

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE I.S.S.S.T.E.

**Estudio de efectividad de Acetato de Leuprolide: 11.25 mg.,  
para el tratamiento del cáncer de próstata, en pacientes del  
Hospital Regional 1° de Octubre.**

Tesis para obtener el diploma de especialista en:  
**CIRUGÍA GENERAL.**

PRESENTA:

Dr. Joel Guerrero Brito.

Dr. Martín Cruz Rodríguez  
Asesor de tesis.

Dr. Nicolás Moisés Adame Pinacho

Director de tesis.



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.

ESTE LIBRO NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Autorizaciones



*[Handwritten signature]*

**Dr. Enrique Nuñez González**

Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación

*[Handwritten signature]*

**Dr. Vicente Rosas Barrientos**

Jefe de Investigación

*[Handwritten signature]*

**Dr. Alejandro Tort Martínez**

Jefe de Cirugía General

Profesor Titular del Curso de C.G.

*[Handwritten signature]*

**Dr. Martín Cruz Rodríguez**

Asesor de Tesis

*[Handwritten signature]*

**Dr. Nicolás Moisés Adame Pinacho**

Director de Tesis



**I.S.S.S.T.E.  
SUBDIRECCION MEDICA**

**19 MAR 2004**

**COORDINACION DE CAPACITACION  
DESARROLLO E INVESTIGACION**

Atestado a la Dirección General de Estudios de la  
Unidad de Investigación en Formas Alcohólicas... el  
contenido de este trabajo...  
NOMBRE: JOEL GUERRERO BRITO

FECHA: 05 - AGOSTO - 04  
*[Handwritten signature]*

## Agradecimientos

### A Dios:

Por haberme permitido conocer este hermoso mundo y poder disfrutar de su riqueza natural.

### A mi esposa y a mi hija:

Mis dos hermosas y bellas mujeres a las cuales admiro, amo y adoro; por su fuerza, amor, cariño, comprensión, alegría y su constante apoyo incondicional que fueron la clave perfecta para alcanzar la meta que emprendimos un día.

### A mi madre:

Por darme la mejor herencia y por su apoyo incondicional.

### A mis queridos y apreciables suegros:

Por su gran apoyo incondicional, por el enorme cariño que siempre me han demostrado y por sus diarias oraciones que fueron claves en mi ejercicio profesional.

### A mis maestros:

Por todas sus enseñanzas, por su ejemplo, experiencia, paciencia y confianza depositada en mi persona.

A todas aquellas personas que de alguna u otra forma me apoyaron a lo largo de este gran camino.

## Tabla de contenido

Indice	Página
Resumen.....	5
Abstract.....	7
Introducción.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Justificación.....	11
Material y Métodos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Perspectivas.....	27
Bibliografía.....	28

## ***Estudio de efectividad de Acetato de Leuprolide: 11.25 mg., para el tratamiento del cáncer de próstata, en pacientes del Hospital Regional 1° de Octubre.***

### Resumen

El cáncer de próstata es actualmente, la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo occidental (1). En los Estados Unidos, La mortalidad anual promedio por cáncer de la próstata, en el periodo de 1970 a 1994, fue de 523,854 para tasa de 22.01 por 100,000 años/persona en población blanca y de 99,011 para tasa de 47.21 por 100,000 años/persona en población negra (2). La mortalidad ajustada por edad se estableció en 22.7 muertes por 100,000 hombres y la incidencia de 75.3 casos, por 100,000 hombres (3). Para el año 2001, se estimaron 198,000 nuevos casos, con 31,500 muertes por cáncer de la próstata en los Estados Unidos (1), para una población total en el año 2000 de 282, 338, 631 habitantes. En nuestro país, con una población total en el año 2000 de 100, 349, 766 habitantes (4), con las cifras anteriores, esperaríamos un máximo aproximado de 70,369 nuevos casos de cáncer de la próstata. La prevalencia del cáncer de próstata en autopsias es de 30 a 40% en hombres de la 6ª a la 9ª décadas de la vida. El 1.05% de la población total lo expresara clínicamente. Los hombres mayores de 50 años para 1985, tuvieron 9.51% de probabilidad de tener un cáncer clínicamente manifiesto y 2.89% de posibilidades de morir por dicha causa (3).

