



11262
13
20)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION

EVOLUCION CLINICA Y BIOQUIMICA DE PACIENTES
CON CANCER DE PROSTATA AVANZADO (ESTADIO D 2)
SIN TRATAMIENTO PREVIO Y DURANTE LA
ADMINISTRACION CRONICA DE UN ANALOGO
AGONISTA DE LH-RH (D-Trp⁰-LH-RH)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A :
L A D O C T O R A
PATRICIA LEONOR PEREZ SANCHEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

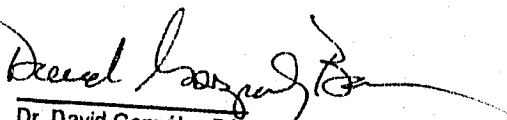
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO:

Presidente: Dra. Alicia Graef Sánchez
Secretario: Dr. Guillermo Fanghanel Salmón
1er. Vocal: Dr. David González Bárcena
2º Vocal: Dr. Fernando Gómez Orta
3er. Vocal: Dr. Ramón Paniagua Sierra
Suplente: Dr. Dante Amato Martínez

ASESOR DE TESIS:



Dr. David González Bárcena
Jefe del Depto. de Endocrinología
del Hospital de Especialidades
del Centro Médico Nacional "La Raza"



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

**Con agradecimiento a mi familia
por su afecto.**

AGRADECIMIENTO

**Al Dr. David González Bárcena,
por su enseñanza y dirección de este trabajo de tesis.**

AGRADECIMIENTOS

**Dr. Dante Amato Martínez
Dr. Humberto Badillo Gómez
QBP. Imelda Cárdenas Cornejo
Dr. Guillermo Fanghanel Salmón
Dra. Alicia Graef Sánchez
Dr. Fernando Gómez Orta
Dra. Ana María Gómez Ramírez
Dr. Rafael Hernández Velarde
Dr. Antonio Hernández Ono
Dr. Onofre Muñoz Hernández
Dr. Ramón Paniagua Sierra
Lic. Jorge Rodríguez Sánchez
Srita. Elisa Soto González
Dr. Sadoth Vázquez
Dra. Elena Vilchis Guizar
Sra. María Alicia Zavala Avalos
Laboratorios: Central y de Medicina Nuclear
del Hospital de Especialidades
del Centro Médico Nacional "La Raza"**

INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	12
HIPÓTESIS.....	12
TIPO DE ESTUDIO.....	12
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	13
MATERIAL Y MÉTODO.....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
ELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
ASPECTOS ÉTICOS.....	17
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
GRÁFICAS Y TABLAS.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	42

RESUMEN

El cáncer de próstata es de los padecimientos malignos, el más frecuente en la población masculina. Ocupa el 3er lugar después del cáncer de pulmón y de estómago. El tratamiento hormonal tiene como propósito el de bloquear la estimulación de las células malignas por los andrógenos y se obtenga como resultado el que no se desarrolle el cáncer y aún pueda involucionar. La terapia incluye: orquidectomía, adrenalectomía, hipofisectomía, administración de estrógenos y antiandrógenos; en forma paradójica la inhibición de la hipófisis y de la función gonadal puede ser obtenida por la administración crónica de análogos agonistas superactivos de LH-RH (hormona liberadora de hormona luteinizante) de larga acción. En 1982 se reportaron los primeros casos, para tratamiento de cáncer de próstata, con estos análogos en ese mismo año, en vista de los resultados satisfactorios, decidimos usar un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH), para tratar un grupo de 36 pacientes con cáncer de próstata en estadio D₂, los cuales no habían recibido terapia previa de tipo sistémico. El propósito fue analizar la evolución clínica (peso, dolor, prostatismo) y bioquímica (LH), (hormona luteinizante), (FSH), (hormona foliculo estimulante), testosterona, fosfatasa, ácido prostática, prolactina, hormona del crecimiento, (TSH), (hormona estimulante del tiroides), cortisol, insulina y glucosa, antes y durante el tratamiento con este análogo. El período de estudio fue de 3 hasta 30 meses. El análogo fue administrado por vía subcutánea c/24 hrs. a una dosis de 1000 µg. Después de 7 días la dosis fue reducida a 100 µg.

Resultados: En la cuarta semana el apetito se incrementó con aumento en el peso corporal, el dolor y el prostatismo disminuyeron. LH, FSH y testosterona, disminuyeron en la primera semana ($p < 0.02$), esta respuesta permaneció a lo largo del tratamiento. La fosfatasa ácida, se incrementó en la primera semana sin repercusiones clínicas y disminuyó hasta la cuarta semana ($p < 0.03$), esta respuesta también permaneció a lo largo del estudio.

Los valores basales de prolactina, hormona del crecimiento, hormona estimulante del tiroides y cortisol, no mostraron cambios significativos. Después de la administración de TRH (hormona liberadora de tirotrópina), TSH aumentó en cinco pacientes pero cinco no respondieron hasta los 2 y 4 meses, todos los pacientes liberaron TSH. Los niveles de insulina y glucosa no mostraron cambios significativos después de la tolerancia oral a la glucosa. Los resultados demostraron un bloqueo selectivo del eje hipotálamo-hipófisis-testículo por D-Trp⁶-LH-RH y mejoría de las manifestaciones clínicas, que puede ser utilizado como un tratamiento endocrinológico efectivo en el cáncer de próstata avanzado.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO (ESTADIO D2) SIN TRATAMIENTO PREVIO Y DURANTE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE UN ANÁLOGO AGONISTA DE LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH).

PACIENTES ESTUDIADOS DE 1982 - 1986

ANTECEDENTES:

La evolución de los recursos terapéuticos en el área de la Endocrinología se ha dirigido en las últimas décadas en forma por demás importante a los padecimientos oncológicos con comportamiento hormonodependiente.

Dentro de las neoplasias con dependencia hormonal, el cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina. Ocupa una de las tres primeras causas de muerte de las neoplasias malignas después de las de pulmón y estómago, por arriba de los 55 años de edad (1), (2). Es tan frecuente que en estudios de autopsia de pacientes sin síntomas de cáncer y muertos por causa ajena al mismo se ha encontrado carcinoma en algún grado de diferenciación, en un 30% a los 75 años de edad, Gleason reportó que en la décima década de la vida, el 80% de la población masculina norteamericana, presentan cáncer (3). En México, en 1993 el Registro Histopatológico de Neoplasias (DGE/SSA), informó 2343 casos nuevos de neoplasias malignas de la próstata, el 91.6% correspondió a adenocarcinoma. El mayor número de casos (38.4%) se presentaron en el Distrito Federal.

Crawford (4) en 1990 calculó para ese año 103,000 casos nuevos en Estados Unidos de Norteamérica, de estos 50% se diagnosticaron en estadios avanzados y ocurrieron más de 28,000 muertes. En 1994 se calcularon 200,000 casos nuevos.

Con el aumento progresivo de la población y si se considera que la esperanza de vida es mayor con relación a otras épocas, la incidencia de esta enfermedad también va en aumento, lo que constituye una necesidad social su diagnóstico y tratamiento oportuno ya que en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza en estadios avanzados que se caracteriza por invasión a vesículas seminales, ó metástasis óseas y en menor grado a otros órganos como: hígado, pulmón, cerebro. Este padecimiento es incapacitante por el dolor que se produce en los sitios de diseminación ósea, con deterioro progresivo del paciente desde el punto de vista biológico, psicológico y con repercusión en su núcleo familiar.

Este cáncer en sus estadios avanzados se comporta como dependiente de andrógenos hasta en el 80% de los casos, la fuente principal de su producción son los testículos en el 95% y 5% las glándulas suprarrenales. Desde 1616 Harvey asoció el tamaño de la próstata con los testículos, en forma posterior otros investigadores han realizado observaciones relacionadas a la próstata con los testículos, como son las siguientes:

En 1936 Zuckerman mencionó los hallazgos de un patólogo alemán quien informó una baja incidencia de enfermedad prostática en los Skoptotzys, una secta en Rusia que como ritual los castraban a los 35 años. Jie-Ping et al reportaron en el Chinese Medical Journal una evaluación clínica de la próstata en un grupo de 26 eunucos, todos ellos habían sido castrados entre los 41 a 65 años de edad y 18 en la post-pubertad. En el 81% de los pacientes, la próstata no fue palpable y en el resto fue muy pequeña (1 a 2 cm). Ninguno de estos sujetos habían presentado síntomas de obstrucción ó de infecciones urinarias, no se encontró sospecha clínica de cáncer de próstata, situación que es diferente con hombres de la misma edad, pero sin el antecedente de castración, ya que se esperaría un porcentaje significativo de hipertrofia prostática benigna ó de cáncer de próstata. La baja incidencia de esta neoplasia en las poblaciones orientales de Japón ó de China comparada con las naciones occidentales tiene su fundamento en la reducción de actividad de la 5 alfa-reductasa y como consecuencia de la dihidrotestosterona comparadas con las de los occidentales (2). Lookingbill et. al. demostraron que las concentraciones de glucorónido de 3-androstenediol (A-diol-G) y glucorónido de androsterona (A-G) en mujeres y hombres, así como la presencia de vello en el tórax, fueron más bajas en las poblaciones orientales comparadas con las caucásicas, sin embargo los niveles de testosterona estuvieron similares en ambos grupos. (5).

Ross también ha demostrado estos hallazgos al comparar grupos de negros africanos con japoneses, observó que estos últimos tenían la más baja incidencia de cáncer también por disminución a la 5 alfa-reductasa, sin embargo los niveles de testosterona son similares en ambos grupos, pero no los niveles de glucorónido de androstenediol y glucorónido de androsterona, que resultaron disminuidos (6).

FACTORES NO HORMONALES RELACIONADOS AL CÁNCER DE PRÓSTATA

Socioeconómicos:

Se han involucrado los antecedentes de enfermedades venéreas, aspectos religiosos, en este último caso la frecuencia del cáncer de próstata en la población judía es baja. Los estudios en relación con los hábitos dietéticos son motivo de controversia, ya que hay mayor incidencia en poblaciones con alta ingestión de grasas, como en los Estados Unidos de Norteamérica, en comparación con los pueblos orientales, y quizá el factor dietético sea un factor contribuyente, que se ha demostrado al migrar poblaciones orientales a los países occidentales. El estado marital con una sola pareja ó en hombres separados, presenta menor incidencia de esta neoplasia. Se han encontrado factores ocupacionales en los trabajadores del caucho y del cadmio, (7).

Genéticos:

Existe evidencia que de que un proporción significativa de pacientes con cáncer de próstata, su origen puede ser atribuible a herencia dominante, (8) también se ha detectado proto-oncogenes y genes supresores que intervienen en la etiopatogenia, (9) así como características estructurales diferentes de enzimas a nivel de sus carbohidratos que las constituyen y que forman parte del tejido de este carcinoma en comparación con el tejido normal, (10).

OTROS FACTORES ENDOCRINOLÓGICOS NO ANDRÓGENICOS:

Factores de crecimiento:

La presencia de estos factores de crecimiento en la génesis de carcinoma, cada vez es más estudiado, y en lo que respecta a la hipertrofia prostática benigna el factor de crecimiento epidérmico, juega un papel importante, junto con los andrógenos. La bombesina una hormona gastrointestinal, quizá tenga un papel en la fisiopatología de esta enfermedad. También se encuentran otros factores que actúan como mitógenos, tal es el caso del factor de crecimiento fibroblástico encontrado en ratas en las cuales se les provoca cáncer (11)

En la porción ventral de la próstata es donde se han aislado estos factores y cada vez se estudia más su papel sobre situaciones como : enfermedad, y síntesis celular. Sus acciones en el receptor son cada vez mas estudiadas(12)

Otros:

El antecedente de vasectomía se relaciona cada vez con la presencia de esta neoplasia. (13).

