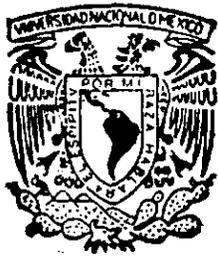


11246²

10
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

COMPARACION DEL ACETATO DE GOSERELINA
CON LA ORQUIECTOMIA DEPRIVATIVA EN LOS
PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA
METASTASICO

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:

DR. ARQUIMIDES YOUSEF RANGEL ALONSO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

LA ESPECIALIDAD DE
UROLOGIA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

280220



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

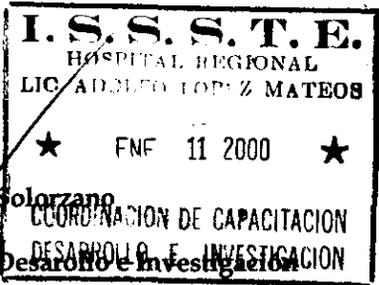
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

PHS INJECTION

DISCONTINUED.



Dr. Oscar Trejo Solorzano

Coordinación de Capacitación, Desarrollo e Investigación



Dr. Martín Landa Soler

Profesor Titular del Curso de Urología

Dr. Martín Landa Soler
Asesor de tesis

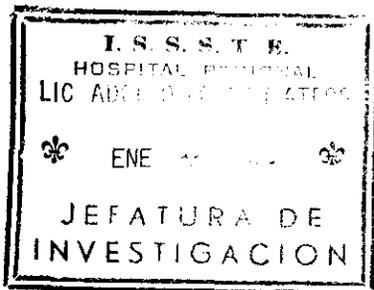
José Guadalupe Sevilla Flores
Vocal de investigación

M. en C. Hilda Rodríguez Ortiz

Jefe de Investigación

Dr. Julio César Díaz Becerra

Jefe de Enseñanza



DEDICATORIA

A mi madre y padre:

**A quien debo todo lo que soy
y aunque pocas veces lo diga,
espero sepan que los amo.
Esto es para y por ustedes.**

A mis hermanos:

**Gracias por su apoyo y amor,
ustedes son mi gran tesoro.**

Tone/Quirides

AGRADECIMIENTOS

A Maricela:

Te amo,
pronto iniciaremos algo muy bello.

A mis Maestros:

Dr. Martín Landa
Dr. Fernando Mendoza
Dr. Jorge Saucedo
Dr. Juan Stenner
Dr. Rafael Velázquez

De quienes he aprendido algo más que Urología, he aprendido de sobre la vida. Les guardo un sincero agradecimiento.

A mis compañeros residentes:

Gracias por su amistad, respeto y enseñanzas.
Siempre tendrán en mí un gran amigo y colega.

A mis amigas: Angelita, Alex, Lore, Esther y Vera.

Y por último, pero no el último a mi hijo "Winston".

INDICE

RESUMEN	7
SUMMARY	8
INTRODUCCION	9
MARCO TEORICO	
Factores de riesgo.....	12
Patología	13
Graduación histológica	13
Signos y síntomas	14
Marcadores tumorales	15
Imagenología	16
Linfadenectomía pélvica	17
Estadificación	18
Tratamiento	21
Selección del tratamiento por el paciente	23
PACIENTES Y METODOS	24
RESULTADOS	26
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	34
RECOMENDACIONES	35
BIBLIOGRAFIA.....	36

RESUMEN

Entre Junio de 1996 a Junio de 1999 se siguieron 50 pacientes con cáncer de próstata metastásico (rastreo óseo metastásico positivo) sin tratamiento previo, aplicando al grupo A (25 pac.) acetato de goserelina subcutanea cada 28 dias y al grupo B (25 pac.) con orquiectomía de privativa.

Al inicio del estudio se realizaron determinaciones bioquímicas de base (APE, PFH, BH, QS) y seguimiento posterior a intervalos determinados, con un seguimiento promedio de 30.46 meses.

Encontramos que se observaron en ambos grupos efectos adversos semejantes y fueron bochornos, dolor óseo y alteraciones digestivas. La falla del tratamiento promedio fue de 11 meses en el grupo de Goserelina y 12.25 meses para el grupo de orquiectomía y el número de defunciones fue de 5 pacientes para el grupo A y 4 pacientes para el grupo B.

El acetato de goserelina es una buena alternativa farmacológica comparada con la orquiectomía, siendo su único factor en contra el económico.

SUMMARY

Between June 1996 and June 1999 two groups of 25 patients with previously untreated metastatic prostatic carcinoma entered our study. To group A we administered goserelin subcutaneously every 28 days and group B we did orchiectomy.

At the beginning of the study we assessed with PSA, liver function tests, complete blood cell count and routine chemistry tests, and thereafter at predetermine times, with a median time follow-up of 30.46 months.

We found common adverse events in both groups they were hot flushes, bone pain and digestive symptoms. The mean time of treatment failure was for group A 11 months and for group B 12.25 months. There were 5 deaths for the goserelin group and 4 deaths in the orchiectomy group.

Goserelin is an effective medical alternative to orchiectomy, with only one draw back the cost.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata representa el cáncer más frecuente en el sexo masculino en nuestro país, con el 12.1 % de cánceres en el hombre y ocupa el cuarto lugar de frecuencia en la población general, con una tasa de mortalidad de 3.5 por 100,000 hab.(1) FIG. 1 y 2. Estas cifras no dejan ninguna duda que el cáncer de próstata es un problema de salud muy importante especialmente debido al incremento de la población mayor de 70 años.

Tomando estadísticas de los E.E.U.U. se ha observado, que del 30 al 42 % de los pacientes al realizarse el diagnóstico se detectó que el cáncer se encontraba en etapas avanzadas.(2)

La terapia endócrina se ha utilizado como primer línea de tratamiento en la enfermedad sintomática y avanzada. El principal objetivo de este tratamiento es *interferir con la producción de andrógenos circulantes o bloquear su efecto a nivel intracelular en las células hormonodependientes.*

La ablación androgénica por orquiectomía bilateral o mediante la administración de algunos fármacos (estrógenos, antiandrógenos, análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, etc.) se ha establecido como el tratamiento standard del cáncer de próstata en estadios avanzados.

