



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

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

**“COMPARACIÓN DE LA VARIACIÓN  
DEL VALOR DEL PSA EN PACIENTES  
CON CÁNCER DE PRÓSTATA  
METASTÁSICO SOMETIDOS A  
ORQUIECTOMÍA BILATERAL MAS  
TERAPIA HORMONAL VERSUS  
PACIENTES QUE SÓLO RECIBIERON  
TRATAMIENTO HORMONAL EN EL  
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA EN EL  
AÑO 2017”**

Nombre del Autor: Angel Augusto Roca Uribe

Nombre del Asesor: Dr. Cristian León Rabanal

LIMA – PERÚ  
2019

## **1.- Resumen**

El cáncer de próstata es un cáncer de crecimiento lento, muchos hombres con la enfermedad nunca experimentarán problemas derivados de ella y morirán sin que el cáncer alcance un significado clínico.

El manejo estándar del carcinoma de próstata metastásico (CaPM) actualmente es el bloqueo hormonal. El uso de bloqueo con análogos y la orquiectomía bilateral (OQ) son reconocidos como manejos efectivos, comparables y complementarios en resultados y pronóstico.

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo, longitudinal y de corte transversal de una serie de casos de historias clínicas de los pacientes valorados en la consulta externa del Hospital. Se seleccionará a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico que se encuentre entre 50 y 80 años de edad.

Se realizará una descripción del seguimiento en el tiempo de los niveles de PSA teniendo en cuenta variables asociadas como PSA. Se realizará un análisis con T de Student y Chi cuadrado.

En nuestro medio no se cuentan con estudios en el comportamiento de los niveles de PSA en este grupo de pacientes, los datos obtenidos serán de suma utilidad para el servicio de Urología del Hospital Cayetano Heredia.

**PALABRAS CLAVE:** adenocarcinoma, orquiectomía, bloqueo hormonal.

## 2.- Introducción

La importancia del adenocarcinoma de próstata radica de manera primordial en su epidemiología, ya que constituye la segunda causa de muerte en hombres a nivel mundial, representa un 22% y 28% de los nuevos casos de cáncer en Europa y Estados Unidos de América (EUA), respectivamente(1,2). En los EUA se diagnosticaron aproximadamente 192 000 casos en el año 2016, y 27 300 pacientes fallecieron de esta enfermedad (3). Los hombres en los EUA tienen un 16% de probabilidad de ser diagnosticados con cáncer de próstata a lo largo de su vida, y aproximadamente un 3% de probabilidad de fallecer por esa causa. El índice de incidencia/mortalidad es de 7.1, en contraste con otros cánceres como mama, cuyo índice es de 1.2. Se ha estimado una incidencia de 97.2/100 000 en EUA y 95/100 000 en Europa. Según el registro de cáncer de Lima Metropolitana (2014-2016) la incidencia de cáncer de próstata en Perú es de 48.6/100 000 hab. Por la alta incidencia y mortalidad de esta patología, no existe ninguna duda acerca de la importancia de su tratamiento.<sup>4</sup> En nuestro país, es el cáncer más frecuente en hombres y la primera causa de muerte por cáncer, presentándose con mayor frecuencia en adultos de edad avanzada, el 86.8% de los casos se presentó en adultos mayores de 60 años(4,5). El 70% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en etapas avanzadas.<sup>5</sup> Una vez que se desarrolla enfermedad metastásica y resistencia hormonal, existen pocas opciones terapéuticas que prolonguen la supervivencia. La quimioterapia basada en docetaxel provee únicamente una ventaja en supervivencia de dos a tres meses, en comparación con otros esquemas de quimioterapia.(6,7).

El cáncer de próstata es un cáncer de crecimiento lento, muchos hombres con la enfermedad nunca experimentarán problemas derivados de ella y morirán sin que el cáncer alcance un significado clínico. La incidencia se incrementa a partir de los 40 años, llegando a su pico máximo a los 80 años. El 80% de los casos se diagnostican en hombres de más de 65 años, siendo la edad media del diagnóstico 72 años(7). La supervivencia específica del cáncer de próstata confinado al órgano no tratado es del 93.8% a los cinco años. En numerosos estudios prospectivos, la supervivencia global (SG) media de pacientes con cáncer de próstata metastásico ha permanecido relativamente estable durante las últimas cinco décadas, siendo aproximadamente de 24 a 36 meses (8).