La disponibilidad y utilización de la determinación de antígeno prostático específico a permitido que el diagnostico de cáncer se realice 5 a 10 años antes, lo que ha conducido una frecuencia mayor de cáncer diagnosticado por primera vez, en etapas más tempranas (1). No obstante, alrededor del 50% de los casos nuevos diagnosticados en los Estados Unidos, y aproximadamente el 75-80% en México, corresponde a enfermedad localmente avanzada o metastásica, lo que obliga a generar estrategias enfocadas al control de la enfermedad, paliación y mejoramiento de la calidad de vida.

Conforme se mejora el conocimiento de la historia natural del cáncer de la próstata y se estandarizan los criterios para definir el tipo de enfermedad y su evolución ajustados por grupos de edad, tomando en cuenta la morbilidad, el resultado de las diversas formas de tratamiento brinda mayor certidumbre (3). Para el paciente con cáncer localmente avanzado (C, o T3-T4N0M0) o con enfermedad metastásica (D, o Cualquier T,N+M+), la terapia hormonal, sustentada en el conocimiento de la andrógeno dependencia para la regulación de los tejidos prostático benigno y maligno, a partir de las observaciones de Huggins y Hodges en 1941 (5), tiene un papel bien establecido, ya sea en la forma inicial mediante orquidectomía bilateral y administración de estrógenos,(6). En 1982, Tolis y Cols. Mostraron la supresión de testosterona hasta niveles de castración, mediante la aplicación de un agonista del factor

liberador de hormona luteinizante y la comparabilidad de resultados clínicos en el alivio sintomático de pacientes manejados con estrógenos, pero con disminución de los efectos colaterales de los mismos (6). La utilización de antiandrógenos, como monoterapia o en combinación para lograr el bloqueo androgénico total y la utilidad del mismo en cuanto a sobrevida y calidad de vida se refiere, son motivo de controversia (7). El diagnóstico más temprano y la mayor expectativa de vida de los pacientes nos lleva a considerar además de la sobrevida, la calidad de vida, los efectos de las diversas modalidades de tratamiento y los aspectos de costo – beneficios y costo utilidad. El manejo durante mayor tiempo, con diversas alternativas y con un paciente mejor informado, se torna más flexible. Así, La posibilidad de la terapia intermitente, mediante la supresión farmacológica de los andrógenos, frente a la orquidectomía, debe de definirse en términos calidad de atención, factibilidad y costo beneficio y efectividad.

## Abstract

The cancer of prostate is actually, the second cause of death by cancer in the occidental world (1). In the United States, The average annual mortality by cancer of prostate , in the period of 1970 to 1994, was of 523,854 for rate of 22.01 by 100,000 years/person in white people and 99,011 for rate of 47.21 by 100,000 years/ person in black people (2). The mortality by age was established in 22.7 deaths by 100,000 men and the incidence of 75.3 event , by 100,000 men (3). By 2001 year, were estimated 198,000 new events, with 31,500 deaths by cancer of prostate in the United States (1) , for a total population in the 2000 year of 282, 338,631 habitants . In our country, with a total population in 2000 year of 100,349,766 habitants (4) , with the last cipher, we would wait an approximately maximum of 70, 369 new cases of prostate cancer . The prevalence of prostate of cancer in autopsies is of 30 % to 40 % in men of sixth to ninth decade of life. The 1.05% of total population will express it clinically. The men higher to 50 years for 1985 had 9.51% of provably cancer manifested clinically and 2.89% of death possibilities by this event (3).

The disposability and useful of the determination of specific antigen prostatic help us to the diagnostic of cancer was detected 5 to 10 years before, and we could diagnose the cancer by fist time more frequently, in earlier stage (1) Not even, almost the 50% in the new diagnose cases in the United states, and approximately the 75 % – 80 % in Mexico, corresponds to locally advanced disease or metastasic, And this produce approach strategies to the control of the disease , palliation and a better quality of life.