Se puede considerar que la etiopatogenia del cáncer de próstata es multifactorial y en los casos avanzados se deben considerar todos los factores, el más importante es el hormonal del cual se hará referencia posterior al describir la fisiología de la próstata y la clasificación histopatológica y clínica del cáncer de próstata.

FISIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA:

La presencia de la próstata es universal en los mamíferos, las diferencias que se encuentran son en relación a su anatomía, bioquímica y patología. Las células epiteliales proveen secreciones que se vacían a través de ductos, estas secreciones están constituidas por: zinc, ácido cítrico, espermia, prostaglandinas, colesterol, semina y fosfatasa ácida prostática. En forma reciente se han determinado también isoformas de la misma. La presencia de antígeno prostático específico, junto con la determinación de fosfatasa ácida prostática, se detectan en el plasma, (14) (15) y son útiles como marcadores diagnóstico y pronósticos. La secreción de la próstata se mezcla con el espermia en el momento de la eyaculación.

El crecimiento, tamaño y función de la próstata se debe a la presencia de testosterona, producida en su mayor parte en los testículos por la acción de las hormonas luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH), producidas ambas en la adenohipofisis, éstas a su vez reciben la orden de la hormona hipotalámica LH-RH (hormona liberadora de hormona luteinizante y hormona foliculo estimulante). Después de que la testosterona plasmática ha entrado a la célula prostática por difusión, es metabolizada por otra serie de enzimas. Cerca del 95% de la testosterona es convertida al andrógeno más importante que es la dihidrotestosterona (DHT). La testosterona se une entonces al receptor de andrógenos y el complejo hormona-receptor se transforma y se transporta hacia el núcleo, donde la RNA polimerasa es activada, seguida por la síntesis de RNA, produciendo las enzimas y proteínas características de esta glándula. El estroma celular y el tejido conectivo constituyen la matriz extracelular, la cual juega un papel importante en el desarrollo y control de las funciones celulares (16).

La presencia de la testosterona es fundamental para conservar las funciones y tamaño de la próstata, por lo que el objetivo del tratamiento ha sido el de bloquear la función de esta hormona, por diversos medios, los cuales se revisarán en forma posterior.

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA:

1) Desde el punto de vista histopatológico Gleason ha establecido cinco grados histológicos para el adenocarcinoma prostático, que se enumeran del 1 al 5, y a su vez en grado primario y secundario, el primer número corresponde al grado de diferenciación que ocupa la mayor área, y el segundo al área menor, así se puede informar como un estadio 5/2, 4/3 etc. Las diferencias en los 5 grados dependen de las características morfológicas de las glándulas, así a menor diferenciación, será mayor el grado histológico, debido a la constitución glandular del tejido prostático se denomina adenocarcinoma (3).

2) Clasificación Clínica: Withmore, en 1956 clasificó al carcinoma prostático de acuerdo a la exploración digital, en años posteriores los urólogos han modificado esta categorización (17). Actualmente se considera a la siguiente:

Estadio A Lesión no palpable:

- A1** Carcinoma focal, generalmente bien diferenciado.
- A2** Carcinoma difuso, generalmente poco diferenciado

Estadio B Confinado a la próstata:

- B1** Nódulo pequeño en un lóbulo.
- B2** Nódulos ó áreas grandes, múltiples afectadas.

Estadio C Localizado a la cápsula periprostática:

- C** Localizado a la cápsula periprostática.
- C1** Tumor fuera de la cápsula prostática, vesículas seminales no afectadas, peso < 70g.
- C2** Tumor fuera de la cápsula prostática, vesículas seminales afectadas, peso < 70g.

Estadio D Enfermedad metastásica:

D1 Metástasis en ganglio pélvicos obstrucción ureteral con hidronefrosis.

D2 Metástasis óseas, en ganglios, órganos o tejidos blandos

El tratamiento con fundamentos en el bloqueo hormonal está indicado en el estadio D que es el que se diagnóstica con más frecuencia, por lo general por la presencia de metástasis óseas.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON FUNDAMENTO HORMONAL:

En 1941 Huggins y Hodges introdujeron a la orquidectomía y a la estrogénoterapia como tratamiento para el cáncer de próstata avanzado con la finalidad de bloquear la producción de testosterona. A partir de esa fecha se han utilizado además citotóxicos, radioterapia, antiandrógenos, y análogos de hormonas hipotalámicas. Se describirán aspectos importantes de cada uno de ellos.

ESTROGENOS:

Los estrógenos ejercen su acción por mecanismo de retroalimentación negativa, a nivel del eje hipotálamo-hipófisis testículo, lo que da como resultado la disminución en la secreción de LH y como consecuencia en la síntesis de testosterona. Por muchos años se utilizó el dietilstilbestrol a dosis de 5 mg y en 1967 los resultados mostraron un incremento en las complicaciones cardiovasculares (18), por lo que se disminuyó a 1 mg. Ha habido otros estudios con dosis de 3 mg. Se han utilizado otro tipo de estrógenos, como el fosfestrol tetrasódico, (difosfato de estilbestrol) que además de la producción de testosterona, por los mecanismos ya mencionados, tiene la capacidad de actuar como citostático, a nivel de las células cancerosas y de las metástasis. Sin embargo se producen efectos colaterales como son: ginecomastia, además de las alteraciones cardiovasculares, por otro lado también se incrementan los niveles de prolactina, estos resultados ya han sido demostrados por experiencias previas, al realizar un estudio comparativo con orquidectomía y con análogos agonistas de L.H-RH (19).

Se han buscado otros tipos de estrógenos como el fosfato de poliestradiol, el cual se aplica en forma intramuscular cada mes. Los estrógenos son de utilidad, pero es necesario valorar sus administración ya que los efectos que produce pueden afectar la calidad de vida, que en estos pacientes ya de por sí está deteriorada.

Existe un conjugado de 17 beta estradiol y un agente alquilante (meclormetamine) y se conoce como fosfato de estramustine, su mecanismo exacto de acción no es bien conocido, pero uno de sus efectos es a través del mecanismo de retroalimentación negativo, se le ha encontrado también efecto inhibidor de los macrófagos (20).

CASTRACIÓN QUIRÚRGICA:

Existen desde 1895 datos sobre la utilización de la orquidectomía para hipertrofia prostática, para cáncer fué introducida desde 1941, puede ser: orquidectomía bilateral, subcapsular ó subepididimal, en la primera técnica se puede presentar sangrado hacia el escroto con producción de hematomas. Los procedimientos subcapsulares utilizando láser con dióxido de carbono disminuyen esta complicación (21). Desde el punto de vista de bloqueo hormonal los niveles de castración se obtienen antes de las 24 horas (22) además el costo es bajo, sin embargo en nuestro medio la aceptación de la orquidectomía es difícil por las complicaciones psicológicas, ya que el paciente al conocer su diagnóstico le produce por sí ya un impacto, además cuando se indica este procedimiento el carcinoma ya está en grado avanzado, y si se ofrece la alternativa de una castración médica, los pacientes optan por este procedimiento, lo cual mejora la calidad de vida (23). En la actualidad es un procedimiento útil.

ANTIANDROGENOS:

Los antiandrógenos se definen como sustancias que son capaces de contrarrestar los efectos biológicos de los andrógenos a nivel de su célula blanco. se consideran en términos generales como antagonistas de los receptores androgénicos.

Existen dos tipos: los de tipo esteroideo y los no esteroideos.

Esteroides. Los principales son el acetato de ciproterona y el acetato de megesterol, la medroxiprogesterona también está considerada dentro de este grupo. Su mecanismo de acción es doble: por un lado bloquean la liberación de hormona luteinizante, por su acción progestacional, y en la célula prostática donde actúan compitiendo por la unión de la dihidrotestosterona al receptor en el citosol e inhibe la translocación del complejo andrógeno receptor al núcleo. Los resultados del European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group, comparan la ciproterona con medroxiprogesterona y el dietil estilbestrol, la remisión completa y parcial ocurrió en el menos de 50% de los pacientes en los tres grupos, no se presentaron diferencias en las complicaciones cardiovasculares, motivo por el cual su uso en lugares como Estados Unidos de Norteamérica, la ciproterona está prohibida, (24).

No esteroideos. Su acción es bloquear a los andrógenos de sus receptores a nivel hipotálamo-hipófisis, que da como resultado un efecto compensatorio de incremento de LH y como consecuencia de testosterona, lo que permite conservar la libido y la potencia sexual, bloquean también los receptores a nivel periférico. Los más importantes son: flutamida, la cual, se ha administrado sola y en combinación con análogos agonistas de LH-RH, dentro de sus efectos colaterales se encuentran: diarrea y ginecomastia. La nilutamida pertenece a este grupo y dentro de sus efectos indeseables están: náusea, intolerancia al alcohol, y disminución de adaptación a la luz, (25).

El otro antiandrógeno perteneciente a este grupo es el casodex, se ha utilizado en Europa y actualmente en Estados Unidos y Canadá dentro de sus efectos colaterales se encuentra: diarrea y ginecomastia, (26).

BLOQUEADOR DE ESTEROIDES:

Como se ha mencionado el testículo no es el único productor de testosterona, en el varón, ya que los andrógenos de origen suprarrenal, son importantes también en la hormonodependencia del cáncer de próstata. Los bloqueadores de esteroides pueden inhibir su producción, así como la secreción de corticoesteroides, su utilización bajo vigilancia estrecha y con determinaciones de pruebas de funcionamiento hepático, son de utilidad, como terapia coadyuvante en el manejo de esta neoplasia sobre todo durante la administración de ketoconazol, el cual es más accesible en nuestro medio, (27), actualmente existen cada vez más derivados de imidazólicos como lo es el liarozol, (28). Su mecanismo de acción es a nivel de los sistemas enzimáticos de la estereoidogénesis.

OTROS TRATAMIENTOS CON FUNDAMENTO HORMONAL:

La hipofisectomía se utilizó para bloquear hormonas adenohipofisarias que intervienen en la función testicular y como consecuencia en el cáncer de próstata, (29).

OTROS:

En la actualidad surgen nuevas drogas con aplicación para este tipo de cáncer como es el caso del suramin conocida por su acción antiparasitaria para el tripanosoma, se ha administrado a pacientes con cáncer de próstata de comportamiento hormonodependiente, el fundamento es su efecto inhibitorio sobre factores de crecimiento como son el factor de crecimiento epidérmico de actividad autoerina, y el factor alfa transformador de crecimiento epidérmico, ambos intervienen en el desarrollo de este tipo de células, sin embargo los efectos colaterales son muy severos como la insuficiencia renal aguda, (30) (31).

A nivel experimental, se ha utilizado inmunoterapia con células "killer" de linfocinas activadas con interleucinas para la prevención y tratamiento de metástasis pulmonares en cáncer de próstata provocado en ratas, a nivel experimental, (32).

ANÁLOGOS DE LH-RH:

La presencia de actividad de hormona liberadoras de hormonas luteinizante y foliculoestimulante en el hipotálamo de ratas y animales domésticos fue demostrada en los inicios de la década de los sesentas. Schally demostró en hipotálamos porcinos, que una sola hormona LH-RH era capaz de liberar también FSH, tanto en hombres como en mujeres en condiciones diferentes, estos estudios culminaron con el aislamiento, determinación y composición de la secuencia su aminoácidos, (33). Estudios posteriores demostraron que la secuencia de aminoácidos era idéntica en el humano a la del cerdo.