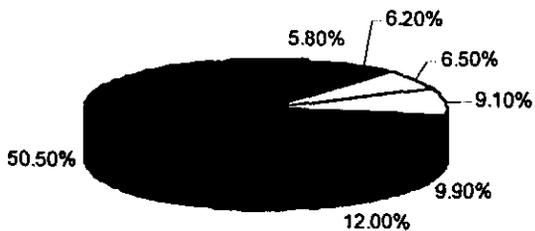
Desafortunadamente algunas células cancerígenas son hormonoindependientes desde el inicio del diagnóstico o se vuelven resistentes al tratamiento endocrino. Este evento ocurre después de la muerte celular causada por la terapia endocrina aplicada y generalmente se

observa pasados 18 a 30 meses . Es claro que la finalidad de el tratamiento es control de síntomas pero no es capaz de curar al paciente . Por lo que decimos que el cáncer de próstata avanzado es una enfermedad incurable y que la calidad de vida de el paciente debe de ser la guía para la estrategia terapeutica utilizada por el Urólogo.(3)

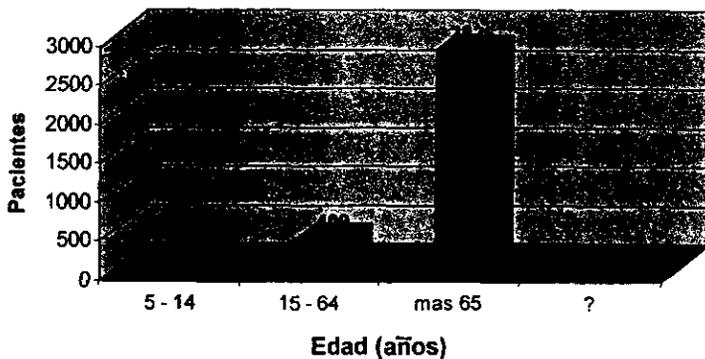
Con estos antecedentes, este estudio es realizado para comparar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata avanzado los cuales fueron tratados con orquiectomía quirúrgica o química (Acetato de goserelina de deposito 3.6 mgs.). Utilizando como determinantes las manifestaciones secundarias por este tratamientos, la progresion objetiva de la enfermedad y su mortalidad.

Distribución de tumores malignos (S.S.A. 1997) FIG. 1

- | | | | |
|------------|----------------------|------------|-------------------|
| ■ Leucemia | ■ Mama de mujer | □ PROSTATA | □ Cervico uterino |
| ■ Gástrico | ■ Traq. Bronq. Pulm. | ■ Otros | |



Mortalidad del Cáncer de Próstata (S.S.A. 1997) FIG. 2



MARCO TEÓRICO

FACTORES DE RIESGO

La incidencia de esta neoplasia es muy elevada en América del norte y Escandinavia ; intermedia en América central, del sur y en los países Europeos del este y del sur; y muy baja en los países orientales. El aumento de la tasa de incidencia específica con la edad es más importante para el cáncer de próstata que para cualquier otro cáncer. En lo que concierne a la raza, la tasa de incidencia en los E.E.U.U. es dos veces más elevada en la población negra que en la blanca.

Los diferentes factores de riesgo pueden ser englobados en cuatro grupos:

1.- Factores del medio: Se ha propuesto una correlación positiva entre el cáncer de próstata y el consumo de grasas, carne de res, productos lácteos y huevo. También se ha observado en un estudio evidencia de disminución de riesgo de cáncer prostático con el consumo de legumbres verdes y amarillas. La exposición a Cadmio, combustibles, y fertilizantes han sido igualmente sugeridas.

2.- Factores sexuales y de transmisión viral: Es frecuente en hombres con inicio de vida sexual temprana y múltiples parejas. En algunos estudios se ha observado presencia de infección por virus del herpes simple tipo 2 y virus RNA.

3.- Factores Hormonales: La influencia de estos factores en el desarrollo del cáncer de próstata ha sido sugerida en la medida en que el crecimiento de la glándula prostática está bajo control hormonal. Esta hipótesis parece ser verificada por el hecho de que esta patología es extremadamente rara en los hombres castrados, y en aquellos con cirrosis hepática caracterizada por el aumento de niveles de estrógeno. En algunos estudios epidemiológicos muestran que

en sujetos con cáncer de próstata y en sus hermanos muestran niveles de testosterona mas bajos que en los testigos .

4.- Predisposición genética: Se ha observado en algunos casos herencia autosómica dominante presente en grupos familiares.(4)

PATOLOGIA

Se han identificado diferentes tipos histológicos del cáncer de próstata que incluyen: el adenocarcinoma, el carcinoma de celulas transicionales y el sarcoma. Más del 90% de los pacientes presentan adenocarcinoma el cual se subdivide en los tipos de neuroendócrino, endometriode y mucinoso .

Microscópicamente el adenocarcinoma esta formado por celulas epiteliales con grados variados de arquitectura glandular. Además existe un patrón de crecimiento infiltrativo, lo que causa frecuentemente dificultad en delimitar los bordes del tumor.

Una de las características del cáncer de próstata es la prescencia de glándulas creciendo contiguamente con otras sin presentar entre ellas estroma. Citológicamente es extremadamente variable, pero generalmente se observan núcleos pleomórficos grandes con nucleolos prominentes.

GRADUACION HISTOLOGICA

Como en otros organos el grado de malignidad o de diferenciación desde la estructura histológica normal se ha utilizado como un importante marcador pronóstico, el sistema de graduación mas utilizado es la clasificación de Gleason que va del 1 al 5, utilizando los hallazgos de la arquitectura histológica para definir el patrón del tumor; reconociendo un patrón primario y otro secundario (en orden de frecuencia) son sumados dando como

resultado la suma de Gleason, la cual tiene un rango de 2 a 10. Y se encuentra relacionado con el pronóstico de metástasis. tabla No. 1. (5)

ESTADIO HISTOPATOLOGICO	SUMA DE GLEASON	RIESGO DE METASTASIS AL ANO
Bien diferenciado (G1)	2 a 4	2.1%
Moderadamente diferenciado (G2)	5 a 7	5.4%
Mal diferenciado (G3)	8 a 10	13.5%

Prónóstico de metástasis linfática tomando en cuenta la suma de Gleason

TABLA No. 1

SIGNOS Y SINTOMAS

Los síntomas urinarios del paciente con cáncer prostático no difieren de aquellos que tienen hiperplasia prostática. Si tomamos en cuenta que el 85 % de los tumores prostáticos se inician en la zona periférica, podemos entender que los síntomas locales se presentan hasta que existe progresión a el cuello vesical o la uretra, de hecho los síntomas tales como frecuencia, nocturia, disuria y retención aguda de orina se presenta solo en el 60% de los casos. La hematuria es un síntoma poco frecuente y su presencia sugiere invasión al cuello vesical o al trigono.

Existen otros signos y síntomas tales como crecimiento ganglionar supraclavicular, edema de miembros inferiores y area genital, signos de compresión radicular, obstrucción rectal, hemospermia, fibrinolisis, insuficiencia renal crónica, fracturas patológicas, dolor óseo, etc.

