

Ozono más cobaltoterapia en pacientes con adenocarcinoma prostático

Luis Borrego, Luis L. Borrero, Elena Díaz,* Silvia Menéndez,** Luis R. Borrego*** y René A. Borrego.***

Hospital Provincial "V.I. Lenin" Calle 20 de Mayo, No. 2 esquina a General García, Reparto Santiesteban, ***Facultad de Medicina, *Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria, Holguín; **Centro de Investigaciones del Ozono, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 25 de noviembre de 1997. Aceptado: 20 de diciembre de 1997.

Palabras clave: Ozonoterapia, cáncer de próstata, antígeno prostático específico.
Key words: Ozone therapy, prostatic cancer, prostatic specific antigen.

RESUMEN. Este trabajo se realizó con el propósito de evaluar la efectividad de la ozonoterapia combinada con la cobaltoterapia en el tratamiento de pacientes aquejados de cáncer de próstata. Se estudiaron 70 pacientes, los cuales fueron tratados con cobaltoterapia, de los cuales, 35 recibieron adicionalmente tratamiento con ozono por vía rectal. Efectos adversos (dermatitis radiógena, cistitis, proctitis), aparecieron en el 84 % del grupo que recibió cobaltoterapia y en el 52 % de los tratados con ozono. El antígeno prostático específico disminuyó en menos de 10 ng/mL, en el 92 % de los casos tratados con ozono y en el 52 % del grupo con cobaltoterapia, al mes de concluido el tratamiento. En el 88 y el 80 % de los pacientes tratados con ozono-cobaltoterapia y cobaltoterapia, respectivamente, se mantuvo un control clínico y humoral hasta los seis meses después del tratamiento.

ABSTRACT. The aim of this study is to evaluate the efficacy of ozone therapy in conjunction with cobalt-60 therapy, in the treatment of patients suffering from prostatic cancer, with regards to a control group without ozone. 70 patients were treated with cobalt therapy, to 35 patients were added rectal ozone. The appearance of side effects (dermatitis radiation, cystitis, proctitis) occurred in 84 % of the patients treated only with cobalt therapy and in 52 % of the patients treated with ozone. Prostatic specific antigen values decreased, less than 10 ng/mL, in 92 % of patients treated with ozone and in 52 % in control group, one month after finishing the treatment. 88 % and 80 % of clinical and humoral control of the disease were obtained in the ozone group and the control group, respectively, six months later.

INTRODUCCION

El adenocarcinoma prostático es el tumor más frecuente en el hombre mayor de 50 años, con una tasa estandarizada (población mundial) de 19,4, representando el 16,7 % de todas las causas de muerte por cáncer en el sexo masculino y el 9,8 % del total de defunciones de todas las neoplasias malignas.¹ En los Estados Unidos, en el año 1995, esta enfermedad ocupaba el primer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad, elevándose la sobrevivida a 5 años en el 91 % de los casos si la enfermedad

se diagnostica en estadio A y se trata adecuadamente.

Actualmente, existen diferentes métodos para el pesquiasaje y diagnóstico precoz de esta enfermedad, los cuales se fundamentan básicamente en el tacto rectal a todos los hombres mayores de 40 años, una vez al año, así como el uso de algunos marcadores tumorales como el antígeno prostático específico (PSA).²

La selección de las diferentes modalidades terapéuticas disponibles para el adenocarcinoma prostático depende de varios factores, sien-

do los más importantes el estadio clínico, grado de diferenciación tumoral, edad del paciente y preferencia del médico y del enfermo para determinada modalidad terapéutica, debiendo para ello, evaluarse de forma cuidadosa cada caso en particular. Se sabe la efectividad del tratamiento con radiaciones ionizantes en los estadios A y B de la enfermedad.² En la práctica oncológica se tiene la necesidad de utilizar la cobaltoterapia en algún momento del tratamiento, pero a la vez, se encuentra el inconveniente de las complicaciones que genera este proceder. En ocasiones, hay que interrumpir el tratamiento, existiendo un grupo de factores que influyen en estos efectos indeseables, de los cuales el más importante es la hipoxia. El metabolismo del cáncer es totalmente anaerobio, por lo tanto, al aumentar la oxigenación de los tejidos dañados se puede lograr disminuir los efectos desfavorables de las radiaciones, así como aumentar la radiosensibilidad.¹

