

# Efectividad de la crioterapia para el cáncer de próstata confinado en el órgano. Estudio comparativo

Castillo-de Lira HH,<sup>1</sup> Venegas-Ocampo PJ,<sup>1</sup> Robles-Scott MA,<sup>1</sup> Gutiérrez-Ochoa J,<sup>1</sup> Landa-Soler M,<sup>1</sup> Xochipiltécatl-Muñoz JD.<sup>2</sup>



## ■ RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar a la crioterapia como un tratamiento alternativo válido, seguro y probablemente equivalente a la prostatectomía radical para el manejo del cáncer de próstata localizado.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio clínico retrospectivo con revisión de 60 expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado sometidos a crioterapia (30 pacientes) o prostatectomía radical (30 pacientes) durante el periodo de enero de 2006 a enero de 2009 y luego se analizaron variables como edad, grado de Gleason, estadio clínico, volumen prostático, niveles de antígeno prostático, tiempo quirúrgico, sangrado, estancia hospitalaria y complicaciones.

**Resultados:** El tiempo quirúrgico en el grupo de crioterapia tuvo una media de 3.5 h y en el grupo de prostatectomía radical, de 3.9 h. El sangrado del grupo de crioterapia tuvo valores entre 30 y 100 ml con una media de 51 y el grupo de prostatectomía radical de entre 800 y 12 500 ml con una media de 2 680. Asimismo, la estancia hospitalaria del grupo de crioterapia tuvo una media de 4.13 días y el grupo de prostatectomía radical de 5.07. Las complicaciones se presentaron en 100% de los pacientes sometidos a crioterapia, de las cuales la más frecuente fue la equimosis perineal en comparación con la prostatectomía radical, donde las complicaciones se presentaron en 30% de los pacientes.

## ■ ABSTRACT

**Objective:** To evaluate cryotherapy as a safe and valid treatment alternative equivalent to radical prostatectomy in localized prostate cancer management.

**Materials and methods:** A clinical retrospective study was carried out in which 60 case records from the years 2006-2009 of patients diagnosed with localized prostate cancer who underwent cryotherapy (30 patients) or radical prostatectomy (30 patients) were reviewed. The following variables were analyzed: age, Gleason grade, clinical stage, prostate volume, prostate specific antigen (PSA) levels, surgery duration, bleeding, hospital stay and complications.

**Results:** In the cryotherapy group, surgery duration was a mean 3.5 hours, bleeding was between 30-100 mL with a mean 51 mL and hospital stay was a mean 4.13 days. In the radical prostatectomy group, surgery duration was 3.90 hours, bleeding was from 800-12,500 mL with a mean 2680 mL and hospital stay was a mean 5.07 days.

Complications presented in 100% of patients that underwent cryotherapy, the most frequent of which was perineal ecchymosis. In the radical prostatectomy group complications presented in 30% of patients.

**Conclusions:** The advantages of cryotherapy over radical prostatectomy are reduced blood loss and less serious complications during and after the procedure.

1 División de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. México, D. F. 2 División de Urología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Picacho. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Hervey Humberto Castillo de Lira. Avenida Cuauhtémoc 919, Interior 201, Colonia Narvarte Poniente, Delegación Benito Juárez. México, D. F. Teléfono: 55 1497 2774. Correo electrónico: castillodelira@hotmail.com.

**Conclusiones:** Las ventajas de la crioterapia con respecto a la prostatectomía radical son una menor pérdida sanguínea, así como que las complicaciones son de un carácter menor durante y después de la realización de este procedimiento. Es necesaria una adecuada selección de los pacientes sometidos a cualquiera de ambos procedimientos con el fin de obtener los mejores resultados y seleccionar el tratamiento más apropiado y efectivo para cada uno de los pacientes.

**Palabras clave:** cáncer de próstata, crioterapia, prostatectomía radical, antígeno prostático, México.

*Adequate patient selection is necessary for both procedures in order to choose the most appropriate and effective treatment and consequently obtain better results for each patient.*