La estructura química de LH-RH es: un decapeptido con el grupo amino bloqueado por la ciclicación del primer aminoácido en forma de un piroglutamil, y el grupo carboxílico bloqueado por una amida (glicina-amida), (33). Una vez que se determinó la secuencia de aminoácidos los investigadores han realizado modificaciones estructurales, produciendo los análogos agonistas y antagonistas.

De los agonistas más importantes, está el D-Trp⁶-LH-RH, este análogo es el resultado de la modificación de la molécula original de LH-RH constituida por 10 aminoácidos, en el que corresponde al No. 6, se encuentra una glicina, que es sustituida por un triptófano, produciendo un agonista con mayor potencia que el LH-RH, natural. La administración aguda produce una marcada y prolongada liberación de gonadotropinas, sin embargo su administración crónica produce un efecto paradójico, que da como resultado un bloqueo en la producción de andrógenos ó de estrógenos a nivel gonadal, lo cual es la base para el tratamiento de padecimientos, en que se requiere este propósito.

Los análogos agonistas administrados en forma crónica producen una desensibilización hipofisaria e inhibición de los niveles de las hormonas sexuales de aquí surgió su utilidad en el cáncer de próstata, Tolis en 1982 los utilizó por primera vez en humanos con resultados satisfactorios, (34). En otros padecimientos como son: pubertad, precoz, endometriosis, miomatosis uterina, cáncer de ovario y páncreas, que cursan con dependencia de las hormonas sexuales se han utilizado con éxito, (35).

El desarrollo de análogos antagonistas se inició desde 1973, sin embargo a pesar de su acción inhibitoria, las reacciones alérgicas retardaron su aplicación. Actualmente se cuenta con antagonistas potentes entre ellos está el cetorelix o SR-75 que ha demostrado su utilidad en pacientes con hipertrofia próstata y con cáncer de próstata, (36).

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LH-RH:

Mecanismo de acción:

Al igual que otros neuropéptidos LH-RH se sintetiza como una preprohormona, de 69 aminoácidos y a través de mecanismos enzimáticos es dividida para constituir un decapeptido con las características químico estructurales ya descritas. Después de la inyección intravenosa de LH-RH, la respuesta una elevación rápida de LH y en menor proporción de FSH por lo general la respuesta es dependiente de las dosis administradas.

Receptor de LH-RH:

Desde el punto de vista químico es una proteína glucosilada de 327 aminoácidos. su peso molecular es 37, 684 daltans. Los receptores se encuentran distribuidos en hipófisis, a nivel de los gonadotropos, donde se produce FSH y LH. Se han encontrado también en el hipocampo, núcleo septal, corteza, células de granulosa en ovario, células de Leydig, placenta, adenomas de hipófisis, tumores de mama, carcinomas epiteliales de ovario y cáncer de próstata, (37). Se han encontrado acciones antiproliferativas directas de los análogos de estas hormonas sobre cáncer de próstata y sobre tejido prostático no neoplásico, (38).

La regulación de los receptores depende de muchos factores como son: la ontogénesis, ciclo menstrual, embarazo y lactancia, entre otros.

La castración eleva los receptores, las lesiones hipotalámicas, los anticuerpos contra agonistas y antagonistas inducen cambios en sus niveles, la estimulación in vitro produce el fenómeno de "regulación hacia abajo" y en forma posterior de "regulación hacia arriba". Después de la administración de LH-RH se observa disminución de receptores testiculares y en el hipocampo.

La unión de LH-RH a los receptores, permite la estimulación de múltiples acciones de la fosfolipasa en la membrana plasmática, causando hidrólisis de los fosfatos de inositol a través de las fosfolipasas, también se produce elevación de calcio intracelular, como segundo mensajero. La proteína G y la tirosina kinasas son necesarias para activar las fosfolipasas por diferentes mecanismos (39). El complejo receptor hormona es internalizado vía endocitosis, en el caso de los análogo agonistas, hay degradación del ligando y reciclización de los receptores; durante su administración prolongada existe desensibilización de los receptores del gonadotropo. En el caso de los antagonistas estos, junto con el receptor, permanecen por más tiempo unidos en la membrana. Se considera que el complejo hormona-receptor involucra en el presente acción intracelulares todavía no bien definidas. La liberación de LH, está determinada por el calcio intracelular y probablemente por la activación de microfilamentos donde intervenga AMP cíclico.

Otro aspecto interesante sobre LH-RH en los vertebrados, es su localización, en las células cerebrales en diferentes sitios lo que le confiere funciones específicas; se considera que puede actuar como neurohormona, neurotransmisor o neuromodulador y también como hormona local, su presencia en las neuronas del hipotálamo con terminaciones no solamente en la eminencia media sino en otras células nerviosas con la presencia de abundantes receptores indican función autocrina en la liberación de LH-RH.

JUSTIFICACIÓN:

Los resultados satisfactorios obtenidos por Tolis para el tratamiento de cáncer de próstata (34) y debido a que es un padecimiento que se presenta con más frecuencia, cuyo diagnóstico se hace en estadios avanzados, con complicaciones que aumentan el costo de su atención, es necesario buscar otras alternativas terapéuticas, que a futuro mejoren la calidad de vida de estos pacientes y puedan ser disponibles y accesibles en todos los niveles, es esta razón se decidió administrar D-Trp⁶-LH-RH, análogo agonista de LH-RH, con la finalidad de analizar la evolución clínica y bioquímica durante su administración crónica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer de próstata en sus estadios avanzados, es una neoplasia con dependencia hormonal hacia los andrógenos. En los últimos 50 años se han buscado recursos terapéuticos con la finalidad de bloquear la fuente androgénica, a través de castración quirúrgica y farmacológica, en esta última la utilización de progestágenos, estrógenos y antiandrógenos han sido de utilidad, sin embargo sus efectos colaterales, deterioran la calidad de vida de los pacientes. Los análogos agonistas de LH-RH y recientemente los antagonistas, son una alternativa en el tratamiento de este cáncer, con mínimos efectos colaterales, que son bien tolerados, evitando además el impacto de cirugía ablativa de testículos.

En el presente trabajo se decidió administrar un análogo agonista de LH-RH (DTRP⁶-LH-RH) en forma crónica a un grupo de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en estadio D2, para analizar la diferencia en su evolución clínica y bioquímica, comparándola, antes y durante el tratamiento.

En este estudio se elaboraron los siguientes problemas:

PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN:

¿Existen diferencias en la evolución clínica de: peso, dolor y prostatismo en los pacientes con cáncer de próstata avanzado sin tratamiento hormonal previo comparado, antes y durante el tratamiento con un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH)?

¿Existen diferencias en la evolución bioquímica de: fosfatasa ácida prostática, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, testosterona, hormona de crecimiento, cortisol, prolactina, hormona estimulante del tiroides TSH, insulina y glucosa, antes y durante el tratamiento con un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH)?

OBJETIVOS GENERALES:

Comparar las diferencias clínicas y bioquímicas de los pacientes con cáncer de próstata avanzado sin tratamiento hormonal previo y durante el tratamiento con un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comparar las diferencias en la evolución clínica de: peso, dolor y prostatismo en los pacientes referidos, antes y durante el tratamiento con un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH).

- Comparar las diferencias en la evolución bioquímica, en los valores de fosfatasa ácida prostática, FSH, LH, testosterona, cortisol, hormona de crecimiento, antes y durante el tratamiento con un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH).

- Comparar las diferencias en la evolución bioquímica, en los valores de prolactina y TSH, en base a la respuesta a TRH y de glucosa e insulina en base a la respuesta a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, antes y durante el tratamiento con un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH).

HIPÓTESIS:

- En los pacientes con cáncer de próstata avanzado sin tratamiento hormonal previo, existe mejoría en su evolución clínica (disminución del dolor, prostatismo e incremento de peso, al compararse antes y durante el tratamiento con un análogo agonista de LH-RH (D-Trp⁶-LH-RH).

- En los pacientes con cáncer de próstata avanzado sin tratamiento hormonal previo, existen: disminución de fosfatasa ácida prostática, FSH, LH, testosterona y modificaciones de hormona de crecimiento, cortisol, prolactina, insulina y glucosa.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de cohorte descriptivo prospectivo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

D-Trp⁶-LH-RH. Análogo agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante. Dosis inicial de 1mg x 7 días y posteriormente 100ug por tiempo variable hasta el momento del corte.

VARIABLES DEPENDIENTES:

1.- BIOQUÍMICAS:

Fosfatasa ácida prostática.

Enzima producida por el tejido prostático su incremento por arriba de valores normales, indica datos de actividad neoplásica. Se mide Unidades Bessey Lowry Bodanski u/l. Normales:

HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS:

Hormona Luteinizante.

Su función es el desarrollo de las células intersticiales de las gónadas, para la producción de hormonas sexuales, en el caso del varón: es la testosterona, se determina en uU/ml y su respuesta a D-Trp⁶-LH-RH en área bajo la curva (cm²).

Hormona folículo estimulante:

Interviene en la maduración de túbulos seminíferos y en la espermatogénesis, se determina en uU/ml y su respuesta a D-Trp⁶-LH-RH en área bajo la curva (cm²).

Prolactina:

Su principal acción es a nivel de glándula mamaria, para la secreción láctea, tiene funciones en ovario y testículo. Se expresa en ng/ml. Debe responder a la administración de TRH (Hormona Liberadora de Tirotropina), y su respuesta depende de la dosis y vía de administración.

Hormona de crecimiento:

Interviene en el crecimiento somatoponderal y tiene acción anabólica, se expresa en ng/ml.

Hormona estimulante del tiroides (TSH):

Interviene en la secreción y producción de las hormonas tiroideas. En ocasiones normales debe responder a TRH, se expresa en uIU/ml. (depende de dosis y vía de administración).

OTRAS:**Testosterona (Total):**

Hormona esteroide masculina cuya función principal es mantener los caracteres sexuales masculinos. Se expresa en ng/ml y su respuesta en área bajo la curva (cm²)

Cortisol:

Glucocorticoide fisiológico producido en la corteza suprarrenal con múltiples funciones anabólicas.

Glucosa:

Es el monosacárido más importante del organismo. Se determina en mg/dl, y su respuesta se valoró durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa con los criterios del National Diabetes Data Group. (40)

Insulina:

Hormona proteica, producida por las células beta del páncreas con múltiples acciones, una de las principales es a nivel de carbohidratos, se expresa en uIU/ml, y se analiza su respuesta en la curva de la prueba oral de tolerancia a la glucosa.

2.- CLÍNICAS:**Dolor:**

Sensación penosa, experimentada por un órgano o parte del cuerpo humano, transmitida al cerebro por nervios sensitivos. En este estudio la intensidad se valoró de acuerdo a la administración y tipo de analgésicos utilizados:

- Sin analgésicos.
- Con analgésicos orales.
- Con analgésicos parentales.

Peso:

Resultado de la acción de la gravedad sobre los cuerpos, se expresa en kilogramos.

Prostatismo:

Estado de enfermedad por afección prostática, con síntomas relacionados a este órgano, se clasificó en:

- Normal:

Sin síntomas. Con calibre del chorro de la orina normal y próstata pequeña.