La piedra angular en el diagnóstico del cancer de próstata es una buena exploración rectal. El propósito del tacto rectal es definir el tamaño aproximado, consistencia, uniformidad, movilidad y límites de la próstata, poniendo especial énfasis en la exploración de ambas vesículas seminales y en la integridad de la cápsula prostática.(3)

MARCADORES TUMORALES

Fosfatasa ácida prostática(FAP): La fosfatasa sérica prostática se determina mediante métodos enzimático o inmunológico. Esta sustancia no es específica de la próstata puesto que esta enzima presenta actividad en todo el organismo. Stamey demostro que el FAP no correlaciona con el estadio del cáncer prostático así como el antígeno prostático total sérico. Usando una cifra de APE mayor de 20 ng/ml la FAP solo identificó un paciente de 460 estudiados con cáncer de próstata. Con lo dicho anteriormente se dice que el FAP no tiene un rol practico en la evaluación para el paciente recién diagnosticado.(6)

Antígeno prostático específico(APE): En contraste con la FAP el APE específico de la próstata pero no del cáncer prostático. Es una enzima proteolítica que licua el semen para mejorar la motilidad espermática. Se encuentra libre o conjugada con alfa-antiquimiotripsina que forma el 90% del APE total. La proporción del APE libre/APE total, se utiliza por su especificidad clínica para detectar el cáncer de próstata.

Partin y Osterling tomando en cuenta el APE total la mayoría de los pacientes (70 a 80%) con un APE menor de 4.0 ng/ml se encontraba el cáncer confinado a la próstata y aquellos con un APE mayor de 10 ng/ml tenían extensión a la grasa periprostática. Además se realizaron estudios donde se realiza una correlación entre APE, estadio clínico y suma de Gleason para determinar la extensión del cáncer. También se ha demostrado que el nivel del APE total se correlaciona directamente con el avance clínico y el estadio patológico, por lo que se utiliza como parámetro para identificar la eficacia potencial de un tratamiento. La elevación del APE ocurre en el 90% de los casos de cáncer estadio DIII (hormono refractario). La supervivencia que se encontraban bajo tratamiento por debajo del 50% fue de 20 meses. (7)

IMAGENOLOGIA PARA EL CANCER DE PROSTATA METASTASICO

1. Linfangiografía: La linfangiografía podálica es una técnica invasiva con alta morbilidad de embolismo pulmonar, debido al medio de contraste utilizado (base lípida) . Debido al desarrollo de la TAC y RMN la linfangiografía ha caído en desuso. Produce falsos positivos del 59 % y falsos negativos del 36 % por lo que la mayoría de los urólogos refieren que tiene un rol pequeño en la práctica de la estadificación del cáncer prostático.

2. Ultrasonido transrectal: El Ultrasonido transrectal no tiene un papel importante en el diagnóstico del cáncer prostático metastásico, pero si en su extensión local.

3. Rastreo óseo metastásico con Radionucleótido: Al menos el 25 % de los pacientes que tenían una serie ósea radiológica metastásica negativa, presentan metastasis óseas en el estudio con radionucleótido. Por esto se dice que este es el metodo con más sensibilidad para la predicción de la metastasis ósea. Al realizar una correlación del APE y el rastreo óseo

metastásico con radionucleótido se encontro que aquellos que tenían un APE menor de 20 ng/ml, solo el 0.8 % tenía resultados positivos y de estos la mayoría presentaban sintomatología ósea . Por consiguiente algunos autores refieren que sólo es necesario realizar este estudio en aquellos pacientes con un APE mayor de 20 ng/ml y/o en aquellos con sintomatología ósea (dolor óseo o compresión medular). Hay que recordar que los falsos positivos pueden presentarse en pacientes con artritis, fracturas antiguas, osteomielitis, y cirugía ósea previa.

4. Tomografía axial computada: Puede identificar metástasis en los ganglios pélvicos mediante el crecimiento de estos (mayores de 5mm) o con un APE mayor de 20 ng/ml. Basado en 18 estudios con confirmación patológica de metástasis linfática se cálculo la sensibilidad la cual fue de 35.7 % y una especificidad del 96.8 % .

5. Resonancia magnética nuclear: La resonancia magnética se basa en el tamaño para el diagnóstico de las metástasis linfáticas .Al realizar el análisis en 7 estudios, se observo una sensibilidad del 34.8 %, una especificidad del 96.1 %.(8)

LINFADENECTOMIA PELVICA

Estudios recientes han demostrado que del 5 al 12 % de los hombres que presentan enfermedad clínica de próstata localizada, tendrán metástasis linfática ya sea macro o micro metástasis. Existen cuando menos tres métodos para determinar el estado de los ganglios linfáticos pélvicos que son : linfadenectomía laparoscópica, linfadenectomía tradicional y aspiración con aguja fina guiada por TAC. Wolfe y Partin demostraron que los pacientes con un APE de 20 ng/ml o mayor, una suma de Gleason mayor de 8 y un tacto rectal anormal tienen un alto riesgo de metástasis linfáticas. Las probabilidades de enfermedad linfática metastásica van

del 11 % (estadio T1c) a 55 % (estadio T3a).La aspiración con aguja fina tiene una sensibilidad de un 70 % y una especificidad del 6 % en el diagnóstico del cáncer prostático metastásico. La incidencia de complicaciones para la biopsia por aspiración es de 0.5 % y la para la linfadenectomía pélvica es del 7 %. En conclusión las indicaciones para la linfadenectomía tanto tradicional como laparoscópica incluye un APE mayor de 20 ng/ml una suma de Gleason de 8 a 10 en la biopsia, 5 o más por sextante positivas, enfermedad local avanzada palpable , estadios clínicos T3 y T4, biopsias positivas de vesículas seminales y ganglios pélvicos aumentados de tamaño diagnosticados por imagenología.(3)

ESTADIFICACION DEL CANCER DE PROSTATA.

Clasificación de Whitmore & Jewett

A: Carcinoma no detectado clínicamente y encontrado como hallazgo durante una prostatectomía o en biopsia.

A1: Lesiones en menos del 5% del material resecado y con una suma de Gleason menor de 7.

A2: Lesiones en mas del 5% del material resecado y una suma Gleason mayor de 7.

A3: Diagnóstico de cáncer prostático por biopsia.

B: Carcinoma localizado en próstata y detectados clínicamente.

B1: Nodulo no mas de 1.5 cm, confinado a un lobulo y rodeado de tejido sano.

B2: Tumor que involucra todo un lobulo o nódulos biltaterales, pero intraprostático.

C: Tumor con extensión más allá de la cápsula prostática o bien invasión de la vesículas seminales.

C1: Tumor menor de 6 cm que penetra a traves de la cápsula o a las vesículas seminales.

C2: Tumor mayor de 6 cm que puede ser fijo a la pelvis o con invasión a la base de la vejiga, ureteres o pared rectal.

D: Cáncer prostático metastásico.

D0: Enfermedad clínicamente localizada, pero con cifras persistentemente elevados de fosfatasa ácida sérica.

D1: Metástasis a ganglios pélvicos.

D2: Metástasis a ganglios extrapélvicos o a distancia.

D3: Enfermedad refractaria a tratamiento hormonal.

