consensos de la Sociedad Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO), donde se requieren tres valores elevados consecutivos de PSA, cada uno obtenido al menos tres meses a partir del otro.

Escala: Si

No

### **Supervivencia:**

Descripción: se da en términos de tiempo, expresado en años, que transcurre desde que se le diagnostica al paciente el cáncer de próstata hasta que fallece o cierre la investigación.

Para el cálculo se tomó: la fecha de diagnóstico, la fecha de fallecimiento o el cierre de la investigación.

### Procesamiento estadístico:

La información correspondiente a variables cualitativas se resumió mediante frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar. Para el análisis de la supervivencia se calcularon medias y medianas, con su intervalo de confianza al 95%. Para la evaluación de las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier; se obtuvo la curva de supervivencia global y por grupos de tratamiento. La comparación de la supervivencia en los tres grupos de tratamiento se realizó mediante la prueba de Tarone-Ware, se consideró un nivel de significación de 0.05. El procesamiento de los datos se realizó con el paquete estadístico StataSE 10 y los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

### Análisis bioético:

Los datos fueron obtenidos de expedientes clínicos, por lo que no se actuó directamente sobre ningún paciente. Se guardó la confiabilidad debida en los casos personales que se estudiaron, no hubo ni habrá divulgación de la identidad de los pacientes con cáncer de próstata que se analizaron, no se empleará la información obtenida para otros fines que no sean los propios de la investigación realizada y los resultados obtenidos solo se utilizarán para su publicación en revistas médicas o su presentación en eventos científicos.

## RESULTADOS

**Tabla 1.** Valor del PSA al diagnóstico

	Número de pacientes	Por ciento
PSA normal	22	31.40 %
PSA elevado	48	68.60 %

PSA (ng/ml); media $\pm$ DE 30.6 $\pm$ 34.9

**Fuente:** Historias clínicas.

El PSA constituyó, en el estudio, un elemento importante tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes; se beneficiaron con este marcador el 100% de los pacientes. En la tabla 1 se observó que 48 pacientes (68.60%) presentaron cifras elevadas de PSA al diagnóstico, mientras 22 (31.40 %) presentaron valores normales; esto demuestra que los pacientes son diagnosticados tardíamente y que no siempre la negatividad del antígeno excluye la posibilidad de presentar un cáncer prostático, ya que en esos casos donde el antígeno resultó normal, todos presentaban la enfermedad.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes según clasificación de Gleason al diagnóstico n (%)

<b>Gleason</b>	<b>Cantidad de pacientes</b>	<b>Por ciento</b>
2 a 4	15	21.40 %
5 a 6	27	38.60 %
7 a 10	28	40.0 %

**Fuente:** Historias clínicas.

El mayor número de pacientes presentaban, según el grado de diferenciación celular, un tumor poco diferenciado (Gleason 7-10), 28 pacientes (40%), seguido por los moderadamente diferenciados (Gleason 5-6), con 27 pacientes (38.60%).

**Tabla 3. Tipo de tratamiento empleado**

<b>Tratamiento empleado</b>	<b>Cantidad de pacientes</b>	<b>Por ciento</b>
Radioterapia monoterápica	58	82.80 %
Radioterapia hormonoterapia	7	10 %
Radioterapia bloqueo androgénico	5	7.20 %

**Fuente:** Historias Clínicas.

La radioterapia monoterápica fue la opción terapéutica más utilizada con un total de 58 pacientes (82.80%) y solo en 12 pacientes (17.20%) se combinaron ambos métodos