- Moderado:

Con polaquiuria moderada, nicturia y disminución del chorro de orina, próstata por tacto rectal aumentada de tamaño (70 gramos ó más aproximadamente).

- Severo:

Disminución importante del chorro de la orina, retención de orina y próstata aumentada de tamaño por tacto rectal (70 gramos ó más).

VARIABLES UNIVERSALES:

Edad: se expresa en años.

DEFINICIÓN:**- Mejoría clínica:**

Disminución del dolor y prostatismo, aumento de peso.

- Diferencias bioquímicas:

Disminución de fosfatasa ácida prostática, FSH, LH y testosterona.

- Modificación de:

Respuesta de TSH y prolactina a TRH; insulina y glicosa en la PTOG, (hormona de crecimiento y cortisol).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se estudiaron 36 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata estadio D₂, provenientes del Departamento de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", con las siguientes características:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1) Diagnóstico clínico:

Prostatismo por crecimiento prostático detectado por tacto rectal, ultrasonido y/o datos clínicos: retención urinaria, disminución del chorro urinario, polaquiuria, nicturia, crecimiento ganglionar detectado por exploración y/o linfografía; metástasis óseas y/o pulmonares, cerebrales, hepáticas óseas y/o pulmonares, cerebrales, hepáticas detectadas por gammagrafías y/o estudios radiológicos simples.

2) Diagnóstico histopatológico:

Detectado por biopsia transrectal ó por resección transuretral que fué compatible con algún grado de diferenciación de adenocarcinoma de acuerdo a la clasificación de Gleason, o bien con sospecha histopatológica.

3) Diagnóstico bioquímico:

Con fosfatasa ácida prostática por arriba de .15UBLI (Unidades Bessey Lowry Bodanski).

4) Sin tratamiento hormonal previo:

Quirúrgico (orquidectomía), ó radioterapia.

5) Sin evidencia de otro tumor primario.

6) Consentimiento de ingreso al estudio firmado por el paciente:

(Se ofreció alternativa quirúrgica y con estrógenos).

Se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los requisitos anteriores y que ingresaron al estudio durante el periodo de octubre de 1982 a Junio de 1986.

El tiempo de seguimiento de cada paciente fue variable, y dependió del momento en que ingresó durante el periodo mencionado, el corte se hizo bajo las siguientes circunstancias: defunción, abandono, cambio de tratamiento, recaída ó escape, terminación de estudio (paciente sin problema).

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Sin datos clínicos y/o bioquímicos de cáncer de próstata.
- Carcinoma "in situ", (sin datos de metástasis).
- Con tratamiento hormonal previo para cáncer de próstata, orquidectomía y/o radioterapia.
- No aceptación de ingreso al estudio por elegir otra alternativa terapéutica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Reacción alérgica al tratamiento.
- Administración o conservación inadecuada del análogo agonista.

ELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión en el periodo de Octubre de 1982 a Junio de 1986, procedentes del departamento de Urología.

ASPECTOS ÉTICOS:

Fue revisado y autorizado en la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de protocolo 2561-81-0048. Todos los pacientes firmaron carta de aceptación.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Los pacientes fueron hospitalizados con el siguiente programa:

1a. Fase (Diagnóstica)

1er. Día:

- Valoración clínica: historia clínica, con exploración digital rectal.
- Estudios de laboratorio: fosfatasa ácida prostática y alcalina, biometría hemática, química sanguínea, transaminasas, exámen general de orina, urocultivo.

2º y 3er Días:

Estudios de gabinete: telerradiografía de tórax. Gamagramas: óseo, hepático, cerebral; linfografía, (en caso de metástasis ósea negativas).

4º Día:

Prueba de TRH: Se canalizaron a 10 pacientes con solución salina y miniset del No.18. Se tomaron muestras de sangre a los tiempos: -15' y 0' (Se administró en este momento 20 mg de TRH) y se hicieron determinaciones a los 30', 60', 2, 3 y 4 horas. Se determinaron TSH y prolactina a lo largo del estudio, cortisol con hormona del crecimiento, (solamente en las determinaciones basales). Todas las hormonas fueron procesados por radioinmunoanálisis en el Departamento de Medicina Nuclear.

2ª Fase (Tratamiento):

1er. Día:

Se administró D-Trp⁶-TH-RH (Ay-25-650), proporcionado por los Laboratorios Ayerst, por vía subcutánea a dosis de 1mg c/24 hrs., por 7 días.

7º Día:

Se realizaron determinaciones de fosfatasas ácida prostática y alcalina, química sanguínea, biometría hemática y transaminasas. Se canalizaron a los pacientes con solución salina, y se tomaron muestras para hormonas (FSH, LH, testosterona), a los tiempos: -15', 0', 2, 3, 4 horas en el tiempo 0 se administró 1mg de D-Trp⁶-LII-RH, por vía subcutánea. Se realizó valoración clínica tipo de malgésicos, tacto rectal, peso e interrogatorio sobre datos de prostatismo.

8º Día:

La dosis se redujo a 100 ug administrado por la misma vía, cada 24 horas. Durante todo el periodo de estudio, se instruyó al paciente y/o familiar acerca de la conservación del medicamento.

30º Día:

Se internaron los pacientes para realizar valoración clínica en la forma ya descrita. En la valoración bioquímica se incluyó además de la administración del análogo agonista, la de 20 ng de TRH en forma oral, para comparar la respuesta en relación al día 4º de la primera fase del estudio para determinar TSH y prolactina, con determinaciones basales de cortisol y hormona de crecimiento. La prueba de TRH se llevó a cabo también al 2º, 3er. y 4º mes de tratamiento, en los 10 pacientes referidos. La evaluación clínica urológica (tacto rectal), se hizo en forma conjunta con el mismo especialista en Urología del departamento correspondiente, a lo largo de todo el estudio.

Todos los pacientes se internaron cada mes durante los primeros seis meses y después cada dos meses para valoración clínica y determinaciones bioquímicas no hormonales (fosfatasa, biometría hemática, etc.) y hormonales, (FSH, LH, prolactina y testosterona). Con el procedimiento descrito, con toma de muestras sanguíneas. El tiempo de seguimiento fue amplio, el corte fue bajo los siguientes criterios.

- Defunción:

Por causas atribuibles al cáncer ó independientes de esta neoplasia.

- Abandono:

Cuando el paciente abandonó el estudio voluntariamente.

- Escape ó recaída:

Si el paciente presentó dolor ó síntomas de prostatismo severo, y/o elevación de fosfatasa ácida prostática, en este caso se modificó el tratamiento, en el cual, se continuó con el análogo agonista y se agregaron otros fármacos con la finalidad de producir un bloqueo androgénico total. Se consideró esta situación como "escape" al tratamiento inicial.

- Terminación de tratamiento:

(Sin problemas). Cuando se llegó al término del periodo estipulado para el estudio.

3ª Fase (Tratamiento y prueba de Tolerancia Oral a la Tolerancia a la Glucosa).

Debido al incremento de peso y de apetito observado en los pacientes durante los primeros meses del estudio, en 15 pacientes que iniciaron tratamiento en mayo de 1985, se decidió realizar prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), antes del tratamiento. Se determinaron 8 pacientes con curva normal y 7 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de Diabetes Mellitus tipo II, no se modificó en éste último grupo su esquema terapéutico para el problema metabólico. La prueba consistió en realizar determinaciones en los tiempos -15', 0', 1, 2 y 3 horas. Al tiempo 0 se administró 75 gramos de glucosa. Se hicieron determinaciones de insulina y glucosa. Estos 15 pacientes fueron seguidos con el mismo estudio a los 3, 6 y 12 meses. La finalidad fue determinar si se modificaban los niveles de glucosa y/o insulina por el incremento de peso y su efecto a nivel de carbohidratos.

Respecto a su evaluación clínica y bioquímica descrita para valorar el tratamiento con D-Trp⁶-LH-RH, no se modificó.

LABORATORIO:

Laboratorio Central:

Fosfatasa ácida prostática, se determinó por método fotométrico con espectrofotómetro. (método de glucosa oxidasa).

Laboratorio de Medicina Nuclear:

Durante el tratamiento, las hormonas FSH, LH, testosterona, cortisol, hormona de crecimiento, prolactina e insulina, se procesaron en la forma siguiente:

- Se tomaron 8 ml de sangre en cada tiempo.
- Centrifugación para obtención de suero.
- Congelamiento de suero a -20° C, hasta procedimiento.
- Procedimiento a través de técnica de radioinmunoanálisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Evolución clínica:

- Dolor y prostatismo: Con estadística inferencial: descripción gráfica. Para distribución de frecuencias.
- Peso: Anova. (Friedman), dos vías.
- Evolución: Expresada en medias \pm desviación estándar.
- Edad: Expresada en media aritmética \pm desviación estándar.

Evolución bioquímica:

Para FSH, LH y testosterona se determinó la respuesta individual en cada paciente a D-Trp⁶-LII-RH, en área bajo la curva expresada en cm² y en forma posterior con las medias aritméticas se realizó Anova (Friedman), para dos vías con la finalidad de comparar los niveles basales con los que se obtuvieron durante el tratamiento y era posible establecer esta comparación. Se tomaron cuenta número de sujetos y que no hubo una distribución normal.

- Se realizó también prueba de Wilcoxon para buscar diferencias entre medias, entre la medición basal y cada una de las mediciones posteriores.
- Fosfatasa-ácida prostática: Anova Friedman dos vías.
- Prolactina TSH: medias y desviación estándar.
- Cortisol y hormona de crecimiento, glucosa e insulina con prueba T de student para muestras relacionadas.

RESULTADOS:

Edad promedio 69.4 ± 7.7 , rango: 45 a 85 años.

En la figura No.1, se muestra, el diagnóstico histopatológico de los pacientes en que se pudo obtener la laminilla y ser revisada por la misma persona del departamento de Anatomía Patológica.

Evaluación clínica:

Dolor:

- Se evaluó en la siguiente forma:
- Sin analgésicos.
- Analgésicos Orales.
- Analgésicos Parenterales.

En la figura No.2, se representa el dolor a través del tipo de analgésicos administrados. Se aprecia su evolución a lo largo de 27 meses de tratamiento. Se observó que desde el primer mes, existió disminución en relación a la administración de analgésicos parenterales, e incremento de los analgésicos orales, así como de los que ya no requirieron algún tipo de medicamento para este síntoma. La diferencia en el número de pacientes se debió a que no todos tuvieron el mismo período de seguimiento. La tabla No.1, muestra los porcentajes en relación al número de pacientes y el tiempo de evolución.

PROSTATISMO:

Se midió en la siguiente forma:

Ausente, moderado y severo, (con las características descritas en especificación de variables).

En la figura No.3, se aprecia la evolución del prostatismo antes de iniciar el tratamiento, a las 4, 12, 26 y 52 semanas de tratamiento, se observó mejoría clínica. En la tabla No.2, se presenta el número de pacientes evaluados y que se pudieron comparar.

PESO:

Se determinó en kilogramos. En la figura No.4, se aprecia el peso obtenida antes del tratamiento a las semanas, 4, 12, 26 y 30 semanas de todos los pacientes. En la tabla No.3, se muestran las medias y las diferencias, con análisis de varianza de 2 vías (Friedman) para muestras relacionadas.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA:

Fosfatasa ácida próstática:

En la figura No.5, se muestran los resultados de los pacientes a 52 semanas de tratamiento. En la tabla No.4, se anotan los valores y las diferencias de medias, realizado por análisis de varianza de Friedman, aunque hubo elevación a la primera semana, no hubo evidencia clínica de exacerbación de los síntomas de dolor y/o prostatismo.