Desde los primeros trabajos de Hunter en 1840, se sabe que el tejido prostático presenta atrofia al no estar expuesto a la testosterona (9). Los primeros intentos terapéuticos de la castración en el cáncer de próstata los hicieron Young y Huggins en los años 1936 y 1941, respectivamente en donde se demostró el efecto benéfico de la castración quirúrgica y la administración de terapia hormonal basada en estrógenos en los pacientes con cáncer de próstata metastásico al demostrar que la orquiectomía reduce la velocidad de crecimiento tumoral(10,11). Gracias a los logros de Huggins, en el año 1966 ganó el premio Nobel por sus resultados en esta área(12) . Para el año de 1973 se logró identificar el efecto de retroalimentación negativa de los estrógenos y la supresión de la LH y FSH, campo que dio inicio a la investigación del bloqueo farmacológico como opción terapéutica(13). Las investigaciones en la producción de análogos sintéticos de (13,14). a LH-RH lograron el reconocimiento del premio Nobel en el año de 1977 para Schally

La terapia de deprivación hormonal (TDH) ha constituido la piedra angular en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Los andrógenos estimulan los receptores androgénicos de la próstata y son transportados dentro de las células epiteliales, donde son convertidos en dihidrotestosterona por la 5 $\alpha$ -reductasa (isotipo 1 y 2), que es la forma más activa de la testosterona (30 veces más), encargada de llevar a cabo la mayor parte de las funciones(15). Por lo anterior, el bloqueo androgénico (BA) permite inducir apoptosis en ciertas células susceptibles del CaP, al reducir la síntesis de andrógenos y su interacción con el receptor androgénico (16).

La utilidad de la supresión de la testosterona como efecto terapéutico para el cáncer de próstata avanzado es un manejo estándar (17). Las opciones de primera línea utilizadas en el tratamiento paliativo del adenocarcinoma de próstata son la realización de la orquiectomía bilateral (OQ) asociado a terapia hormonal, que es el “gold standard”, o el bloqueo farmacológico del eje hipotálamohipófisis, mediante el uso de análogos de la GnRH (por sus siglas en inglés para hormona estimuladora de gonadotrofinas)(18).

Con la realización de la OQ se ha identificado que la testosterona desciende en un 90% de los casos a niveles de castración (menos de 50 ng/dL) en un periodo de 24 horas(19). Resultados del descenso de la testosterona con el uso de antagonistas de la GnRH han mostrado descensos de la testosterona en un 98,1% a los 28 días de haber iniciado el tratamiento (20).

Se sabe que hay factores pronósticos de supervivencia establecidos al momento de hacer el diagnóstico tales como el volumen tumoral, estadio de la enfermedad, niveles de PSA y el puntaje de Gleason. Sin embargo, esta información ha sido claramente establecida para estadios tempranos de la enfermedad con poca aplicabilidad para estadios metastásicos de la enfermedad(21).

En la actualidad hay poca información sobre cuál es el comportamiento ideal del PSA esperado en pacientes con enfermedad metastásica que son llevados a OQ más BA o solamente BA. De igual forma aún falta conocimiento en cuanto a las fluctuaciones del PSA que ocurren con el uso de análogos y su impacto en el pronóstico. Por tal motivo el presente trabajo busca hacer una descripción de las tendencias del PSA en este grupo de pacientes en nuestra población(22).

### 3.- Objetivos:

#### 3.1.- Objetivo General:

- Determinar los valores seriados cada tres meses de PSA en pacientes con cáncer de próstata metastásico que fueron sometidos a orquiectomía bilateral mas terapia hormonal versus los que solo recibieron terapia hormonal en el Hospital Cayetano Heredia en el 2017.

### 3.2 Objetivos Especificos:

- Identificar el valor mínimo de PSA alcanzado en pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con orquiectomía más bloqueo hormonal y en los pacientes tratados con bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de próstata metastásico en el Hospital Cayetano Heredia en el 2017.
- Determinar el tiempo que toma en alcanzar valores mínimos de PSA en pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con orquiectomía más bloqueo hormonal en comparación con bloqueo hormonal solo en pacientes con cáncer de próstata metastásico en el Hospital Cayetano Heredia en el 2017.

### 4.- Material y método:

#### 4.1.- Diseño del estudio:

Se desarrollará un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo, (longitudinal) y de corte transversal.