El ozono es un gas extremadamente reactivo e inestable. Ha sido postulado que los mecanismos de acción de este agente frente a compuestos biológicos están relacionados con la generación de productos secundarios³ en su interacción con los lípidos que se encuentran en el plasma y en las membranas celulares. La reacción del ozono con los lípidos ocurre casi exclusivamente a nivel de los dobles enlaces carbono-carbono presentes en los ácidos

grasos poliinsaturados, generándose peróxidos orgánicos y ozónidos⁴ que en cantidades adecuadas y controladas ejercen diferentes acciones biológicas, las cuales le confieren al ozono un conjunto de efectos terapéuticos⁵⁻¹¹ tales como:

- Mejora la oxigenación tisular.
- Modulador inmunológico.
- Acción estimulante sobre algunos sistemas enzimáticos de protección antioxidante.
- Modula la liberación de ciertos autacoides.
- Acción germicida.
- Regulador metabólico.

Estos variados efectos biológicos alcanzan resultados terapéuticos cuando el ozono es aplicado en dosis adecuadas y por una vía no dañina para el organismo. De este modo, no se producen reacciones adversas¹² ni daño genotóxico,¹³ y los variados efectos que genera, hace posible su aplicación en una gran diversidad de especialidades médicas y dentro de éstas, en una disímil variedad de procesos patológicos.

A partir de las ventajas que brinda la ozonoterapia se ha despertado un interés universal dirigido a realizar investigaciones con el objetivo de incorporarla como una novedosa terapéutica en el manejo del paciente oncológico, ya que aunque mucho se ha estudiado con relación a la acción del ozono sobre los tejidos normales, poco se conoce acerca de sus efectos sobre las células cancerosas.¹⁴

Entre los productos secundarios de la interacción del ozono con los diferentes compuestos biológicos, se encuentran los peróxidos orgánicos. Estos no pueden ser metabolizados por algunos grupos celulares desprovistos de mecanismos de protección antioxidante, tal como es el caso de las células cancerosas, que son muy sensibles a las especies reactivas del oxígeno y mueren fácilmente.¹⁵ En cambio, en las células normales se ven incrementados los sistemas de defensa antioxidantes, lo que les confiere una mayor protección. De esta forma, se podría restablecer el equilibrio entre el estrés oxidativo existente en el cáncer¹⁶ y los sistemas de defensa antioxidantes, además de mejorar el metabolismo celular.¹⁷

En la inmunodepresión, que es una característica común de los pacientes con cáncer, se encuentra una estimulación en la citotoxicidad e incremento en el número de linfocitos

supresores.¹⁸ Se conoce que dentro de las principales ventajas de la ozonoterapia se destaca su acción moduladora en la producción de citoquinas, acompañada por un favorecimiento tanto en la inmunidad celular como humoral. También existe un mejoramiento en la oxigenación de los tejidos, limitándose de esta forma el crecimiento de las células neoplásicas, por tener ellas un cierto carácter anaeróbico.¹⁵ Además, su efecto positivo sobre el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago pudiera mejorar la reconstitución de la médula ósea por células progenitoras de sangre periférica.¹⁵

En humanos portadores de cáncer se ha encontrado que el ozono, solo o combinado con otras formas terapéuticas resulta efectivo, disminuye los efectos adversos de otros tratamientos (quimioterapia, radioterapia) y logra remisión tumoral.¹⁹⁻²¹ También se han obtenido resultados muy satisfactorios al emplear la ozonoterapia en pacientes con linfomas (Hodgkins y no Hodgkins), inmunocitoma y cáncer de colon, así como resultados alentadores en sarcomas y cáncer pancreático.²¹

Estudios experimentales²² han demostrado que la inyección directa del gas en el carcinoma mamario de ratones produce un efecto local de coagulación y necrosis de forma instantánea, lo cual fue corroborado histológicamente. En esos mismos trabajos, se observó una aparente prolongación de la vida en el grupo de animales tratados con ozono con relación a los de un grupo control.

Todas estas posibilidades terapéuticas que brinda la ozonoterapia, además de la no existencia de efectos adversos reportados hasta el presente, motivó la realización de este trabajo, conduciendo a los autores a la interrogante siguiente: ¿Se logra disminuir la toxicidad de las radiaciones ionizantes mediante el empleo del ozono?