HORMONAS:

-Respuesta a D-Trp⁶-LH-RH:

Hormona luteinizante, hormona folículo estimulante y testosterona.

En la figura No.6, se presentan los valores del área bajo la curva de respuesta a D-Trp⁶-LH-RH, a los tiempos: -15', 0', 1, 2 y 3 horas, a la semana: 1, 4, 12, 26 y 52 semanas (un año), de tratamiento. Se observó descenso desde la primera semana. Los pacientes que continuaron su estudio hasta los 2 años, tuvieron una respuesta similar.

En la tabla No.5, se presentan los valores de área bajo la curva en cm^2 y las diferencias desde el punto de vista estadístico se utilizó análisis de varianza de dos vías de Friedman.

-Respuesta de TRH:

En los 10 pacientes que se les administró TRH, los valores de prolactina y TSH permanecieron sin cambios a través del tratamiento en sus determinaciones basales, de estos, en 5 pacientes se elevó TSH (13.3 ± 2.15 uU/ml) y 5 pacientes no respondieron. Sin embargo después de 2 ó 3 meses de tratamiento todos los pacientes respondieron. Respecto a prolactina su capacidad de respuesta de 53.5 ± 16.3 ng/ml, se mantiene a lo largo del estudio (figura No.7). Los niveles de cortisol y hormona del crecimiento no se modificaron (figura No.8).

- Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa:

En la figura No.9, se muestran los resultados de glucosa e insulina con curva de tolerancia normal antes del tratamiento, así como su evolución a los 3, 6 y 12 meses de administración del análogo agonista.

En la figura No.10, muestra a los pacientes con diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus, corroborado con curva de tolerancia a la glucosa y su evolución a lo largo del tratamiento, a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento. En ningún de los dos grupos hubo cambios significativos, a pesar de que en ambos hubo incremento de peso en forma estadísticamente significativa a los 12 meses ($p < 0.0005$), (prueba T de student para muestras relacionadas), (con permiso de Archivos Clínicos de Investigación) (41).

- Otras determinaciones de laboratorio:

La biometría hemática, química sanguínea, electrolitos, permanecieron sin modificaciones a lo largo del tratamiento. Respecto al examen general de orina y urocultivo, en 10 pacientes en la fase inicial de tratamiento requirieron manejo específico, por datos de infección de vías urinarias.

-Efectos colaterales:

Todos los pacientes informaron incremento en el apetito, que repercutió en incremento de peso. Se observaron cambios en la conducta con "sensación de bienestar". Todos los pacientes presentaron disminución de la libido y "bochornos" en los primeros 3 meses de tratamiento, los cuales fueron tolerables.

EVOLUCIÓN:

- Pacientes sin problemas:

(Respuesta clínica y bioquímica satisfactoria), fueron 18 pacientes (50 %), el periodo de estudio comprendió de 3 hasta 30 meses, $\bar{x} = 19 \pm 8.22$, durante este lapso, la mejoría clínica fue evidente y la fosfatasa ácida se mantuvo en niveles prácticamente normales.

- Escape (recaída):

Durante el estudio 8 pacientes (22.22%), que tuvieron una respuesta inicial satisfactoria que duró de 6 meses hasta 26 meses, $x = 17.2 \pm 6.5$, presentaron elevación de fosfatasa ácida prostática y dolor, prostatismo y/o pérdida de peso, por lo que fue necesario modificar el tratamiento, a esta situación se le conoció como "escape". Todos los pacientes continuaron su seguimiento en forma permanente. El estudio presente analizó hasta antes de esta situación ya que el objetivo fue la evaluación con el análogo únicamente, se consideró a este período como de remisión.

- Defunciones:

A pesar de la respuesta clínica y bioquímica satisfactoria, manifestada por disminución de la fosfatasa ácida y bloqueo en la producción de testosterona, 5 pacientes fallecieron, en 2 se realizó necropsia y se consideró la causa de muerte atribuida a complicaciones del cáncer de próstata (metástasis). En otros 3 pacientes la causa de muerte fue desconocida ya que fallecieron en su domicilio. El rango de supervivencia fue de 3 a 22 meses, $x = 7.5 \pm 3$. En 2 pacientes hubo evidencia franca de muerte por infarto del miocardio el período de tratamiento fue de 10 y 27 meses respectivamente.

En las figuras No. 11 y No. 12, se presentan los porcentajes y la tabla de supervivencia de los 36 pacientes.

DISCUSIÓN:

La administración de hormonas hipotalámicas tiene cada vez su campo de acción más amplio, no solamente solo procedimiento diagnóstico sino también terapéutico como lo es el caso del presente estudio.

Los resultados mostraron lo siguiente:

Respuesta clínica:

Fue satisfactoria prácticamente en todos los pacientes desde el inicio del tratamiento, llamó la atención el incremento de peso y la "sensación de bienestar", lo que repercutió en forma favorable no solamente en el enfermo, también en su núcleo familiar, así como el equipo de salud que participó en el estudio. Es evidente mencionar que también se llevó a cabo seguimiento de otros parámetros clínicos como fueron la realización de estudios gamagráficos y radiológicos de control a lo largo del seguimiento con resultados satisfactorios, tales como la disminución de metástasis (óseas, pulmonares).

Respuesta bioquímica:

Respecto a la fosfatasa ácida prostática, marcador biológico importante, en el tiempo que se realizó el estudio, se elevó en la primera semana sin significancia estadística. Los niveles de su descenso se presentaron prácticamente desde la cuarta semana de tratamiento. Su incremento aunado exacerbación del dolor y disminución de peso, significaron datos compatibles con "escape", que pudo ser debido a un comportamiento no hormonodependiente, ó bien a mayor sensibilidad a los andrógenos suprarrenales, ó acción de otros factores como son los de crecimiento ó otras hormonas no determinadas, otra causa sería el cambio de comportamiento de células neoplásicas, lo cual fue motivo de modificación al tratamiento y de otra línea de investigación.

Respuesta hormonal:

Respecto a gonotropinas (LH-FSH, testosterona), se demostró bloqueo selectivo del eje hipotálamo-hipófisis-testículo, con la administración crónica, el cual permaneció a lo largo del tratamiento.

La falta de respuesta en forma inicial a TRH por parte de TSH en 5 sujetos antes del tratamiento, pudo ser secundaria al estado en que se encontraban (por debajo de su peso normal, con dolor, etc.). La prolactina se encontró con capacidad de respuesta antes y después del tratamiento a la misma hormona hipotalámica.

Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa:

Llamó la atención que en los dos grupos no hubo modificaciones significativas a pesar del incremento de peso, en los dos grupos. En el grupo diabético no hubo datos de descontrol metabólico severo.

Se hicieron otras determinaciones ya mencionadas como fueron la determinación de creatinina, urea, ácido úrico, transaminasas, biometría hemática, las cuales no tuvieron modificaciones importantes a excepción de la fosfatasa alcalina que se incrementó y se consideró como dato de reparación ósea. En las defunciones por cáncer: a pesar de la buena respuesta clínica y bioquímica inicial, el tiempo fue variable en su desenlace (3 a 26 meses). Solo en dos casos fue posible realizar autopsia, se consideró desde el punto de vista clínico que los otros 4, fue desconocido el motivo de la defunción, hubiera sido interesante el poder determinarlo, ya que por la edad de los enfermos existen múltiples causas de muerte.

La administración de D-Trp⁶-LH-RH, ofrece ventajas sobre otros tratamientos tradicionales como son la orquidectomía y la estrógenoterapia. En forma simultánea se estudió un grupo con estos procedimientos, se observó lo siguiente: en los 3 grupos hubo bloqueo de la producción de testosterona y disminución de la fosfatasa ácida prostática. En el grupo tratado con estrógenos hubo efectos colaterales importantes como fueron: elevación de prolactina y complicaciones cardiovasculares en 17 de 40 pacientes, las complicaciones fueron: tromboembolia pulmonar, infarto del miocardio e hipertensión arterial. En todos los casos se presentó ginecomastia importante, (19). En el caso de los pacientes con orquidectomía hubo elevación de LH y FSH, aspectos importantes que hay que considerar debido a que las células prostáticas tiene receptores para LH y prolactina.

CONCLUSIONES:

- El análogo agonista de D-Trp⁶-LH-RH, produce un bloqueo selectivo del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.
- El D-Trp⁶-LH-RH, produjo mejoría clínica y bioquímica de marcadores biológicos como la fosfatasa ácida prostática.
- No modifica la glucosa e insulina en la curva de tolerancia a la glucosa.
- Es una alternativa terapéutica útil en pacientes con cáncer de próstata, que permite conservar los testículos.
- Los escapes o recaídas durante el tratamiento son un indicador de otros factores que intervienen en la fisiopatología del adenocarcinoma.
- A pesar del costo de los análogos, en la actualidad con los recursos tecnológicos que permiten modificar su estructura química, se pueden crear un número infinito de análogos agonistas y/o antagonistas útiles, en procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos en múltiples procedimientos con influencia hormonal y que pueden disminuir su costo en un corto plazo.

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

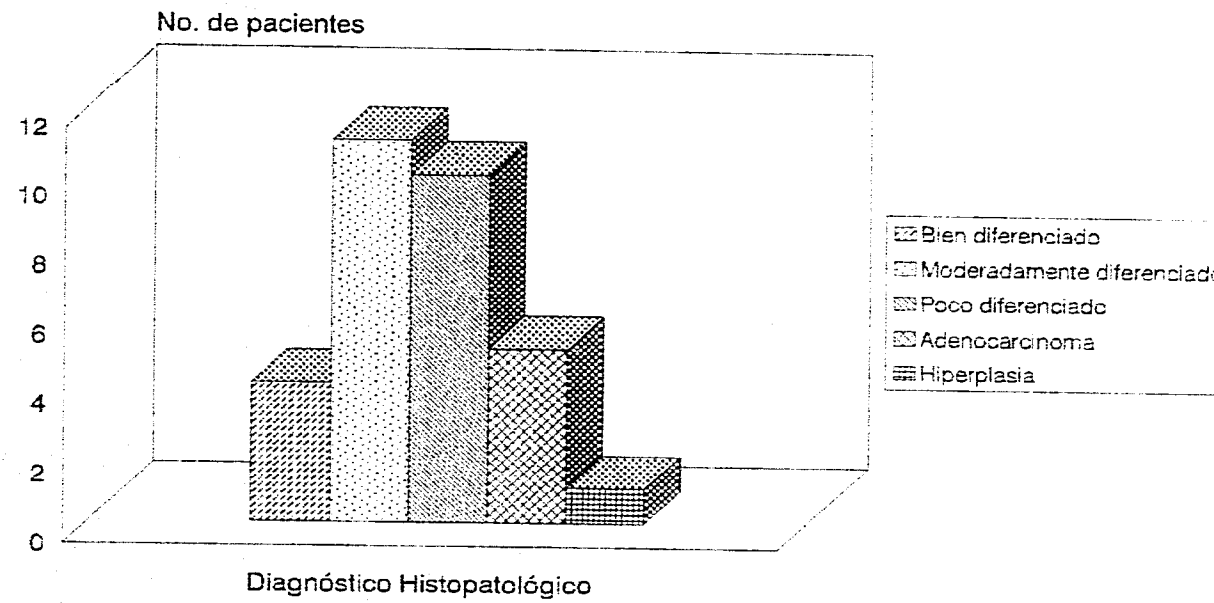


Fig. 1. Diagnóstico Histopatológico en 35 pacientes antes de iniciar el tratamiento con D-Trp⁶-LH-RH. Las laminillas fueron revisadas por el mismo patólogo.