Sistema TNM (UICC)

T : Tumor primario

Tx: No se puede evaluar el tumor primario

T0: No existen signos de tumor primario

T1: Tumor no evidente clínicamente

T1a: Tumor detectado como hallazgo en 5 % o menos del tejido reseado

T1b: Tumor detectado como hallazgo en mas de 5 % del tejido reseado

T1c: Tumor identificado mediante biopsia

T2: Tumor limitado a la próstata

T2a: Tumor que afecta a la mitad o menos de un lóbulo

T2b: Tumor que afecta a mas de la mitad del lobulo pero no a los dos lobulos

T2c: Tumor que afecta a ambos lobulos

T3: Tumor que se extiende a través de la capsula prostática

T3a: Extensión extracapsular unilateral

T3b: Extensión extracapsular bilateral

T3c: Tumor que invade la vesícula seminal

T4: Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales

T4a: Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras, cuello vesical, esfínter externo, recto.

T4b: Tumor que invade el músculo elevador del ano y/o está fijado a la pared pélvica .

N: Ganglios linfáticos regionales

Nx: No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: No se muestran metástasis ganglionar regional

N1: Metástasis en un solo ganglio linfático, de diámetro máximo menor o igual a 2 cm

N2: Metástasis en un solo ganglio linfático, de diámetro máximo mayor de 2cm, pero menor o igual a 5cm, o a varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos mayor de 5 cm.

N3: Metástasis en un ganglio linfático de diámetro mayor de 5cm.

M: Metástasis

Mx: No existen elementos para identificar metástasis distantes.

M0: No existen metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

M1a: Ganglios linfáticos no regionales.

M1b: Huesos

M1c: Otros sitios

Grado Histopatológico(3)

Gx: El grado no puede evaluarse.

G1: Bien diferenciado (Suma de Gleason 2 a 4) anaplasia leve.

G2: Moderadamente diferenciado (Suma de Gleason 5 a 7) anaplasia moderada.

G3: Pobremente diferenciado o no diferenciado (suma de Gleason 8 a 10) anaplasia marcada.

TRATAMIENTO PARA EL CANCER PROSTATICO METASTASICO

La base terapéutica para el cáncer de próstata metastásico es la deprivación androgénica, en la cual se observa una respuesta inicialmente favorable en aproximadamente 70 a 80 % de los pacientes. Generalmente es inevitable la progresión de la enfermedad (escape hormonal) que ocurre debido a la selección clonal de las células cancerígenas hormonoindependientes. Cuando la progresión llega a ocurrir, es usualmente identificada mediante el incremento en los valores del APE sérico. Contrario a la creencia popular, el cáncer próstático metastásico es generalmente una patología mortal, alrededor del 70 % de los pacientes mueren por la enfermedad, en lugar que con la enfermedad dentro de los primeros 5 años.

En esta ocasión trataremos solamente el manejo con orquiectomía bilateral deprivativa y la castración química con el acetato de goserelina.(3)

1.Orquiectomía bilateral deprivativa: La orquiectomía continúa siendo en muchos países la forma más común del tratamiento de cáncer de próstata avanzado, elimina el origen testicular de la testosterona provocando una reducción del 95% de las concentraciones séricas de testosterona; la concentración de la dehidrotestosterona en la próstata es baja, pero elimina el factor de retroalimentación negativo del hipotálamo, que origina un incremento del factor de liberación de la hormona gonadotrófica y la hormona luteinizante sin significado importante

excepto por su relación con los efectos vasomotores que presentan estos pacientes. Se ha mostrado una respuesta positiva en 60 a 70 % de los pacientes, por un período limitado de tiempo. Debe señalarse que la castración y los estrógenos reducen el dolor y mejoran la calidad de vida, pero no han mostrado prolongar la vida en esta patología. Los efectos colaterales en este tratamiento quirúrgico, son la impotencia, disminución de la libido y bochornos los cuales son relativamente bien tolerados y por supuesto tiene una gran ventaja que es su bajo costo.(9)

2. Análogos de la hormona LHRH: Los agonistas de la LHRH (Hormona liberadora de la hormona luteinizante) se encuentran libres de la mayoría de los efectos secundarios de los estrógenos y la castración quirúrgica. Schally y Cols. Descubrieron la estructura de la LHRH, hormona del hipotálamo que controla la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) por la hipófisis anterior. En los pacientes que reciben LHRH hay una rápida elevación de FSH, testosterona, y DHT séricas; en corto plazo los análogos de la LHRH actúan para producir un exceso de estas hormonas. Sin embargo administración crónica reduce la testosterona y DHT a niveles similares a la castración . La testosterona y los estrógenos actúan como un control de retroalimentación negativa del hipotálamo y la hipófisis y se requiere la liberación crónica de estas hormonas en todo el tiempo para conservar el eje hipotálamo-hipofisiario. Los análogos son proteínas y no son activas por vía oral; inicialmente se utilizaban por vía intranasal y aplicación subcutánea diaria. Actualmente se han desarrollado implantes de aplicación subcutánea de liberación prolongada de 1 y 3 meses con efectos similares.

Es importante señalar que en los pacientes en tratamiento con análogos de la LHRH es la elevación de los niveles sanguíneos de testosterona y de DHT de los primeros 7-10 días de inicio del tratamiento. Esta transitoria elevación de los andrógenos es seguida por una

disminución gradual hasta niveles de castración hasta al final de la tercera semana. Por lo que en esta fase es recomendada la combinación de un antiandrógeno puro que elimine completamente este riesgo, llamado "Efecto de llamarada". En algunas series se ha observado este fenómeno en el 10.9 % de los pacientes que no solo provocaron agravamiento del dolor esquelético, sino también obstrucción urológica, linfedema y compresión medular.

Con el empleo de este análogo se han observado una disminución de la frecuencia de las complicaciones cardiovasculares, comparada con los estrógenos. La inocuidad y eficacia de estos medicamentos está bien establecida en los fenómenos vasomotores que se presenta del 20 - 30 % de los pacientes, son generalmente bien tolerados y no obligan a suspender el tratamiento.(10)

SELECCION DEL TRATAMIENTO POR EL PACIENTE

En varios estudios para identificar la preferencia del paciente de la castración quirúrgica contra la médica (análogos de la LHRH) encontrando que el 85.95% de los pacientes escogieron ser tratados con análogos de la LHRH dando como razones miedo a la cirugía y a su alteración cosmética siendo la reversibilidad de bloqueo androgénico de menor importancia. Las diversas terapias para el cáncer de próstata avanzado son un dilema en la urooncología; debido a que las opciones terapéuticas que tiene beneficios clínicos equivalentes puede impactar diferentemente el estado emocional y su bienestar general. Por lo cual la opción escogida debe de terminarse en las bases de la percepción de la calidad de vida del paciente.(11)

PACIENTES Y METODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes del servicio de Urología del Hospital Adolfo López Mateos con el diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de próstata y evidencia de metástasis óseas (diagnosticada mediante rastreo óseo metastásico) sin tratamiento previo y que cumpliera con el protocolo de seguimiento (se describirá posteriormente); durante un periodo inclusión de pacientes de 6 meses que inicia del 1º de Junio de 1996 a el 30 de Noviembre de 1996; con un seguimiento hasta el 30 de Junio de 1999 como fecha cierre de estudio. Obteniendo aleatoriamente dos grupos de 25 pacientes cada uno. El primer grupo tratado con acetato de goserelina de 3.6 mg subcutáneo cada 28 días más flutamida 250 mg cada 8 horas vía oral por 4 semanas (para evitar efecto llamarada) y el segundo con orquiectomía bilateral deprivativa.