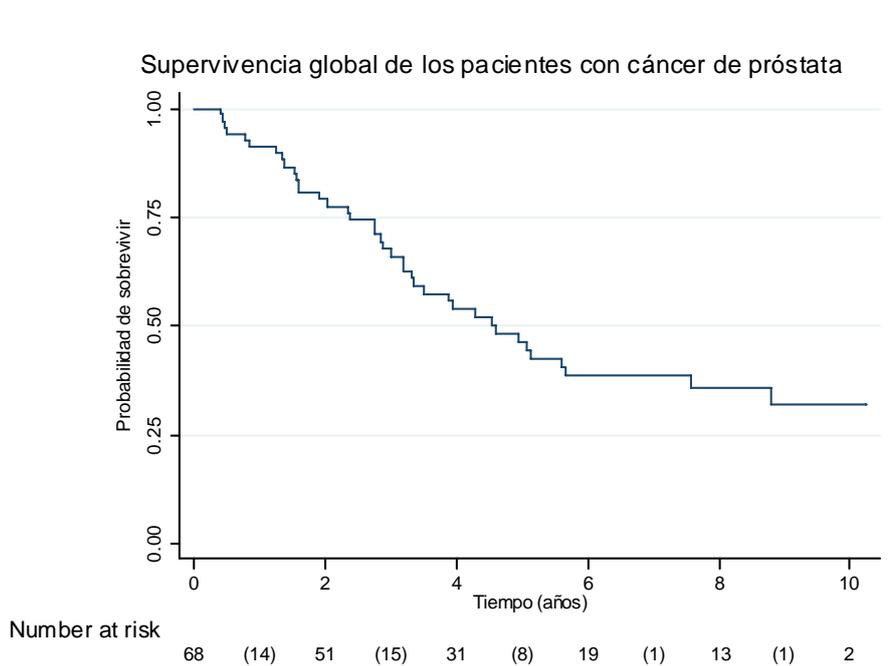
**Tabla 4.** Distribución según la progresión bioquímica de la enfermedad

	<b>Progresión bioquímica</b>	<b>%</b>	<b>No progresión bioquímica</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>
Radioterapia+ hormonoterapia	4	33.3	8	66.6	12
Radioterapia+ monoterápica	46	79.3	12	20.68	58

**Fuente:** Historias Clínicas

Se observó una mayor recidiva bioquímica en los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia ya que el 79.3% presentaron elevación del valor del PSA posterior al tratamiento radiante, debido a que la glándula prostática permanece "in situ" tras la radioterapia, el antígeno prostático específico no cae a niveles indetectables, tal como ocurre tras la prostatectomía radical. La medición de los niveles de PSA tras la radioterapia es el método más ampliamente empleado para evaluar el resultado de este tratamiento, por lo que el ascenso del PSA es el signo más común de recurrencia tras la radioterapia y puede indicar un fallo local, regional, a distancia o bien una combinación.

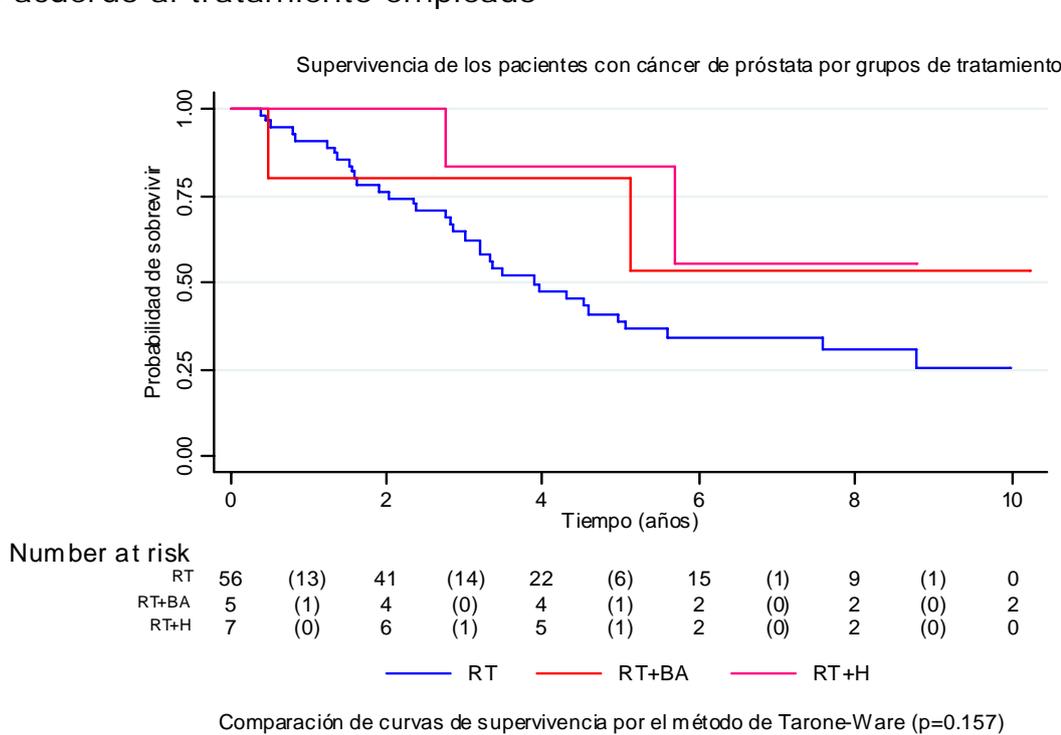
**Gráfico 1.** Supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata



**Fuente:** Historias clínicas.

De la supervivencia global de los pacientes sometidos a tratamiento, se observó que la mediana de supervivencia global en este estudio fue de 4.5 años, el 54.2% del total tuvieron una supervivencia global mayor de cinco años; solo el 45.8% de los pacientes vivieron menos de cinco años. El estadígrafo arrojó un intervalo de confianza (IC) de 95%; estadísticamente un intervalo de confianza se considera que una probabilidad es grande cuando su valor es superior a 0.95.