TABLA No. 1 PORCENTAJE DE PACIENTES EN RELACION A LA ADMINISTRACION Y TIPO DE ANALGESICOS, TOMANDO EN CUENTA EL NÚMERO TOTAL DE PACIENTES EN EL MES QUE SE REALIZO EL CORTE PARA EVALUACIÓN

	Analgésicos Parenterales	Analgésicos Orales	Sin Analgésicos	n
Basal	55 %	25 %	20 %	36 (100 %)
1 mes	56 %	35 %	9 %	34 (100%)
3 meses	0 %	30 %	70 %	34(100%)
6 meses	3 %	21 %	76 %	29(100%)
12 meses	0 %	21 %	76 %	28(100%)
24 meses	0 %	61 %	39 %	13(100%)
27 meses	0 %	40 %	60 %	5(100%)

PROSTATISMO

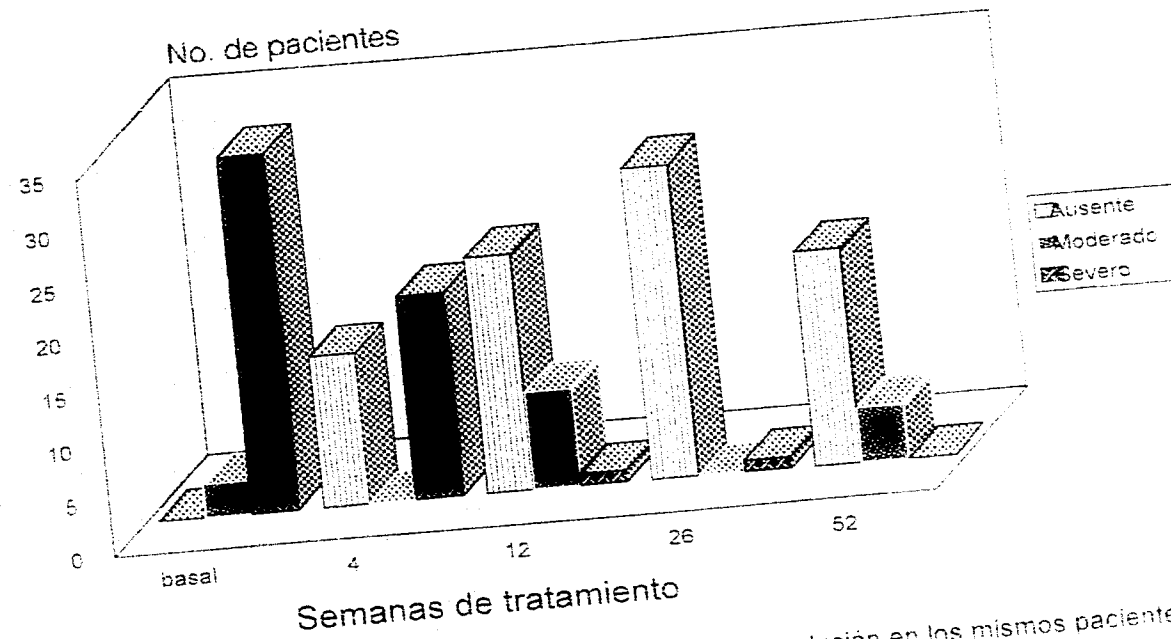


Fig. 3. Ausencia y presencia del prostatismo. Se muestra su evolución en los mismos pacientes antes y durante el tratamiento con D-Trp⁶LH-RH a 52 semanas de seguimiento.

**TABLA No. 2.- NÚMERO DE PACIENTES EVALUADOS EN RELACIÓN
A LA AUSENCIA O PRESENCIA DE PROSTATISMO ANTES Y
DURANTE EL TRATAMIENTO CON D-Trp⁶ LH-RH
A 52 SEMANAS**

	basal	4 semanas	12 semanas	26 semanas	52 semanas
Ausente	0	14	22	29	20
Moderado	3	0	9	0	5
Severo	33	19	1	1	0

PESO

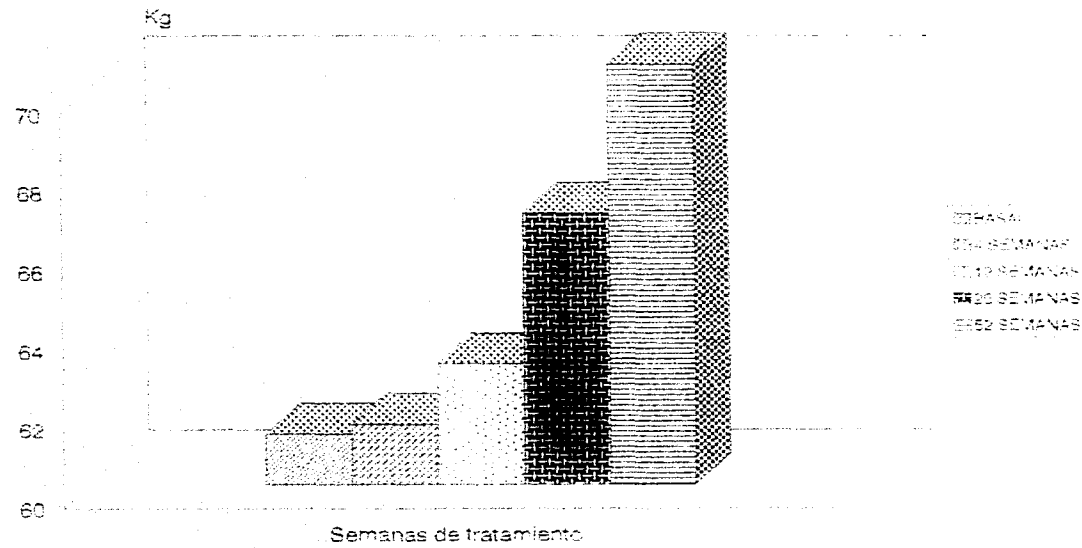


Fig 4. Evolución del peso antes y durante el tratamiento con D-Trp-LH-RH. Promedio de peso y diferencia en 20 pacientes a 52 semanas de tratamiento (anova).⁶

**TABLA NO. 3.- PROMEDIO DE PESO Y DIFERENCIA
ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON D-TRP⁵-LH-RH
A 52 SEMANAS DE TRATAMIENTO**

Basal	61.306	p
4 semanas	61.532	0.021
12 semanas	63.099	0.001
26 semanas	66.889	0.001
52 semanas	70.696	0.001

FOSFATASA ÁCIDA PROSTÁTICA

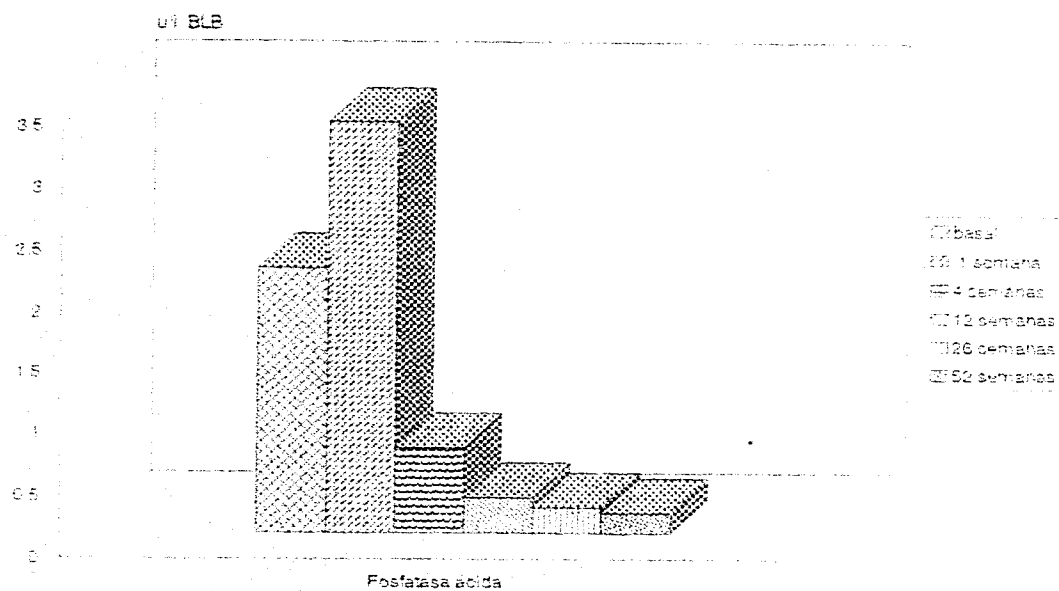


Fig. 5 Evolución de fosfatasa ácida prostática antes y durante el tratamiento con D-Trp-LH-RH a 52 semanas.

TABLA No. 4.- PROMEDIO Y DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE FOSFATASA ACIDA PROSTATICA, SE OBSERVO UN INCREMENTO EN LA PRIMERA SEMANA DESCENDIENDO DE LA 4a SEMANA EN ADELANTE, HASTA LA SEMANA 52

Basal	2.158	p
1 semana	3.342	0.0212
4 semanas	0.687	0.03
12 semanas	0.289	0.0004
26 semanas	0.210	0.017
52 semanas	0.168	0.0018

NIVELES HORMONALES

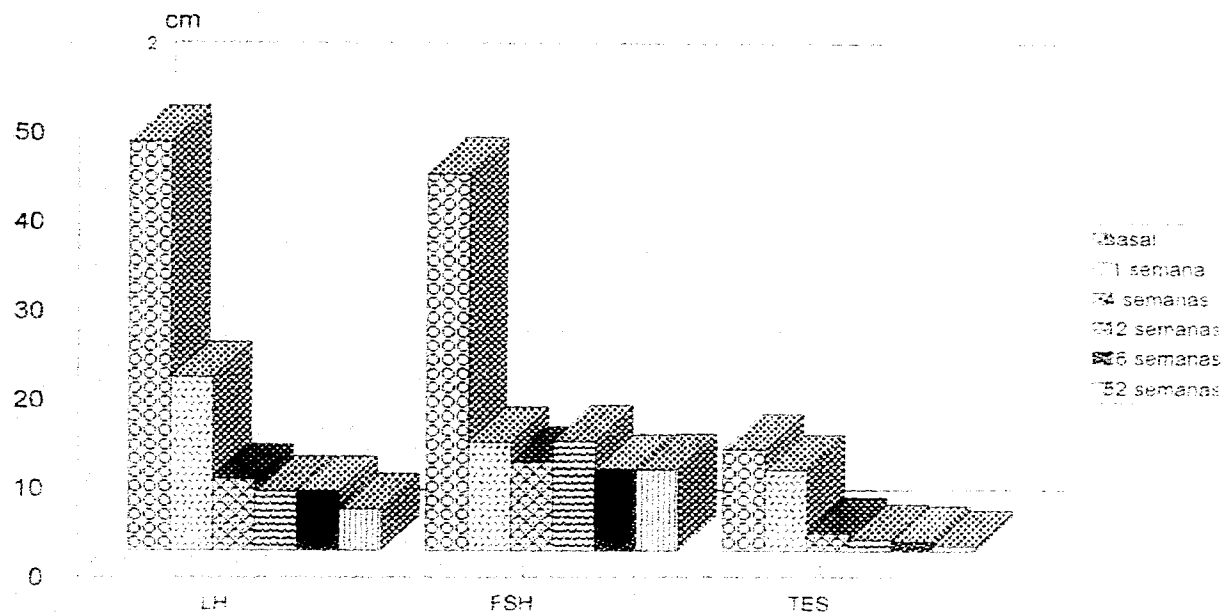


Fig. 6. Respuesta promedio de los niveles de LH, FSH y Testosterona a D-Trp-LH-RH a las -15, 0, 1, 1 hr, 2 hr, y 3 hrs, determinada en área bajo la curva, antes del tratamiento (basal) y a las 4, 12, 26 y 52 semanas, en los mismos pacientes.