Fueron evaluados antes del tratamiento con su graduación histopatológica (Suma de Gleason), edad, enfermedades concomitantes. A intervalos de un mes los primeros 3 meses y posteriormente cada 3 meses, se les cuestionó sobre efectos fisiológicos de la supresión de testosterona (Bochornos, mastalgia, ginecomastia, etc), alteraciones del sistema nervioso central (mareos, alteraciones visuales, etc), alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, etc), alteraciones cutáneas (rash, urticaria), dolor óseo, exámenes de laboratorio (BH, QS, PFH, APE) y rastreo óseo metastásico en caso de presentar APE mayor de 20 ng/ml o con presencia de dolor óseo.

Se determinó el período de seguimiento de inicio del tratamiento hasta su muerte o salida del tratamiento en nuestra institución.

El periodo de falla de tratamiento se define desde el inicio del mismo hasta la fecha en la que se agrega otro manejo anticancerígeno por progresión de la enfermedad. El tratamiento secundario administrado por progresión de la enfermedad se dejó a juicio del médico tratante.

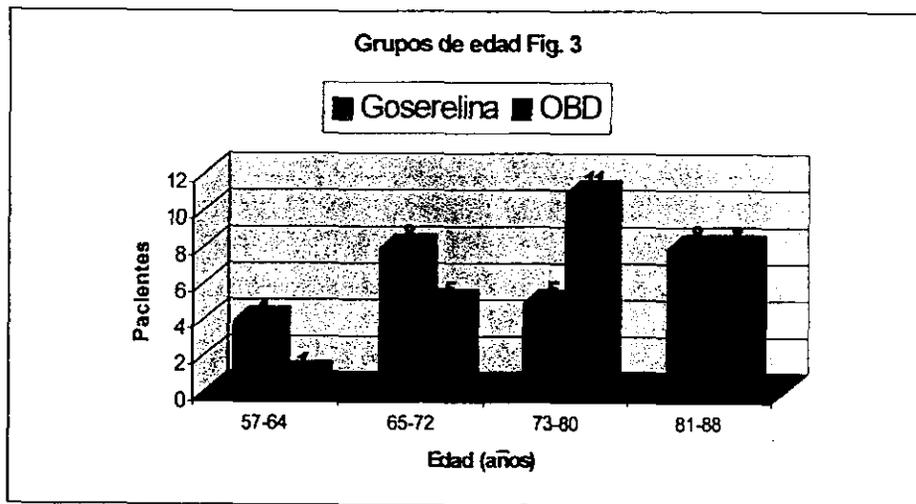
En los pacientes finados la causa de muerte se determinó en base al resultado de la necropsia y/o al certificado de defunción determinándose, el período del inicio del tratamiento hasta su muerte.

RESULTADOS:

Se obtuvieron dos grupos de 25 pacientes cada uno, los cuales cumplían con los criterios de inclusión (pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata, en estadio clínico D II con rastreo óseo positivo a metástasis).

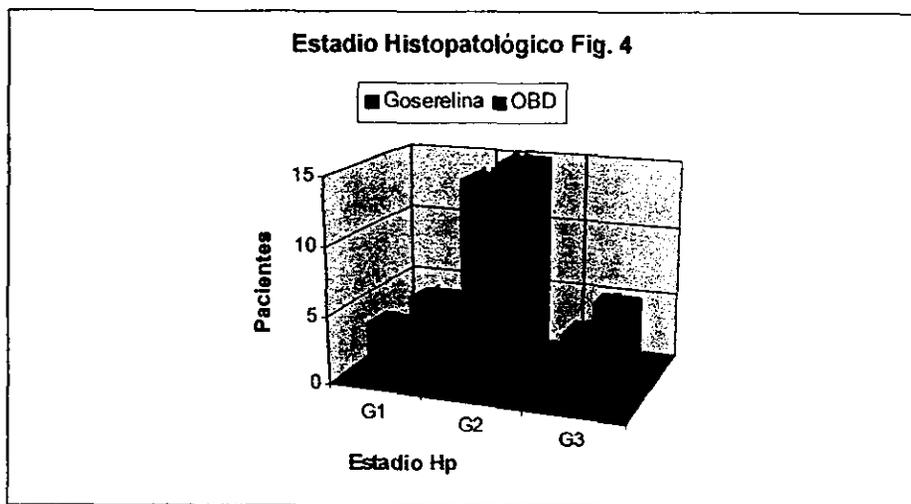
A continuación se describen las características de los pacientes a su ingreso al estudio. Son pacientes masculinos con edades para el grupo A (acetato de goserelina) de 58 a 88 años (edad promedio de 74.4 años) y para el grupo B (OBD) 66 a 88 años (edad promedio de 77.08 años).

Fig. #3.



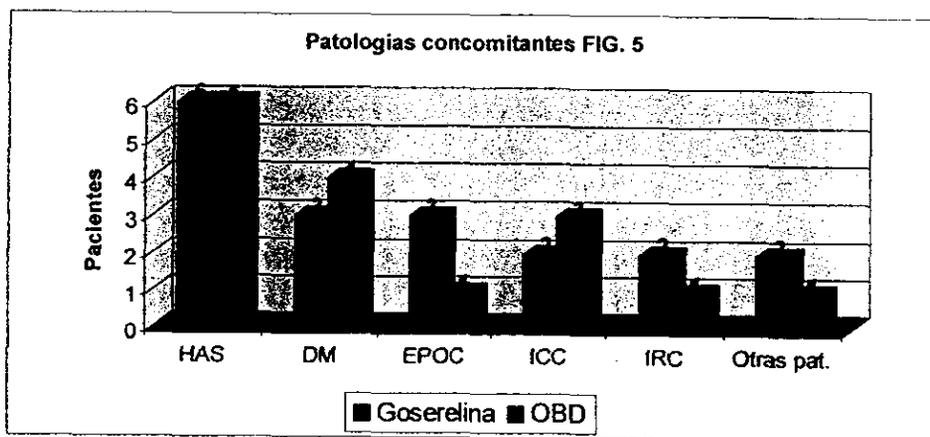
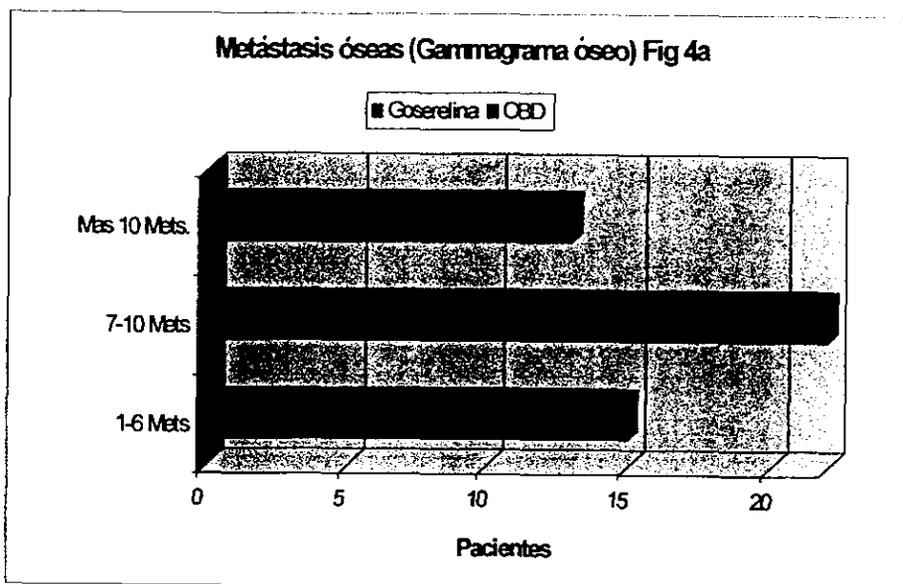
Al realizar la revisión del estadio histopatológico mediante el sistema de Gleason, se observó una distribución igual entre ambos grupos: G1 4 pac. (16%), G2 15 pac. (60%) y G3 5 pac. (20%).