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio en 70 pacientes enfermos de neoplasia de próstata, clasificados en estadios A y B de la enfermedad (intracapsular) según la Comisión Conjunta de Urología y Oncología, atendidos en la consulta multidisciplinaria de oncurología del Hospital "V. I. Lenin." Al 100 % de los enfermos, se les aplicó tratamiento con cobaltoterapia (Co-60), utilizando campos pélvicos contrapuestos de (10 X 15) cm y (15 X 15) cm, en dependencia

de las características anatómicas de cada enfermo. A 35 pacientes se les aplicó ozono (O₃) por vía rectal, a una dosis de 10 mg, con una secuencia de seis veces por semana, durante las seis semanas de tratamiento con radiaciones.

Se evaluaron los valores del PSA antes de iniciar el tratamiento y 30 d después de haberlo concluido. Se realizó además, una evaluación clínica del control de la enfermedad a los 6 meses de finalizado el tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Fischer para valores no paramétricos.

RESULTADOS Y DISCUSION

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en el hombre mayor de 50 años, elevándose su incidencia por encima de esta edad. En algunos reportes de necropsias se dice que más del 66,2 % de los fallecidos mayores de 65 años presentan un cáncer de próstata.¹ En cuanto a la edad, pacientes mayores de 50 años con tumor de próstata representaban el 89 y 86 % respectivamente de los grupo bajo cobaltoterapia y ozonoterapia (Tabla 1).

En la figura 1 se aprecia la aparición de las complicaciones (en semanas), así como las no interrupciones del tratamiento. En el grupo Co-60+O₃ las complicaciones no estaban presentes en las dos primeras semanas de tratamiento, éstas aparecieron fundamentalmente en las dos últimas semanas y un 49 % de los pacientes no tuvo que interrumpir el tratamiento. Sin embargo, en el grupo con Co-60, ya desde las primeras semanas aparecieron las complicaciones y sólo el 14 % de los pacientes no interrumpió el tratamiento, con diferencias significativas (p = 0,02) con respecto al grupo Co-60+O₃.

La complicación que más estuvo presente fue la radiodermatitis. Se alcanzaron disminuciones significativas (p = 0,04) en el grupo Co-60+O₃. Aunque la incidencia de cistitis y proctitis fue menor en el grupo bajo ozonoterapia, ambas no fueron significativas, hecho que pudiera estar relacionado con el número de la muestra. Estos resultados evidencian la utilidad de la asociación de la ozonoterapia a la cobaltoterapia en la disminución del número de complicaciones, así como en el tiempo de su aparición y la no interrupción del tratamiento.

Tabla 1. Distribución del número de pacientes según la edad y los diferentes grupos de estudio.

| Edad (años) | Co-60 + O ₃ | Co-60 |
|-------------|------------------------|-------|
| < 40 | 2 | 1 |
| 41-50 | 3 | 3 |
| 51-60 | 8 | 10 |
| > 60 | 22 | 21 |

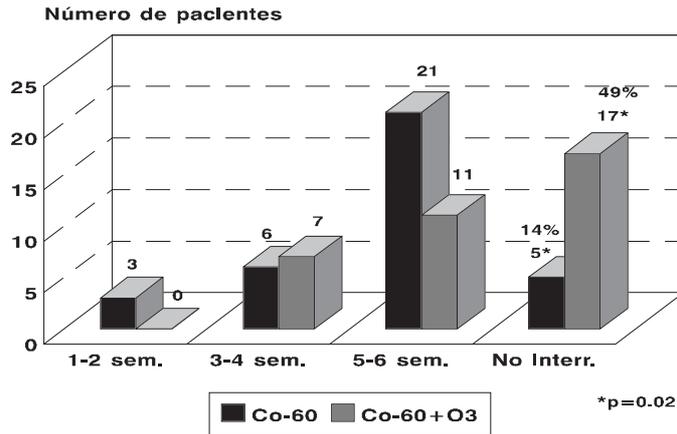


Fig.1. Distribución de los pacientes según el tiempo de aparición de las complicaciones.

Se reporta una supervivencia de 10 años entre el 90 y 100 % de los pacientes tratados con cobaltoterapia para el estadio A y entre un 50 y 60 % para el estadio B. Por eso, es de vital importancia que no haya interrupción del tratamiento por parte de los pacientes. También se reporta una supervivencia igual para los tratados con cirugía radical o radioterapia.²³

El conjunto de propiedades terapéuticas del ozono, antes mencionadas, ejerce una acción favorecedora en esta enfermedad. La estimula-

ción de los sistemas de defensa antioxidante que se reporta con la aplicación de la ozonoterapia, representa un papel importante en el control y regulación del estrés oxidativo^{11,24} que está presente en el cáncer, así como en la modulación y control de las especies reactivas del oxígeno que se liberan con un tratamiento radioionizante.