**TABLA No.5.- NIVELES HORMONALES ANTES Y DURANTE
EL TRATAMIENTO CON D-Trp⁶-LH-RH Y DIFERENCIAS ESTADISTICAS
(ANOVA), A 52 SEMANAS DE TRATAMIENTO**

	LH	P	FSH	P	TES	P
Basal	46.307		42.494		11.533	
1 semana	19.652	.0031	12.296	> .00001	9.227	.32
4 semanas	8.152	.0004	10.076	> .00001	2.036	> .00001
12 semanas	6.746	.0001	12.455	> .00001	1.284	> .00001
26 semanas	6.730	.0001	9.241	> .00001	1.088	> .00001
52 semanas	4.735	>.00001	9.265	.0001	0.568	> .00001

D-TRP⁶-LH-RH

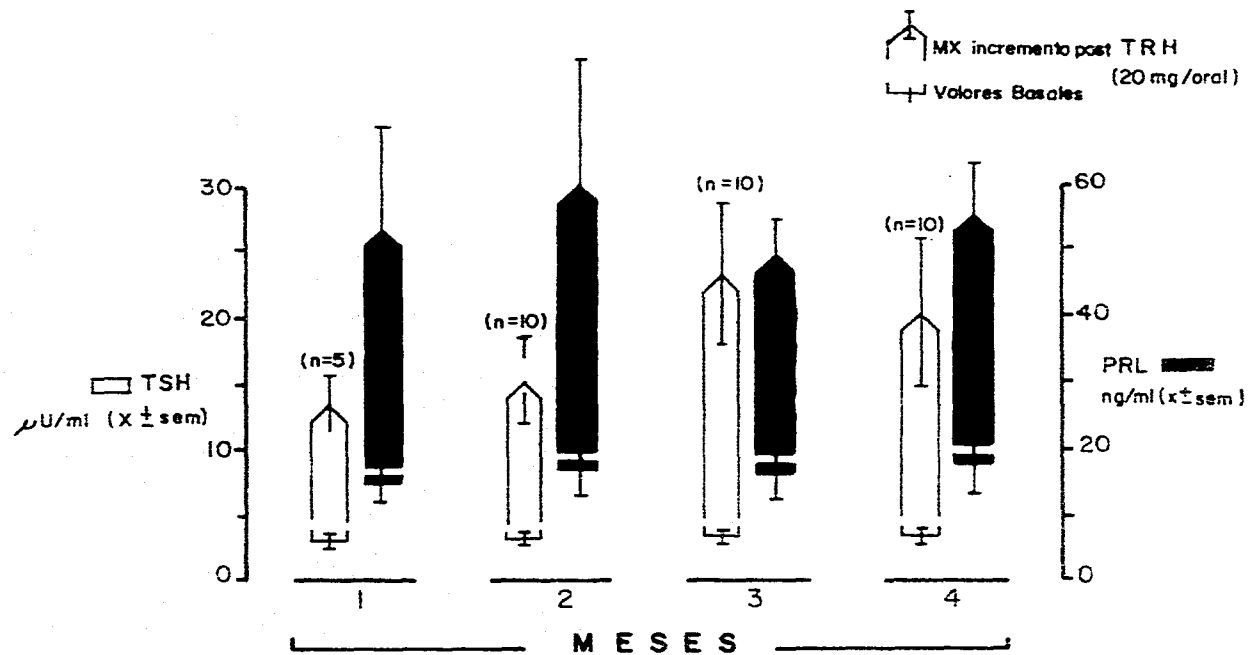


Fig.7 Respuesta de prolactina y TSH, durante la administración crónica de DTrp⁶-LH-RH en 10 pacientes, y su evolución a 4 meses de tratamiento.

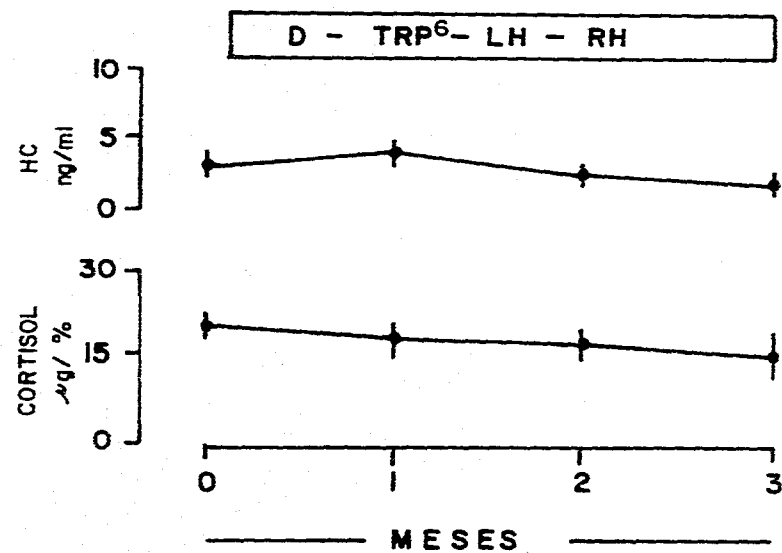


Fig. 8 . Valores basales de hormona del crecimiento y de cortisol durante la administración de DTrp⁶-LH-RH

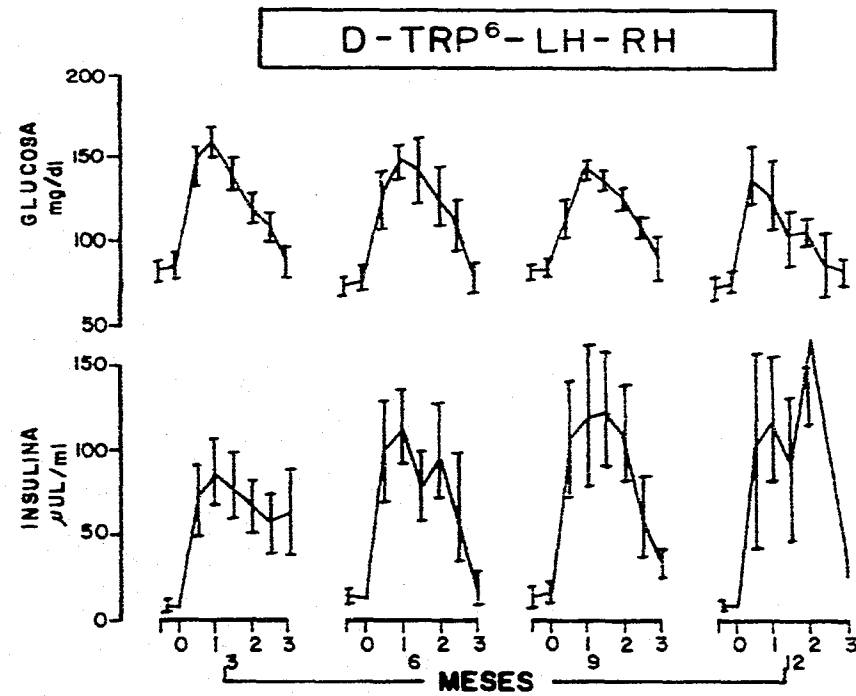


Fig. 9 Respuesta de glucosa e insulina a 75 g. de glucosa oral en 8 pacientes durante el tratamiento con DTrp⁶-LH-RH en 8 pacientes, con POTG inicial normal.

D-TRP⁶-LH-RH

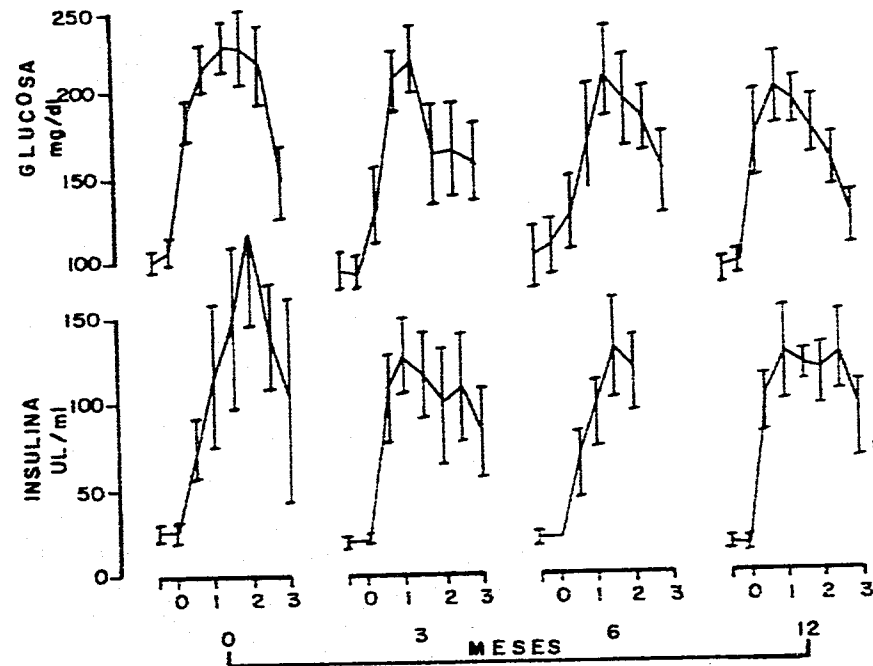


Fig.10. Respuesta de glucosa e insulina a 75 g. de glucosa oral en 7 pacientes . durante el tratamiento con DTrp⁶-LH-RH con POTG inicial diabética.

EVOLUCIÓN

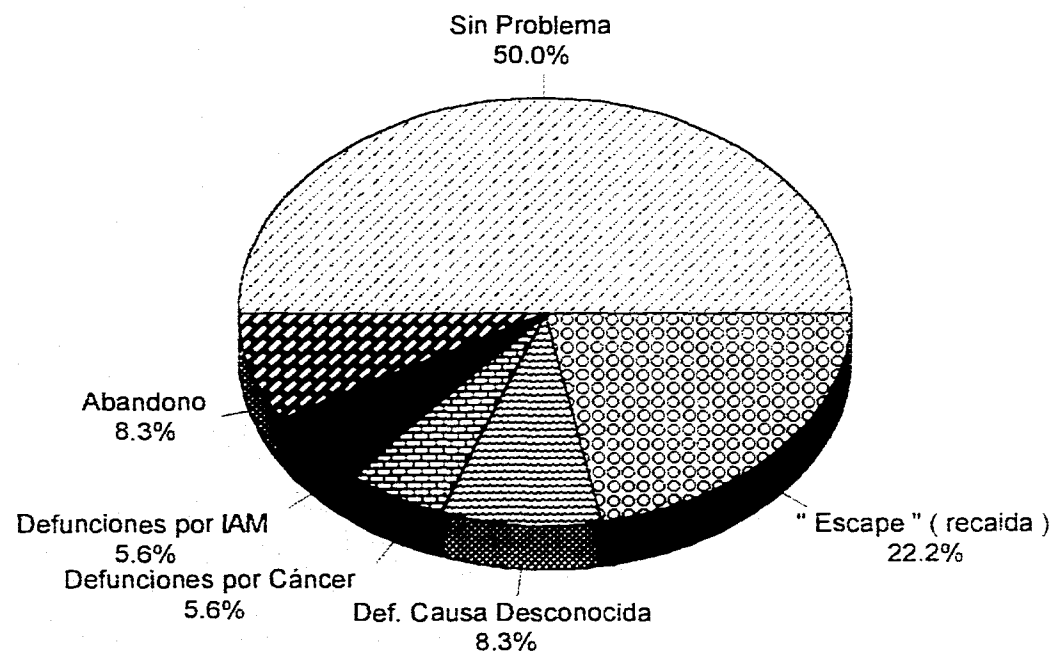


Fig. 11. Evolución de los 36 pacientes durante el periodo de estudio se observa evolución satisfactoria en el 50%, en el resto se aprecia las defunciones, y "escape" (en los cuales se modificó el tratamiento).