Fig. #4.



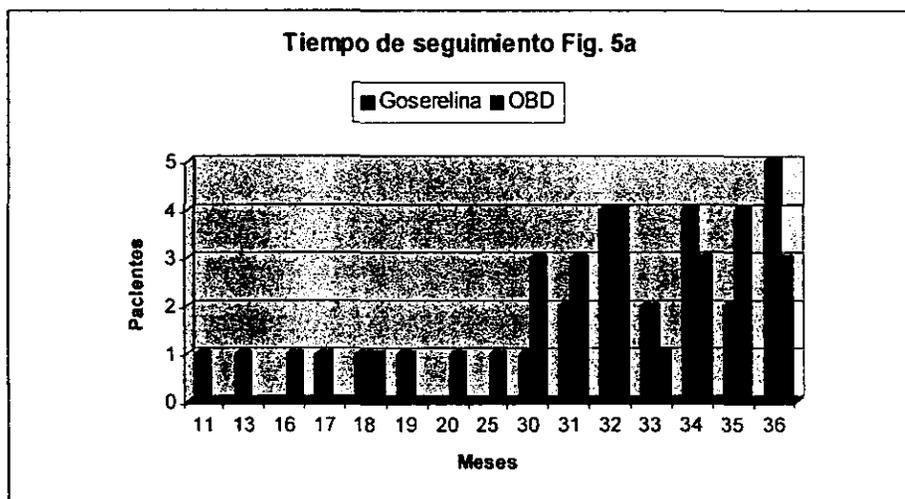
Al realizarles un rastreo óseo metastásico mediante gammagrama. Presentaron de 1 a 5 metástasis ósea en el grupo A 8 (32%) paciente y para el B 7 pacientes (28%) ; de 6 a 10 metástasis oseas el grupo A se observaron en 10 paciente (40%) y en el grupo B 12 pacientes (48%); finalmente los que presentan más de 10 metástasis del grupo A 7 pacientes (28%) y para el grupo B 6 pacientes (24%). Fig # 4a.

Presentaban las siguientes patologías concomitantes, en las que predominaron las afecciones cardiacas con 8 pacientes para el Gpo. A (HAS 6 pac., ICC 2 pac) y 9 pacientes para el Gpo. B(HAS 6 pac. Y ICC 3 pac.) y un paciente en el gpo. A con insuficiencia vascular periférica y otro con hipercolesterolemia; en el Gpo. B un paciente con enfermedad ácido péptica y reflujo gastroesofágico. Fig. # 5.

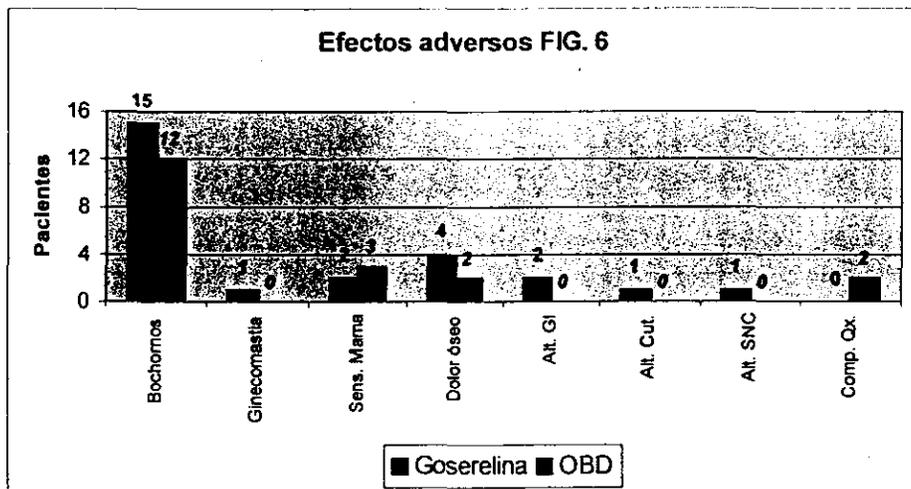


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El seguimiento de los pacientes fue para el grupo A de 30 meses con un rango de 11 a 36 meses y el grupo B con un seguimiento promedio de 30.93 meses con un rango de 16 a 36 meses. Con un promedio de seguimiento de ambos grupos de 30.46 meses. Fig # 5*

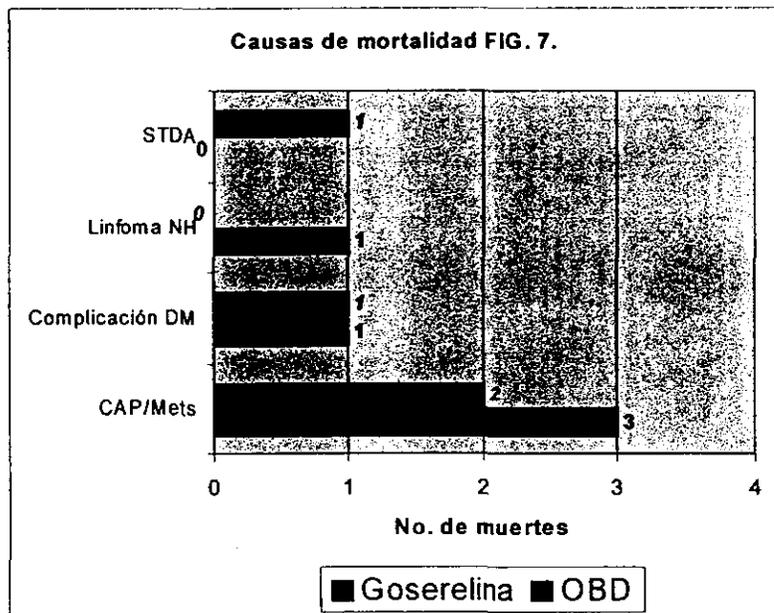


Se presentaron efectos secundarios al tratamiento primario siendo el más frecuente en ambos grupos los bochornos en el grupo A 15 pacientes (60%) y en grupo B 12 pacientes (48%). En el grupo A el dolor óseo se presentó en 4 pacientes (16%), la sensibilidad en mamas 2 pacientes (8%) y las alteraciones digestivas (náusea y/o diarrea) en 2 pacientes (8%). Para el grupo B la sensibilidad en mamas fue en 3 pacientes (12%), el dolor óseo en 2 pacientes (8%) y presentaron complicaciones postquirúrgicas (hematoma en un paciente e infección de la herida en un paciente) que representan el 8%. Fig. #6.