**Gráfico 2.** Curva de Kaplan-Meier. Supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata de acuerdo al tratamiento empleado



**Fuente:** Historias Clínicas.

En la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata por grupos de tratamiento, se evidenció que la media de supervivencia para el grupo de pacientes que recibió tratamiento con radioterapia fue de 5.0 años con un IC 95%, mientras que se incrementó en los grupos que combinan la radioterapia con bloqueo androgénico y hormonoterapia; al comparar las curvas de supervivencia no se constataron evidencias de que existan diferencias en la supervivencia entre estos dos grupos ( $p=0.157$ ). Las mayores posibilidades de supervivencia estuvieron en la combinación de ambas terapias, lo que demostró que no se lograron mayores índices porque se utilizó como método principal de tratamiento para los pacientes que padecen cáncer prostático.

## DISCUSIÓN

Estos resultados coinciden con los de otros autores, como los del Dr. Arguedas Quesada, que en un estudio informa un 20 a un 40% de pacientes con cáncer de próstata corroborado con biopsia que presentaban cifras de PSA al diagnóstico de 4 ng/ml o menos<sup>5</sup> y Smith, en un artículo publicado por la Sociedad Americana de Cáncer, demuestra que el aumento de este análisis en un alto número de casos sugiere la presencia de un cáncer prostático, a pesar de existir falsas positivas como la hiperplasia prostática benigna, la prostatitis, la biopsia o la operación de la próstata, la retención aguda de orina y la instrumentación urológica reciente, lo que no ocurrió en este estudio, en el que todos los casos padecen la enfermedad; el PSA es un análisis en el que se ha estimado la sensibilidad en 72% y 93% la especificidad.<sup>7</sup>

La distribución de los pacientes por la clasificación de Gleason al diagnóstico muestra que el tumor, al momento de su diagnóstico, histológicamente estaba medianamente diferenciado o indiferenciado, lo que indica que son tumores, por lo general, de alto grado de malignidad, ya que a mayor puntuación, menor diferenciación tumoral y unido al valor elevado del PSA demostrado hacen más difícil el pronóstico de la enfermedad; el adenocarcinoma fue la variedad histológica presente en el 100% de los pacientes estudiados.

En la tabla 3 se encuentra el tipo de tratamiento empleado, donde no se combinan las opciones terapéuticas y SA. Rosenthal y colaboradores no coinciden con el método terapéutico utilizado en este estudio, ya que ellos plantean que en pacientes que presentan un valor del PSA elevado  $>20$  ng/ml y un Gleason entre cinco a 10 prefieren la combinación de tratamiento radiante con hormonoterapia o deprivación androgénica sobre la radioterapia monoterápica, ya que obtienen resultados superiores y mayores índices de supervivencia: 61% a los 10 años.<sup>8</sup> Colleen A Lawton y colaboradores coinciden en la conveniencia de asociar ambos tratamientos: en un estudio de 977 pacientes se logró un índice de supervivencia de un 49% a los ocho años cuando combinaron las terapias.<sup>9</sup> Horwitz y colaboradores, en un estudio en el Departamento de Oncología del Hospital "Kettering Cancer Center" de Nueva York encontraron que, al combinar ambas terapias en un grupo de pacientes, se logró una supervivencia a los 10 años de 22.5% contra un 13.2% en la radioterapia única.<sup>10</sup>

Se observó una mayor recidiva bioquímica en los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia, Chalasani y colaboradores, en un estudio realizado en Ontario, Canadá, encontraron que la recidiva bioquímica posterior a la radioterapia ocurrió en el 46% de los pacientes,<sup>11</sup> Agarwal realizó recientemente una publicación en el Centro Urológico de investigaciones Endeavor donde encontró que el fallo bioquímico ocurrió en el 63% de los pacientes que recibieron radioterapia externa; tomó como referencia 31 centros de tratamiento del cáncer de próstata a través de los Estados Unidos.<sup>12</sup> La Dra. Fabregat analizó 72 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en Ciudad de la Habana, y encontró que el 92.1% de estos pacientes no tuvieron recidiva bioquímica al asociar ambos tratamientos.<sup>13</sup>