**Key words:** prostate cancer, cryotherapy, radical prostatectomy, prostate antigen.

## ■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más común y la segunda causa de muerte por cáncer en varones en Estados Unidos.<sup>1</sup> La prevalencia de cáncer de próstata se incrementa con la edad.<sup>2</sup> El uso amplio de la vigilancia del cáncer de próstata con el antígeno prostático y el tacto rectal ha permitido su detección temprana, ya que se encuentra una enfermedad localizada en 90% de los casos.<sup>1</sup> La prostatectomía radical consiste en la remoción completa de la glándula prostática y las vesículas seminales y por lo regular incluye una disección modificada de los ganglios pélvicos.<sup>3</sup> Ningún tratamiento ha reemplazado a la prostatectomía radical, que se conserva como el estándar de oro debido a que la terapia hormonal y la quimioterapia no son curativas y a que no todas las células cancerosas pueden erradicarse de manera consistente con radiación u otras formas de energía.<sup>1</sup>

El candidato ideal para la realización de una prostatectomía radical es un paciente sano y libre de comorbilidades, con enfermedad localizada a la próstata y con una expectativa de vida de al menos 10 años.<sup>1</sup> La principal ventaja de la prostatectomía radical es que ofrece la posibilidad de curación con daño colateral mínimo a los tejidos circundantes y que además provee una estadificación más adecuada por el examen del espécimen quirúrgico.<sup>1</sup> Las principales desventajas de la prostatectomía radical son la necesidad de hospitalización y de un periodo de recuperación, la posibilidad de una resección incompleta del tumor y el riesgo de disfunción eréctil e incontinencia urinaria.<sup>3-4</sup> El porcentaje global de complicaciones tempranas después de una prostatectomía radical en manos experimentadas es menor de 10%.<sup>1</sup> Las complicaciones tempranas incluyen hemorragia, fistula urinaria, daño rectal, vascular, ureteral o nervioso, eventos tromboembólicos o cardiovasculares, linfocele o problemas con la herida quirúrgica.<sup>1</sup> Las

complicaciones tardías más comunes son disfunción eréctil, incontinencia urinaria y estenosis uretrales.<sup>3</sup> Con la prostatectomía radical, la expectativa de sobrevida libre de enfermedad varía de 80 a 88% a 5 años y de 69 a 75% a 10 años.<sup>5</sup>

En 1996, la crioablación de la próstata fue reconocida con una opción de tratamiento para el cáncer de próstata por la Asociación Americana de Urología (AUA) y dejó de considerarse como experimental.<sup>6</sup> La criocirugía prostática consiste en la congelación *in situ* y controlada 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.<sup>7</sup> Los efectos destructivos de la criocirugía pueden agruparse en dos mecanismos: daño celular y daño vascular.<sup>8</sup>

La utilización de ultrasonografía transrectal permite realizar la crioterapia prostática mediante la colocación percutánea transperineal de múltiples criosondas de pequeño calibre. La extensión del congelamiento puede controlarse con precisión mediante dispositivos térmicos, la destrucción tisular prostática y en vecindad puede visualizarse en tiempo real y el uso de calentadores uretrales evita el esfacelamiento uretral.<sup>7</sup>

Las indicaciones actuales para la criocirugía en cáncer de próstata incluyen: tratamiento primario del cáncer de próstata localizado, tratamiento del fracaso bioquímico posterior a una prostatectomía o a la radioterapia y control de complicaciones locales en pacientes con enfermedad diseminada.<sup>7</sup>

La disfunción eréctil 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%.<sup>8</sup> El desarrollo de fistula uretrorrectal ocurre en menos de 0.2%.<sup>9</sup>

Cerca de 5% de los pacientes requiere resección transuretral por presencia de obstrucción infravesical.<sup>10</sup>

La crioterapia ofrece al paciente un tratamiento de invasión mínima con baja morbilidad, pérdida mínima de sangre, estancia hospitalaria corta y altos índices de biopsias negativas a continuación del tratamiento.<sup>11</sup>

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

### GRUPO DE ESTUDIO

Se incluyeron 30 pacientes masculinos con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata confinado en el órgano en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX Picacho sometidos a crioterapia y 30 pacientes masculinos con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata confinado en el órgano en el Hospital Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE sometidos a prostatectomía radical.

Los pacientes se estratificaron en tres grupos de riesgo, bajo, intermedio y alto, con parámetros previos al procedimiento como niveles de antígeno prostático, estadio clínico y grado de Gleason.

- *Riesgo bajo:* (T1a-T2a, N0, M0) Gleason ≤6 o APE\* <10 ng/ml.
- *Riesgo intermedio:* (T2b, N0, M0) Gleason de 7 o APE de 10 a 20 ng/ml.
- *Riesgo alto:* T2c, Gleason >7 o APE >20 ng/ml.

\*Antígeno prostático específico.