Sobrevida en Pacientes con Tratamiento con D-Trp⁶-LH-RH

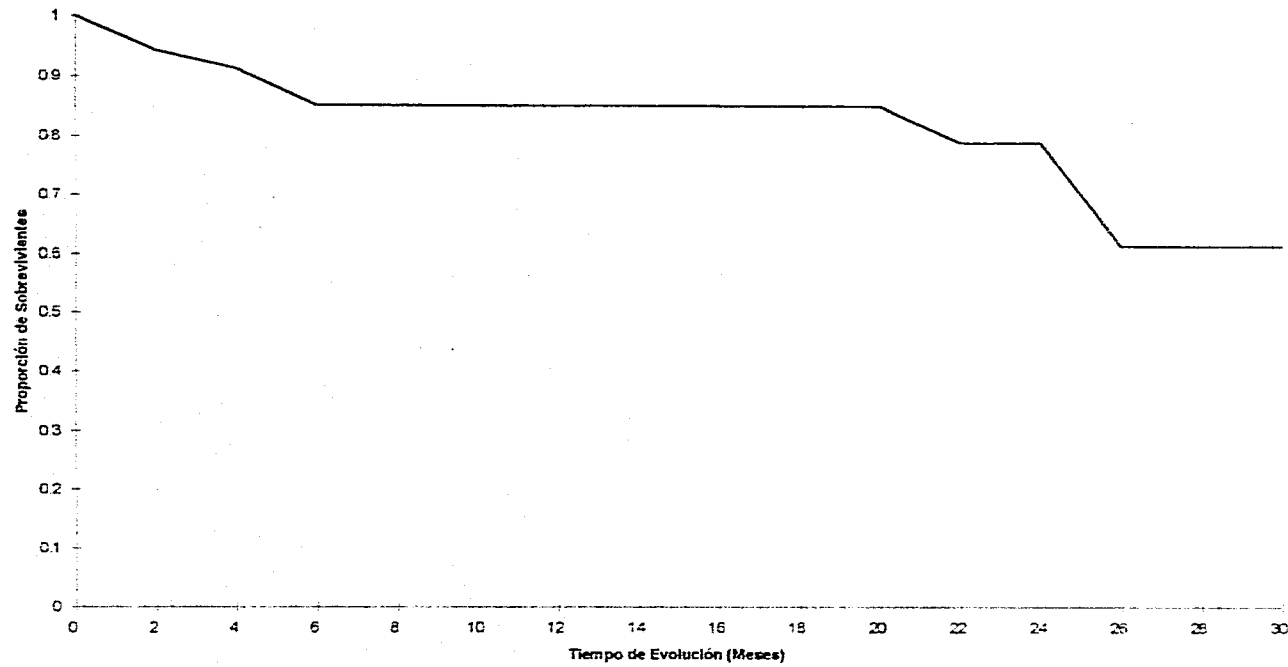


Fig. 12. Tabla de sobrevida de los 36 pacientes con cáncer de próstata avanzado bajo tratamiento con D-Trp⁶-LH-RH a 30 meses, se observa descenso del número de pacientes al corte del estudio.

- 1) **Catalona WJ, Scott WW.** Carcinoma of the prostata review J Urol 1978; 11 9: 1-6.
- 2) **Geller J** Approach to chemoprevention of prostate cancer J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:717-719.
- 3) **Gleason DF.** Gleason on Gleason: The Veterans Administration Grading System for adenocarcinoma of the prostate. De. Tannenbaum. M Lea Febiger Philadelphia Pa, 1977: 171-195.
- 4) **Crawford DE.** Hormonal therapy of prostatic carcinoma. Cancer 1990; 66: 1035-1038.
- 5) **Lookingbill D, Demers L, Wang C, Leung A, Rittmaster R, Santer R.** Clinical and biochemical parameters of androgen action in normal healthy caucasian versus chinese subjets. J Clin Endocrino Metab 1992; 72: 1242-1248.
- 6) **Ross KR, Bersteni L, Lobo AR, Shimizu H, Stanczyk F, Pike M, Henderson B.** 5-alpha-reductase activity and risk of 5-alpha reductase prostate cancer among japanese and vs white an black males. Lancet 1992; 339: 887-889.
- 7) **Hutchinson G.** Incidence and etiology of prostate cancer urology (Suppl) 1981; 17:4-10.
- 8) **Maher ER.** Genetics of urological cancers. Br Med Bull 1994; 50 (3): 698-707.
- 9) **Strohmeyer TG, Salomon JD.** Proto-oncogenes and tumor suppressor genes in human urological malignancies J Urol 1994; 151: 1479-1497.
- 10) **Arai K, Yoshida K, Kobayachin Sakagistri Y.** Differences in the enzymatic nature and the sugar-chain structure of gamma- glutamyl transferase between normal and carcinoma tumores human kidney and prostate. Clin Chem Acta 1992; 210: 35-46.
- 11) **Shain S, Koger J.** Differences in responsiveness of clonally derived AXC/SSH, rat prostate cancer cells to secreted or prototypic mitogens. Cancer Reseach 1989; 49: 3898-3983.
- 12) **Jacobo SC, Story MT, Sasse J, Lawson RK.** Characterization of growth factors derived from the rat ventral prostate J Urol 1988; 139: 1106-1110.
- 13) **Rosenberg L, Palmer JR, Zanber AG, Warshaner ME, Strom BC, Harlap S, Shapiro S. AM.** J Epidemiol 1994; 140:431-438.

- 14) Lee H, Cha TM, Lee CL. Homodimer and heterodimer subunits of human prostate and phosphatase. *Biochem J* 1991;277: 759-65.
- 15) Stamey T, Yang N, Hay A, Mc Neal J, Freiba F, Redvine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317:909-916.
- 16) Frick J, Aulltz KW. Physiology of the prostate infection 1991; 19 (Suppl) 3: S115-S118.
- 17) Klein LA, Prostatic carcinoma *N Engl J Med* 1979; 12:824-832.
- 18) The Veterans Administration Cooperative Urological Reseach Group (VACURG). Carcinoma of the prostate, treatment comparisons. *J Urol* 1967; 98:516-525.
- 19) Pérez SP, Berea H, Nájera R, Ramírez P, Comaru Schally AM, Schally AV, González BD. Estrogenoterapia, orquidectomía ó D Trp-LHRH en el manejo del cáncer de prostata avanzado XXI Reunión Anual de la Soc. Méx. de Endocrinología Memorias 1985:22
- 20) Bejmer L, Von Scoutz E, Norberg B, Henriksen R, Estramustine inhibits monocyte phagocytosis. *The Prostate* 1988;13:49-55.
- 21) Bolton DM, Castello AJ. CO2 Lasser, subcapsular orquidectomy in the treatment of melastatic cancer. *Laser Surg Med.* 1994;14:88-89.
- 22) Arcadi JA. Rapid drop in serum testosterone after bilateral subcapsular orquidectomy *J Surg Oncol.* 1992;49:35-38.
- 23) Griffiths DS. Is there a best castration. *Cancer* 1993;72:3807-3809.
- 24) Pavone MM, de Vooght HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardemosis B, de Pava M, et al. Comparison of diethyl stilbestrol, cyproterone acetate in treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol.* 1986;136:624-631.
- 25) Daneshgari F, Crawford DE. Endocrine therapy of advanced carcinoma of the prostate *Cancer* 1993;71:1089-97.
- 26) Denis L. Prostate cancer (primary hormonal treatment) (Supp) 1993;71:1050-1058.

- 27) **Reepem GG.** Ketoconazol en el manejo del cáncer de próstata en estadio avanzado. Tesis 1991, UNAM Especialista en Endocrinología y Nutrición.
- 28) **Mahler C, Verhelst J, Denis L.** Ketoconazol and Liarzole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer (supp)* 1993;71:1068-1073.
- 29) **González-Bárcena D.** Hipofisectomía en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. *Cirugía y Cirujanos* 1980;48:81-85.
- 30) **Kim JH, Sherwood E, Sut Kowabli D, Cheng L, Koslowski J.** Inhibition of prostate tumor cell proliferation by suramin: alterations in TGF alpha mediated autocrine growth regulation and cell cycle distribution. *J Urol* 1991, 146:171-176.
- 31) **Figg W, Pham D, Cooper M, Thiabonet A, Hoa dee D, Humphrey J, Bergan R, Reed E, Startor O.** Acute Renal Toxicity associated with suramin in the treatment of prostate cancer. *Cancer* 1994;1612-1614.
- 32) **Tjota A, Zhang Y, Pledmonle M, Lee CH.** Adaptive immunotherapy using lymphokine activated killer cells and recombinant interleukine 2 en preventing and treating spontaneous pulmonary metastasis of Syngencio Dunning rat prostate Urol. 1991; 196:177-183.
- 33) **Schally AV.** Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. *Science* 1978; 102: 18-28.
- 34) **Tolla G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas A, Comaru-Schally AM, Schally AV:** Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:1658-1662,1982.
- 35) **Redding TW, Schally AV.** Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of DTrp6-LH-RH analoge of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:6509-12.
- 36) **Gonzalez Barcena D, Vadillo Buenfil M, Gomez Orta F, Fuentes Garcia M, Cárdenas Cornejo Y, Graef Sánchez A, Comaru Schally A, Schally AV,** Responses to the antagonist analog of LH-RH (SB-75, Cetrorelix) in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer *The Prostate.* 1994;29:84-92.
- 37) **Stojilkovic S, Reihnhart J, Catt K,** Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocr Rev* 1993; 14:241-254.

38) Fekete M, Redding TW, Comaru-Schally A, Pentes JE, Connelly RW, Srkalavic G, Schally AV. Receptores for luteinizing hormone-releasing hormone, somatostatin, prolactin, and epidermal growth factor in rat and human prostate cancers and in benign prostate hyperplasia. *Prostate*. 1989;14:191-208.

39) Williams J, Foster D. Neuroendocrinology en Williams. *Textbook of Endocrinology* W. B. Saunders Company Philadelphia 8th Edition 1992;135:219.

40) National Diabetes Data Group (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance *Diabetes*, 28,1039-1057.

41) González-Barcena D, Pérez-Sánchez P, Hernández-Meza A, Rangel-García N, Graef-Sánchez A, Comaru-Schally A, Schally AV. Influencia de la administración crónica del agonista LH-RH, sobre la prueba oral de tolerancia a la glucosa en pacientes con carcinoma prostático. *Arch Invest Med (Méx)*, 1987;18:273-277.