Se presentaron 9 defunciones en los dos grupos (grupo A 5 pacientes y grupo B 4 pacientes). 3 pacientes la causa de muerte fue por el cáncer de próstata y sus metástasis con un promedio de sobrevida de 13.66 meses, esto en el grupo A y en el grupo B fallecieron por esta causas 2 pacientes con un promedio de sobrevida de 17 meses.

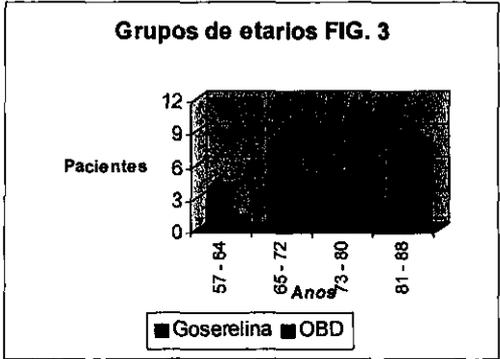
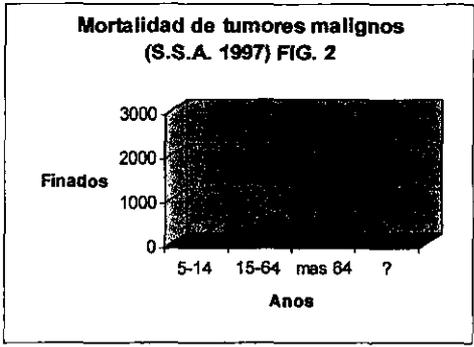
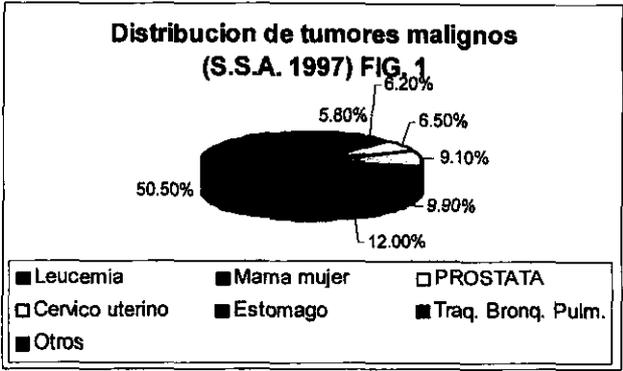
Las otras causas de muerte en el grupo A fueron: Linfoma no Hodking en un paciente (sobrevida de 19 meses), insuficiencia renal crónica y Diabetes mellitus un paciente (sobrevida 18 meses). Para el grupo B Sangrado de tubo digestivo alto en un paciente (sobrevida 25 meses) y un paciente con complicaciones de Diabetes mellitus (sobrevida 20 meses). Solo en el 11.11% de los pacientes se realizó necropsia. Fig # 7.



En ambos grupos se observó la presencia de falla de tratamiento por progresión de la enfermedad. La cual fué en promedio para el grupo A de 11 meses y para el grupo B fué de 12.25 meses. Tabla# 2. El tratamiento secundario se agrego flutamida en el 100% de los pacientes.

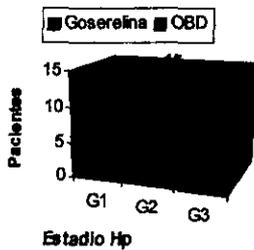
Grupo A	Grupo B
Acetato de Goserelina	Orquiectomía bilateral deprivativa
11	12.25
Meses	Meses

Progresión de la enfermedad Tabla No. 2

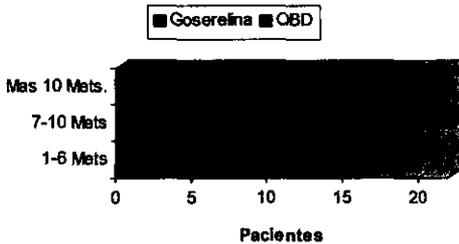




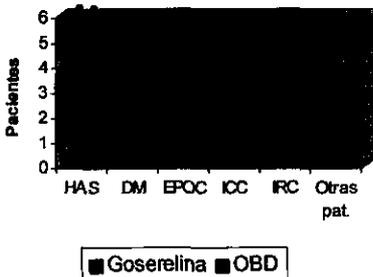
Estadio Histopatológico Fig. 4

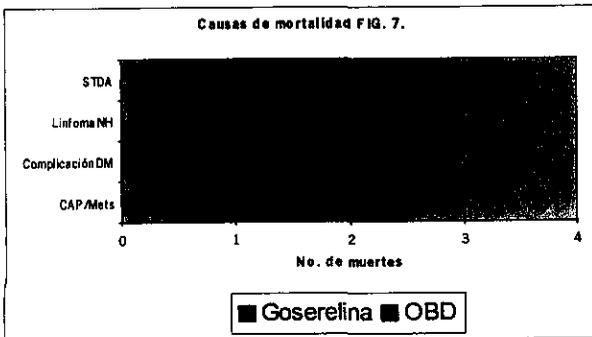
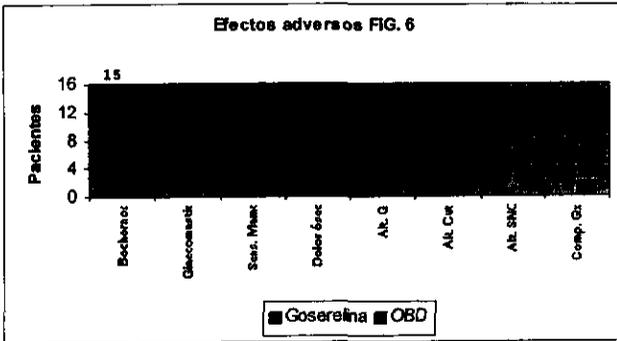
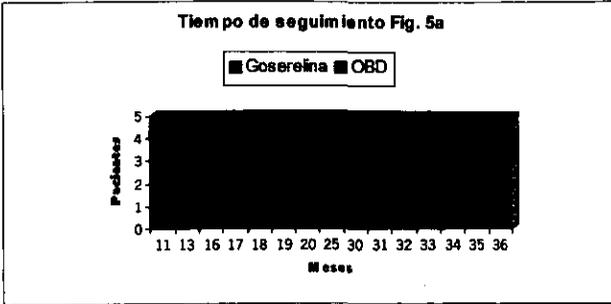