El éxito del tratamiento se definió como el logro de un nadir de antígeno prostático igual o menor de 0.5 ng/ml.

Se realizó un estudio clínico retrospectivo básico con revisión de 60 expedientes y análisis estadístico con el programa SPSS 15.0 para Windows en el que se analizaron parámetros tales como edad, grado de Gleason, estadio clínico, volumen prostático, niveles de antígeno prostático, tiempo quirúrgico, sangrado, estancia hospitalaria y complicaciones.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de sexo masculino con edades comprendidas entre 50 y 70 años.
- Pacientes de sexo masculino con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata confinado en el órgano.
- Pacientes de sexo masculino sin evidencia de enfermedad metastásica.
- Pacientes con datos clínicos de enfermedad localizada.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes de sexo masculino con edades no comprendidas entre 50 y 70 años.

- Pacientes de sexo masculino con diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata no confinado en el órgano.
- Pacientes de sexo masculino con evidencia de enfermedad metastásica.
- Pacientes con datos clínicos de enfermedad no localizada.

## ■ RESULTADOS

Se incluyó a un total de 60 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata confinado en el órgano, 30 sometidos a crioterapia y 30 sometidos a prostatectomía radical. Se analizaron parámetros como edad, grado de Gleason, estadio clínico, volumen prostático, niveles de antígeno prostático (APE), tiempo quirúrgico, sangrado, estancia hospitalaria y complicaciones.

En el grupo de crioterapia la edad varió de 51 a 70 años, con una media de 62.50 años, y en el grupo de prostatectomía radical la edad estuvo comprendida entre 52 y 69 años, con una media de 62.83 años (**Tablas 1 y 2**). En el grupo de crioterapia el volumen prostático varió entre 30 y 50 g, con una media de 40.67 g, y en el grupo de prostatectomía radical se encontraron volúmenes de entre 20 y 60 g, con una media de 43.67 g (**Tablas 1 y 2**)

Con respecto a los niveles de antígeno prostático iniciales, en los pacientes del grupo de crioterapia se encontraron valores de entre 5.40 y 40 ng/ml, con una media de 11.15, y valores de antígeno posteriores al tratamiento de 0 a 20, con una media de 2.97 (**Tablas 1 y 2**). En el grupo de prostatectomía radical, los niveles de antígeno prostático iniciales estuvieron comprendidos entre 3 y 56.7, con una media de 10.11, y niveles de antígeno prostático posteriores al tratamiento de 0 a 1.5, con una media de 0.227 (**Tablas 1 y 2**)

El tiempo quirúrgico en el grupo de crioterapia varió entre 3 y 5 h, con una media de 3.5, y en el grupo de prostatectomía radical tuvo una duración de entre 3 y 5 horas, con una media de 3.90 (**Tablas 1 y 2**).

El sangrado del grupo de crioterapia tuvo valores de entre 30 y 100 ml, con una media de 51 ml, y el grupo de prostatectomía radical de 800 y 12 500 ml, con una media de 2 680 ml. Asimismo, la estancia hospitalaria del grupo de crioterapia comprendió entre 3 y 7 días, con una media de 4.13, y el grupo de prostatectomía radical de 4 a 8 días, con una media de 5.07 (**Tablas 1 y 2**).

Se encontró que para el grupo de pacientes sometidos a crioterapia, la mayor frecuencia de pacientes de acuerdo con el grado de Gleason se encontraba en aquéllos con valores de entre 6 y 7, con un total de 14 pacientes (23.3%); asimismo, el menor número de pacientes (2, 6.7%) se encontraba con un valor de Gleason de 4.

Con respecto al estadio clínico, en el grupo de crioterapia, 24 pacientes (80%) se encontraban en estadio T1c, N0, M0, tres pacientes (10%) en estadio T2a, N0, M0,

**Tabla 1.** Características estadísticas del grupo que se sometió a prostatectomía por crioterapia

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Asimetría</b>		<b>Curtosis</b>	
Edad	30	51	70	62.50	4.946	0.278	0.427	-0.583	0.833
Volumen	30	30	50	40.67	6.121	0.091	0.427	-0.601	0.833
APE inicial	30	5.40	40.00	11.1567	6.95471	2.836	0.427	10.051	0.833
APE nadir	30	0	20.0	2.797	5.1202	2.275	0.427	4.554	0.833
Tiempo quirúrgico	30	3	5	3.50	.630	0.888	0.427	-0.134	0.833
Sangrado	30	30	100	51.00	14.468	2.596	0.427	8.245	0.833
Estancia	30	3	7	4.13	1.106	0.867	0.427	0.159	0.833
<b>N válido (según lista)</b>	<b>30</b>								