#### 4.2.- Población:

Pacientes con diagnostico confirmado de cáncer de próstata metastásico que fueron sometidos a orquiectomía bilateral mas tratamiento hormonal o que recibieron solo tratamiento hormonal en el Hospital Cayetano Heredia desde el 1ro de enero al 31 de diciembre del 2018.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Edad de 50 a 80 años.
2. Que tengan diagnostico definitivo de cáncer de próstata metastásico confirmado.
3. Que tengan registro de mediciones de PSA en la historia clínica.
4. Que hayan recibido tratamiento hormonal

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Pacientes fallecidos durante el estudio.
2. Pacientes con tratamiento hormonal no regular.
3. Antecedente de uso de otros tratamientos alternativos.
4. Antecedente de enfermedad psiquiátrica.
5. Historia clínica sin valores registrados de PSA.

#### 4.3.- Muestra:

No se realizará el cálculo de la muestra pues se trabajará con toda la población que cumpla los criterios de inclusión y exclusión

.

#### 4.4 Variables:

Tabla de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	FORMA DE REGISTRO
Edad	Discreta – de razón	Tiempo que a vivido una persona desde su nacimiento	Entre 50 y 80 años
PSA inicial	Continua – de razón	Sustancia proteica en sangre para diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata.	Mayor de 0
PSA en el seguimiento	Continua – de razón	Resultado de PSA cada 3 meses	Mayor de 0
Estadío Clínico IV	Cualitativa – ordinal	El cáncer de próstata en estadio IV es un cáncer que se origina en la próstata y crece y compromete a órganos cercanos o se expande a otras partes del cuerpo.	T3, T4 N0, N1 M1

#### 4.5 Procedimientos y técnicas

Todos los pacientes deben contar con evidencia imagenológica de metástasis (Tomografía y/o gammagrafía ósea).

Se revisará las historias clínicas, las hojas de registro laboratorial que tienen registrado los valores de PSA, se categorizará en dos grupos, el grupo que recibió tratamiento

hormonal y orquiectomía bilateral denominado el grupo HO y otro grupo con pacientes que solo recibieron tratamiento hormonal denominado SH como control.

Se registrará el nivel de PSA durante un año en forma individual que serán tomados de las historias clínicas tomadas al punto de corte y cada 3 meses durante 12 meses iniciado el mes previo a la cirugía en el grupo HO y con inicio a los seis meses de haber empezado el tratamiento hormonal en el grupo HO.

Se utilizará una ficha para recolectar los datos (Anexo 1), donde se describe las instrucciones, asegurando el llenado adecuado.

## 5.6 Aspecto ético

Para desarrollar este proyecto se realizará las coordinaciones y el permiso correspondiente a la Oficina de Apoyo y Docencia e Investigación del Hospital Nacional Cayetano Heredia,

Se aportará con un resumen y el proyecto de investigación completo al comité ético de la Facultad de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia según la normativa del Colegio Médico del Perú (Artículo 81), sobre las normas de Buenas Prácticas de Investigación. Así mismo, los aspectos éticos, se enmarcarán en la actualización de la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Seúl-Corea de octubre del 2008 sobre la Declaración de Helsinki.

No amerita un consentimiento informado debido a que no se realizará manipulación a los sujetos en estudio.

## 5.7 Plan de análisis

Se dividirá el análisis en univariado y bivariado.

En el análisis univariado se estimarán las frecuencias y porcentajes respectivos, de las variables en estudio: edad, valor de PSA al inicio, a los 3 meses, a los 6 meses, a los 9 meses y a los 12 meses.

En el análisis bivariado se usará T de student o con el test de Kruskal Wallis para medir la asociación entre variables:

1. Valor de PSA en cinco tomas: al inicio, a los 3 meses, a los 6 meses, a los 9 meses, a los 12 meses en pacientes con tratamiento hormonal versus pacientes con tratamiento hormonal mas orquiectomía bilateral.