Metastasis oseas (Gamma grama oseas) Fig 4a



Patologías concomitantes FIG. 5





DISCUSION

En nuestro estudio encontramos que la incidencia del cáncer de próstata fue en promedio para ambos grupos fue de 75.74 años en promedio (Grupo A 74.4 años y grupo B 77.08 años) , concordando con las cifras nacionales.(1) La edad juega un papel importante en riesgo de mortalidad, la cual aumenta sugiriendo que la biología del tumor cambia con la edad.(11)

La distribución del estadio histopatológico fue idéntica entre los dos grupos con un predominio de los adenocarcinomas G2 con 15 pacientes que representa el 60% de los casos. El rastreo óseo metastásico arrojó los siguientes datos la mayoría de los pacientes se encontraron más de 6 metástasis, 17 pacientes(68%) del grupo A y 18 pacientes (72%). En estudios anteriores se da un papel de elemento pronóstico a las metástasis óseas, siendo seña de mal pronósticos más de 6 focos metastásicos. (12)

Las patologías concomitantes presentan gran importancia en la mortalidad total de los pacientes con cáncer de próstata, ya que son causas de ingresos hospitalarios frecuentes y aumentando como consiguiente la morbimortalidad no asociada la patología en estudio. Y la enfermedad sustancialmente más frecuentes son las de naturaleza cardiovascular (Hipertension arterial sistémica 25.3%, Diabetes mellitus 9.9%, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 5.8%, Linfoma 0.6%). En nuestro estudio también observamos alta incidencia de vasculocardiopatías siendo en los dos grupo de 9 pacientes: Grupo A (HAS 6 pac., ICC 2 pac. Y 1 pac. con vasculopatía periférica) y grupo B (HAS 6 pac. Y ICC 3 pac.). (13)

El seguimiento se llevo a cabo en un promedio de 30 meses en el grupo A y de 30.93 meses para el grupo B, con un promedio para ambos de 30.46 meses.

Los efectos adversos del tratamiento fue con predominio secundario el dolor óseo de 4 pacientes(16%) del grupo A y 2 pacientes (8%) en el grupo B; concordando con la literatura de la disminución del dolor óseo de 20-30% posterior a la instalación de la hormonoterapia.(14). El principal efecto adverso fué la presencia de bochornos siendo 15 pacientes (60%) afectados del grupo A y 12 pacientes (48%) del grupo B. Las complicaciones quirúrgicas se observaron solo en dos pacientes (8%) del grupo B. Todo estos datos son semejantes a los resultados de la literatura mundial. (11 y 15) .

Los fallecimientos ocurridos fueron 9 pacientes en total de pacientes (18%). La causa de muerte de cáncer prostático y metastásis fue 3 pacientes(1.2%) con un promedio de sobrevida de 13.66 meses esto en el grupo A y en el grupo B 2 pacientes (0.8%) con una sobrevida promedio de 17 meses fallecieron por está causa.

La progresión de la enfermedad se observo en el grupo A de 11 meses y para el grupo B de 12.25 meses, con un promedio para ambos grupos de 11.62 meses.

El tratamiento secundario utilizado en nuestra institución fue la flutamida, para así tener a los pacientes con un bloqueo adrogénico total.

CONCLUSIONES:

En el estudio realizado con un seguimiento promedio de 30.46 meses para ambos grupo tanto los paciente tratados con acetato de goserelina como a los que se les realiza orquiectomía bilateral deprivativa; encontramos que la presencia de efectos colaterales, progresión de la enfermedad y mortalidad, los resultados fueron semejantes en los dos grupos por un periodo de tiempo en este estudio de 11.62 meses, observamos que acetato de goserelina es tan efectivo como la orquiectomía deprivativa en pacientes en estadio DII. Pero debido al alto costo de este fármaco concideramos que la orquiectomía es una respuesta viable y económica para el tratamiento del cáncer de próstata.

Es la actualidad se ha observado que la terapeutica de elección para los pacientes con cáncer prostático es el bloqueo androgénico total observando mejor sobrevida y calidad de vida.(3)

RECOMENDACIONES

La orquiectomía puede ser utilizada como primer línea de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico (estadio clínico DII).

Al realizar la orquiectomía se sugiere utilizar la orquiectomía deprivativa subalbugínea, para así disminuir la afección psicológica y estética en los pacientes con esta patología.

En la actualidad se recomienda el bloqueo androgénico total como la mejor terapia para el manejo del cáncer prostático metastásico. Pudiendo ser tanto orquiectomía deprivativa más un antiandrógeno o un análogo de la LHRH más un antiandrógeno, siendo este último el ideal.

BIBLIOGRAFIA

1. Anuario de morbi-mortalidad. Secretaria de Salubridad y Asistencia. 1997.
2. Wingo PA, Troy T, Bolden S.: Cancer statistics 1995. *Cancer center J. Clin.* 45:8. 1995.
3. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer M.: Prostate cancer. 1 edition. Mosby. The mirror international. 1996.
4. Torres GA, Robert VA, Hernández TN.: Manual para el tratamiento del cáncer urogenital. 1 edición. 1995.
5. Leopold H, Lawson RK.: Enfermedades de la próstata. Edición. Panamericana, México. 1994.
6. Burnett AL, Chan DW, et al.: The value of serum enzymatic acid phosphatase in the staging of localized prostate cancer. *J. Urol.* 148:1832. 1992.
7. Myers C, Cooper M, Stein C, et al.: Suramin: A novel growth factor antagonist with activity in hormone refractory metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncology.* 10:881. 1992.
8. O'dowd GJ, Vertri RW, Orozco R, et al.: Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J. Urol.* 158:3. 1997.
9. Zonana FE, Zarate DA, Ricardez EA, et al.: PAC Urología, Cáncer de próstata parte II. 1 edición. 1998.
10. Brogden NR, Faulds D.: Goserelin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs and aging.* 6:4. 1995.
11. Krongrad A, Lain H, et al.: Mortality in prostate cancer. *J. Urol.* 156:3. 1996.
12. Soloway MS, Ishikawa S, et al.: Prognostic factors in patients with advanced prostate cancer. *Urology.* 33:8. 1989.
13. Krongrad A, Lain H, Lai Hong.: Hospitalization, inpatient physical therapy and institutionalization after hospital discharge of prostate cancer patients in south Florida. *J. Urol.* 159:3. 1998.
14. Eisenberg MA, Crawford ED, Wolf M, et al.: Prognostic factors in stage D II prostate cancer; important implications for future trials: result of a cooperative intergroup study (INT.0036). *Seminars in Oncology.* 21:5. 1994.