**Tabla 2.** Características estadísticas del grupo que se sometió a prostatectomía radical

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>	<b>Asimetría</b>		<b>Curtosis</b>	
Edad	30	52	69	62.83	4.465	-0.669	.427	-0.455	0.833
Volumen	30	20	60	43.67	11.813	-0.667	0.427	0.204	0.833
APE inicial	30	3.00	56.70	10.1133	9.55275	4.293	0.427	20.765	0.833
APE nadir	30	0	1.5	0.227	0.3443	2.641	0.427	7.438	0.833
Tiempo quirúrgico	30	3	5	3.90	.662	0.107	0.427	-0.557	0.833
Sangrado	30	800	12500	2680.00	2013.343	4.266	0.427	20.767	0.833
Estancia	30	4	8	5.07	1.230	0.938	0.427	-0.330	0.833
<b>N válido (según lista)</b>	<b>30</b>								

y otros tres pacientes (10%) en estadio T2b, N0, M0. La mayor frecuencia de pacientes para los grupos de riesgo en el grupo de crioterapia fue de 12 (40%) en el grupo de riesgo intermedio y para el resto de los grupos fue de 10 (33.3%) en el de bajo riesgo y de 8 (26.7%) en el de alto riesgo. Las complicaciones se presentaron en 100% de los pacientes sometidos a crioterapia y de ellas la más frecuente fue la equimosis perineal, la cual se presentó en 19 pacientes (83.3%), mientras que en 11 de los pacientes (36.7%) se presentaron dos o más complicaciones relacionadas con el procedimiento.

Con respecto al grupo sometido a prostatectomía radical, se encontró que la mayor frecuencia de pacientes de acuerdo con el grado de Gleason se encontraba en aquéllos con valores de 6, con un total de 10 pacientes (33.3%), seguidos por siete pacientes (23.3%) con Gleason de 5, seis pacientes (20%) con Gleason de 4, cinco pacientes (16.7%) con Gleason de 7, un paciente (3.3%) con Gleason de 3 y un paciente (3.3%) con Gleason de 8. En cuanto al estadio clínico en este mismo grupo, 25 pacientes (83.3%) se encontraban en estadio T1c, N0, M0, cuatro pacientes (13.3%) en estadio T2b,

N0, M0, y un paciente (3.3%) en estadio T2c, N0, M0. La mayor frecuencia de pacientes para los grupos de riesgo en el grupo de prostatectomía radical fue de 15 (50%) en el grupo de riesgo bajo y para el resto de los grupos de 13 (43.3%) en el de riesgo intermedio y de 2 (6.7%) en el de alto riesgo. Las complicaciones se presentaron en 30% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical, de las cuales la más frecuente fue la impotencia, la que se presentó en cinco pacientes (16.7%), y la siguieron la incontinencia urinaria en dos pacientes (6.7%) y el choque hipovolémico con necesidad de terapia intensiva en dos pacientes (6.7%).

## ■ DISCUSIÓN

En ambos grupos estudiados, la edad de los pacientes se encontró en el rango de expectativa de vida mayor de 10 años, con la mayor parte de los pacientes menores de 65 años, lo cual resalta la importancia de realizar un procedimiento curativo efectivo en estos pacientes con enfermedad localizada con el fin de erradicar el padecimiento en su totalidad.

En cuanto a la realización de la crioterapia para el manejo del cáncer de próstata, una de las limitaciones ha sido el volumen de la glándula, ya que se constata que en próstatas pequeñas el ciclo de congelamiento-descongelamiento tiene una mayor efectividad en comparación con glándulas de mayor tamaño. En este estudio, el volumen prostático no varió entre ambos grupos, con la mayor parte de las próstatas similares en su volumen.

Al observar la respuesta al tratamiento con respecto a los valores de antígeno prostático nadir en el control posoperatorio, se observó que la respuesta en el grupo sometido a prostatectomía radical fue más favorable, con sólo dos pacientes con valores superiores a 0.5 ng/ml en relación con el grupo de crioterapia, en el que se observó que 12 pacientes presentaron falla bioquímica al tratamiento, es decir, niveles de antígeno prostático por arriba de 0.5 ng/ml.