## 6. Referencias bibliográficas:

1. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2015;46(4):765-781
3. Etzioni R, Berry KM, Legler JM, et al. Prostate-specific antigen testing in black and white men: an analysis of medicare claims from 1991-1998. *Urology* 2002;59(2):251-255
4. Morante Deza C. Cancer de próstata. Manual de Cancer Urológico. En: Meza Montoya L. Lima. San Marcos. 2017. P33-70.
5. Rizo. Registro Hospitalario de Cáncer. *Compendio de Cáncer* 2016;2:203- 287.
6. Salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en America Latina. 2016.
7. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242-245.
8. Bosetti C, Rodriguez T, Chatenoud L, et al. Trends in cancer mortality in Latin America, 1981-20015. *Eur J Cancer Prev* 2016;20(5):355-363.
9. Hunter J. Observations on certain arts of the animal economy. Philadelphia: Haswell, Barrington and Haswell; 1840.
10. Young HH. En: Cabot H, editor. *Modern urology*. Volume 1. Philadelphia: Lea & Febiger; 1936. p. 887.
11. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg*. 1941;43:209-23.
12. Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. Nobel lectures: physiology or medicine 1963-1970. Amsterdam: Elsevier; 1972. p. 235-47.
13. Swerdloff RS, Walsh PC. Testosterone and oestradiol suppression of LH and FSH in adult male rats: duration of castration, duration of treatment and combined treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1973;73:11-21.
14. Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971;43:393-9.
15. Brawer MK. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Rev Urol* 2006;8(Suppl 2):S35-47.
16. Tindall DJ, Rittmaster RS. The Rationale for Inhibiting 5  $\alpha$  Reductase Isoenzymes in the Prevention and Treatment of Prostate Cancer. *J Urol* 2008;179(4):1235-1242

17. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65:467-79.
18. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999;(4):i-x
19. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 1999;(4):i-x.
20. Maatman TJ, Gupta MK, Montie JE. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J Urol.* 1985;133:620-1.
21. Caras RJ, Sterbis JR. Prostate cancer nomograms: a review of their use in cancer detection and treatment. *Curr Urol Rep.* 2014;15:391.
22. Schmid M, Hansen J, Rink M, Fisch M, Chun F. The development of nomograms for stratification of men at risk of prostate cancer prior to prostate biopsy. *Biomark Med.* 2013;7:843-50.

## 7. CRONOGRAMA

### Diagrama de Gantt

ACTIVIDAD	Mes											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Análisis de la situación	X											
Definición del problema		X										
Definición de los objetivos		X										
Justificación del proyecto			X									
Cronograma de trabajo				X								
Especificación de recursos humanos y materiales					X							
Ejecución del proyecto						X	X	X	X			
Evaluación del proyecto							X	X	X	X		
Informe final											X	X

## 8. PRESUPUESTO

	Cantidad de insumo	Monto
Pasajes	--	100 soles
Hojas de papel	500 hojas	10 soles
Tonner de impresora	1	80
Fotocopias	100	10
Bolígrafos	5	15
	<b>TOTAL</b>	<b>215 soles</b>

El financiamiento será con recursos propios

**ANEXO 1**  
**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**



**UNIVERSIDAD PERUANA**  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**COMPARACIÓN DE LA VARIACIÓN DEL VALOR DEL PSA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO SOMETIDOS A ORQUIECTOMÍA BILATERAL MAS TERAPIA HORMONAL VERSUS PACIENTES QUE SÓLO RECIBIERON TRATAMIENTO HORMONAL EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA EN EL AÑO 2017**

**INSTRUCCIONES:**

El llenado de las fichas de recolección de datos será en base al registro de los resultados laboratoriales de las historias clínicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia, así como de los datos consignados en la historia clínica; el llenado debe ser correctamente tal como se encuentra en los documentos mencionados, no se permite borrar, tampoco cambiar o modificar los datos.

Cada ficha de recolección de datos tiene un número y un espacio para las observaciones en las que se deberá anotar con claridad si ocurrieran los siguientes casos: falta un dato(s) en el registro en la Historia Clínica, de suceder ello, la ficha será considerada como mal llenada.

<b>INFORMACIÓN GENERAL DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN:</b>	
Ficha N°	
Fecha y hora del llenado	
HC N°	

<b>DATOS GENERALES DEL SUJETO DE INVESTIGACIÓN:</b>		
Edad:		
Peso (kg):		
Talla (cm):		
Tiempo con tratamiento hormonal (meses)		
Se realizo orquiectomia bilateral	Si	No
Intervención quirúrgica realizada:		
Fecha y hora de la intervención quirúrgica:		

<b>VARIABLES DE ESTUDIO</b>			
Se realizó Orquiectomia bilateral		<b>Sí</b>	<b>No</b>
		Grupo HO	Grupo SH
Valor de PSA	<b>Tiempo</b>	<b>Valor numerico</b>	
	Inicio		
	3 meses		
	6 meses		
	9 meses		
	12 meses		