Las células prostáticas normales, hiperplásicas y malignas producen una proteína específica, lo que hoy se utiliza como marcador tumoral para el diagnóstico y pronóstico de

las enfermedades de la glándula prostática, que es el llamado PSA. Este antígeno tiene un valor predictivo de posibilidad de cáncer superior al 48 % cuando se eleva por encima de 10 ng/mL. En la figura 2 aparecen agrupados los pacientes de acuerdo con los valores iniciales del PSA, no existiendo diferencias entre ambos grupos, y sus valores 30 d después de finalizado el tratamiento.

En la evaluación posterior, se apreció que el 52 y 92 % para el grupo con Co-60 y Co-60+O₃, respectivamente, disminuyeron significativamente los valores de PSA, igual o por debajo de 10 ng/mL. Se obtuvieron diferencias significativas (p = 0,019) entre los grupos, en cuanto al número de pacientes que disminuyeron su PSA por debajo de 4 ng/mL, alcanzándose un 60 % en el grupo Co-60+O₃ y sólo un 20 % en el grupo Co-60. Esto demuestra un efecto favorecedor del tratamiento empleado.

La evolución clínica de los pacientes (Tabla 2) se efectuó a los seis meses de concluido el tratamiento. Se comprobó que el 80 % de los casos para el grupo Co-60 y el 88 % para el grupo Co-60+O₃ tenía control clínico de la enfermedad.

Todo esto hace pensar que el tratamiento combinado aquí estudiado, puede representar una opción terapéutica para lograr un tratamiento con menor número de complicaciones que libera a los enfermos de las secuelas propias de la cirugía radical prostática, a la vez que se logra un intervalo libre de enfermedad con buenos resultados.

CONCLUSIONES

Durante las dos primeras semanas de tratamiento no se presentaron complicaciones en el grupo Co-

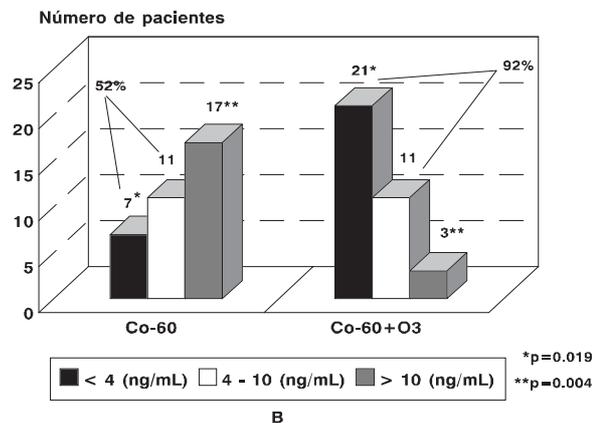
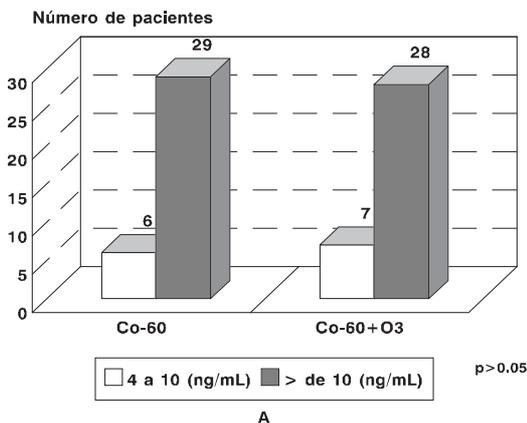


Fig. 2. Distribución del número de pacientes según los valores de PSA, al inicio del tratamiento (A) y 30 d después de su conclusión (B).

60+O₃ y el 49 % de los pacientes no interrumpieron el tratamiento, en cambio en el grupo con Co-60, las complicaciones aparecieron en las primeras semanas de tratamiento y sólo el 14 % no interrumpió el tratamiento.