Lo anterior podría relacionarse con el hecho de que 26.7% de los pacientes seleccionados para someterse a crioterapia se encontraba dentro del grupo de alto riesgo comparado con 6.7% de pacientes dentro del grupo de alto riesgo que se sometieron a la realización de prostatectomía radical.

Uno de los puntos a destacar es el hecho de que 100% de los pacientes sometidos a crioterapia presentó algún tipo de complicación posoperatoria en relación con el grupo de prostatectomía, donde sólo 30% de los pacientes presentó alguna complicación. Esto pudiera deberse a la selección de las variables identificadas como complicación.

De lo señalado antes con respecto a las complicaciones, cabría destacar que si bien el grupo de crioterapia presentó el mayor porcentaje de complicaciones, casi todas éstas fueron complicaciones menores como equimosis perineal y que en cambio en el grupo de prostatectomía radical dos pacientes requirieron admisión al servicio de terapia intensiva debido a las complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico.

Un punto favorable con respecto a la crioterapia es que la pérdida sanguínea durante el procedimiento fue mínima en todos los casos, con un promedio de 51 ml, en comparación con la prostatectomía radical, donde la pérdida sanguínea fue mayor (media de 2 680 ml) y la necesidad de transfusión de hemoderivados fue imperativa.

En cuanto al tiempo de realización de cada uno de los procedimientos, no se observó una diferencia significativa al considerar los tiempos quirúrgicos de ambos, si se tienen en cuenta la curva de aprendizaje de la crioterapia y la habilidad quirúrgica del cirujano.

Con respecto a la duración de la estancia hospitalaria, se observó que en el caso de la crioterapia fue menor, con 4.13 días, en comparación con la prostatectomía radical, donde los pacientes permanecieron internados 5.07 días en promedio.

## ■ CONCLUSIONES

La prostatectomía radical continúa siendo el tratamiento estándar de elección para el cáncer de próstata confinado en el órgano en aquellos pacientes seleccionados de manera adecuada. Para comparar ambas técnicas, se requieren estudios aleatorizados con tamaño de muestra adecuado y análisis estadístico de inferencia, por lo que en un futuro este tipo de estudios son de esperarse.

En manos experimentadas, la morbilidad y mortalidad derivadas de la realización de la prostatectomía radical disminuyen en forma considerable, por lo que hoy en día, si bien se lo considera un procedimiento quirúrgico mayor, los índices de complicaciones son bajos.

Es necesaria una curva de aprendizaje para la realización de un procedimiento como la crioterapia, así como experiencia en cuanto al uso de ultrasonografía transrectal para lograr un mayor porcentaje de éxito al realizar este procedimiento.

Las ventajas de la crioterapia con respecto a la prostatectomía comprenden una pérdida sanguínea menor con necesidad más reducida de uso de hemoderivados, así como complicaciones menores durante y después de la realización del procedimiento.

Es necesaria una adecuada selección de los pacientes sometidos a cualquiera de ambos procedimientos con una asignación de riesgo individual para cada paciente con el fin de obtener mejores resultados y seleccionar el tratamiento más apropiado y efectivo para cada sujeto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas A. Stamey, John E Mc-Neal. Adenocarcinoma of the prostate. Elsevier. Philadelphia, PA, EUA. Campbell's Urology 7th Edition. 2007;(Cap. 29):1159-1221.
2. Eggner SE, Scardino PT, Carroll PR. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007;178(6):2260-7
3. Richie JP, D'Amico AV. Prostate Cancer. Urologic oncology. Elsevier Saunders. 8th Edition 2005;(Cap. 26):465-477.
4. Johansen TE. Crioterapia prostática como tratamiento primario en pacientes con cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 2007;31(6):651-9.
5. Speight JL, Roach M. New techniques and management options for localized prostate cancer. *Rev Urol* 2006;8(Suppl 2):S22-9.
6. Hubosky SG, Fabrizio MD. 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):1521-31.
7. Pontones Moreno JL, Morera Martínez JF, Vera Donoso CD. Criocirugía en el tratamiento del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 2007;31(3):211-32.
8. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 4):S9-19.
9. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008;180(2):559-63.
10. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A. Guidelines on prostate cancer, European Association of Urology, Guidelines Milán, Italia. 2007
11. Richie JP, D'Amico AV. Cryotherapy of Prostate Cancer. Elsevier. Philadelphia, PA. EUA. Campbell's Urology. 9th Edition 2007;(Cap. 101):3032-52.
12. Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ. Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008;180(2):554-8.