En el estudio quedó demostrado que la probabilidad de vida de los pacientes disminuye con los años después del tratamiento; la probabilidad de supervivencia es hasta los dos años de un 82,85%, de un 64,28% a los tres años y decrece hasta un 52.85% a los cinco años. Estos resultados difieren de los informados por Zietman y colaboradores, donde se recoge una supervivencia a los cinco años de más de un 90% en los pacientes tratados por cáncer de próstata independientemente de la asociación o no de ambas terapias.<sup>14</sup>

La curva de Kaplan Meier muestra la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata por grupos de tratamiento, Heather Payne encontró, en un estudio sobre mortalidad en el cáncer prostático, que cuando se usó la radioterapia sola existió una mortalidad de un 24%, mientras que cuando se realizó un tratamiento combinado la mortalidad descendió a un 16%.<sup>15</sup> Horwitz, en un estudio de 10 años de seguimiento de estos pacientes, obtuvo mejores resultados cuando combinó la radioterapia con deprivación andrógena al lograr una supervivencia de 88,7% y 83,9% cuando se usa la radioterapia con acelerador lineal sola.<sup>9</sup> El grupo médico investigador del Council Prostate Cancer Working realizó un estudio con 943 pacientes a los que se les realizó castración quirúrgica, obtuvo una supervivencia de un 46% con una progresión de 26% y demostró la efectividad de esta modalidad.<sup>16</sup>

Se concluye que existió una elevada progresión bioquímica de la enfermedad cuando se utilizó la radioterapia monoterápica y la mayor supervivencia se alcanzó en los pacientes donde se combinó la radioterapia con hormonoterapia; mientras no se utilizaron otros métodos también efectivos como la orquiectomía, a pesar de ser esta una terapia de fácil realización técnica y al alcance de la comunidad médica en Villa Clara.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeVita V, Hellman S, Rosemberg S. Cancers of the Genitourinary System. En: Cancers Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Cáncer de próstata. Estadios del cáncer [actualizado el 10 de junio de 2009; citado el 9 de Julio de 2010]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>
3. SALUD; c2008-2010. TV AVILAAMA [Internet]. [actualizado el 3 de agosto de 2009; citado el 10 de agosto 2010]: [aprox. 1 p]. Disponible en: <http://www.elmundosalud.com>
4. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2005. J Clin. 2005;55:10-30.
5. Arguedas Quesada JA. Antígeno prostático específico [Internet]. Costa Rica: Actualización Médica Periódica. S. A [citado 12 de Febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.ampmd.com/busqueda.cfm>
6. Sansó Soberats FJ, Alonso Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2010 Ene-Mar [citado el 6 de marzo de 2009; 36(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662010000100009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100009&lng=es&nrm=iso)
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. J Clin. 2006;56:11-25.
8. Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. Nat Rev Urol. 2010 Ene 17; 31-38.
9. Colleen Lawton MD. Updated results of the phase III RTOG trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression deprivation following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Rad Onc Bio Phys [Internet]. 2006 Mar [citado el 18 de Octubre de 2008]; 49(4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.rtog.org/members/protocols/0518/0518.pdf>
10. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2008 May [citado el 13 de Septiembre de 2008]; 26(15): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/26/15/2497>
11. Chalasani V, Martinez CH, Lim D, Chin J. Salvage HIFU for recurrent prostate cancer after radiotherapy. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2009 Sep 12.
12. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR. Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE). Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. Cancer. 2008 Jan 15; 112(2): 307-14.
13. Portilla Fabregat I. Tratamiento del cáncer de la próstata. Hormonoterapia vs hormonoterapia y radiaciones ionizantes. Rev Cubana Oncol. 1999; 15(3): 182-5.
14. Zietman AL, De Silvio ML, Slater JD. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; 294: 1233-39.
15. Heather P. Management of locally advanced prostate cancer. Asian J Androl. 2009 Dic 11; 81-87.
16. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council

Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol. 1997;79: 235-46.

## **DE LOS AUTORES**

1. Master en Longevidad Satisfactoria. Especialista de I Grado en Urología. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
2. Master en Longevidad Satisfactoria. Especialista de I Grado en Oncología. Profesora Instructora de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
3. Master en Atención Integral al Niño. Licenciada en Enfermería. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
4. Especialista de I Grado en Urología. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
5. Especialista de I Grado en Urología. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
6. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Urología.