Los valores de PSA fueron menores o iguales a 10 ng/mL en el 92 % del grupo Co-60+O₃ y en el 52 % del grupo Co-60. El 60 % disminuyó el PSA por debajo de 4 ng/mL en el grupo Co-60+O₃ y el 20 % en el grupo Co-60, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El 88 y el 80 % en el grupo Co-60+O₃ y Co-60, respectivamente, tenían control clínico de su enfermedad a los seis meses de terminado el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Reporte Nacional del Cáncer. INOR, La Habana, Cuba, 1994.
2. Hiddleton J. y col. Sociedad Americana de Urología, 48, marzo 1995.
3. Viebahn R. The use of ozone in Medicine. 2nd. Rev. Ed. Haugh Pub., Germany, 7, 22, 100, 1994.
4. Bocci V. Ozone therapy today. Proceedings of the 12th Ozone World Congress, Lille, France. **Ozone in Medicine**, 13, 1995.
5. Viebahn R. The biochemical process underlying ozone therapy. *Ozon-Nachrichten*, 4 Heft 1/2, 18, 1985.
6. Bocci V. Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis. **Medical Hypotheses**, 39, 30, 1992.
7. Bocci V. Autohemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. **The J. of Intern. Med. Res.**, 22, 131, 1994.
8. Bocci V. A reasonable approach for the treatment of HIV infection in the early phase with ozone therapy (autohemotherapy). How "inflammatory" cytokines may have a therapeutic role. **Mediators of inflammation**, 3, 315, 1994.
9. Carpendale M.T., Griffiss J. Is there a role for medical ozone in the treatment

Tabla 2. Evolución clínica a los 6 meses de terminados los tratamientos.

| Grupo | Enfermedad | |
|----------------------|------------|----------|
| | Controlada | Activa |
| Co-60 | 28 (80 %) | 7 (20 %) |
| Co-60+O ₃ | 31 (88 %) | 4 (12 %) |

- of HIV and associated infections? Proceedings of the Eleventh Ozone World Congress, San Francisco, USA. *Ozone in Medicine*, m-1-32, 1993.
10. Menéndez S., Iglesias O., Bidot C., Puga A., Carballo A. Application of ozone therapy in children with humoral immunity deficiency. Proceedings of the 12th Ozone World Congress, Lille, France. *Ozone in Medicine*, 271, 1995.
11. Hernández F., Menéndez S., Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. **Free Radical Biology & Medicine**, 19, 115, 1995.
12. Jacobs M. T. Zwischenfalle und typische komplikationen in der Ozon-sauerstoff-therapie. *Atti Congresso sull'Ozono*, Baden-Baden, Germany. 5, 11, 20, 1981.
13. Díaz S., Menéndez S., Eng L., Fernández I. No increase in sister chromatid exchanges and micronuclei frequencies in human lymphocytes exposed to ozone in vitro. Proceedings of the 12th Ozone World Congress, Lille, France. *Ozone in Medicine*, 43, 1995.
14. Sweet F., Ming-Shian K., Song-Chiau D. L. Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. *Science*, July-Sep., 1, 1980.
15. Bocci V. Ozone: a mixed blessing. **Forsch Komplementärmed**, 3, 25, 1996.
16. Toyokuni S. Okamoto K., Yodoi J., Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. **FEBS Lett.**, 358, 1, 1995.
17. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Implications for the therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. **Medical Hypotheses**, 46, 150, 1996.
18. Wilhite C. C., Larcom L. L. An assay for monitoring response to therapy in cancer patients. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, 23, 207, 1993.
19. Hernuss P., Müller-Tyll E., Seitz W. Strahlensensibilisierender effekt von ozon im tieversuch. **Strahlentherapie**, 147, 91, 1974.
20. Hernuss P., Müller E., Dimopoulos J. Ozono-sauerstoff-injektionsbehandlung in der gynäkologischen strahlen-therapie. **Strahlentherapie**, 148, 242, 1974.
21. Zänker K., Kroczeck R. The mystery of a molecule-ozone: antiproliferative, immunomodulative, synergistic to chemotherapy and carcinogenic. Proceedings of the Ninth Ozone World Congress, New York, USA. *Ozone in Medicine.*, 69, 1989.
22. Arnan M. Effect of ozone/oxygen gas mixture directly injected into the mammary carcinoma of female c3h/ hej mice. **J. of Hol. Med.**, 7, Spring-Summer, 31, 1985.
23. Russell y col. Papel de la radioterapia en el carcinoma prostático localizado. **Sociedad Americana de Urología**, 48, marzo 1995.
24. León O.S., Merino N., Menéndez S., Castillo R., Sam S., Pérez L., Cruz E. Ozone oxidative preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals. Proceedings of the 13th Ozone World Congress (Japan), *Ozone in Medicine*, Oct. 1997.