By the new elements in the knowledge in natural history of cancer of prostate and we try to find only one way to define this kind of illness and its evolution in specific groups of age, don't forget the illness , the result of any kind of treatments gives us the more natural certainty (3). For the patient with advanced local cancer (C, or T3 – T4NOMO) or with metastasic disease (D, or any T,N+M+), the hormonal therapy, based in the knowledge of the androgen dependency for the regulation of the tissues prostatic benign and malign by the studies of Huggins and Hodges in 1941 (5), had a better way established, in the start way with orquiectomy bilateral and the administration of strogen ,(6). In 1982, Tolis and Cols, show us the suppression of testosterone of to castration levels, with the application of a agonist liberty factor of the luteinizant hormone and the comparison of clinic results in the sintomatic relief of patients treated with strogens , but with less collateral effects of them (6) . The utilization of anti-androgens, as monotherapy or in combination to have a total androgenic blockade and the utility of this in an uperlife and quality of life, are topics of

controversy (7). The early diagnostic and the higher possibility of life in patients could provoke a better and longer life, the effects of different costs and treatment modality cost-benefit and utility-cost. The management during more time, with different alternatives and with a informed patient , would be more flexible. The possibility of intermittent therapy, with the pharmacologic suppression of the androgens, front of the orquidectomy, could define in quality and attention terms, feasible and cost-benefit and effectiveness.

## Introducción

La próstata es el órgano masculino que con mayor frecuencia padece los procesos benignos y malignos. El cáncer de próstata es el más común diagnosticado y es la segunda causa de muerte por cáncer en los varones de Estados Unidos. De todos los cánceres, la prevalencia de cáncer de próstata aumenta más rápido con la edad.

El riesgo de por vida de un hombre de 50 años para carcinoma prostático latente (detectado como hallazgo incidental en la autopsia, no relacionado con la causa de muerte) es de 40%; para carcinoma prostático evidente por clínica, 9.5% y para muerte por carcinoma prostático, 2.9%. (12)

Muchos factores han sido asociados con un aumento de riesgo de sufrir esta patología. La presencia de un eje hipotálamo-hipofisario-gonadal intacto y una edad avanzada son los factores de riesgo sobre los que existe más consenso a nivel universal. (13). Se desconoce cuáles son los factores relacionados con el proceso de envejecimiento son responsables de esta presentación. La probabilidad de que se desarrolle carcinoma prostático en un varón menor de 40 años es de 1 en 10,000; para varones de 40-59 años es de 1 en 103 y para varones entre 60-79 años, es de 1 en 8. Los varones afroamericanos tienen mayor riesgo para carcinoma prostático que los blancos. Además, en los primeros tiende a manifestarse en etapas más avanzadas que en los varones blancos. (12) Otros factores que han sido implicados en la etiología de este cáncer (si bien la relación hasta hoy no ha sido demostrada de forma concluyente) son el aumento de la actividad física y sexual, exposición a cadmio e ingestión excesiva de zinc y estrógenos.

La evidencia demuestra que un hombre con uno, dos o tres parientes de primer grado que tuvieron o tienen cáncer de próstata, tienen un riesgo de 2,5 y 11 veces, respectivamente, más elevado de padecer esta enfermedad. La transmisión del cáncer de próstata sigue un patrón mendeliano, autosómico dominante y es responsable del 43% de los casos que se observan de esta neoplasia maligna en hombres de menos de 55 años de edad y del 9% de todos los casos que se diagnostican antes de los 80 años. (13)

## Hipótesis

El acetato de leuprolide para aplicación trimestral de 11.25 mg, no requiere de menor número de consultas para el tratamiento hormonal del cáncer de la próstata localmente avanzado o metastásico (C o D, o cualquier T3 o t 4 ) y no es eficaz en mantener los niveles de supresión hormonal que la dosis de 3.75 mg de aplicación mensual.

## OBJETIVOS

### Generales:

1. Evaluar la eficacia y tolerabilidad de acetato de leuprolide 11.25 mg en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico.
2. Realizar un análisis comparativo en cuanto a beneficios para la Institución con la aplicación trimestral de acetato de leuprolide.

### Específicos:

1. Evaluar la respuesta clínica en pacientes con cáncer prostático tratados con acetato de leuprolide 11.25 mg.
2. Evaluar la respuesta bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con acetato de leuprolide de 11.25 mg.
3. Evaluar la respuesta tumoral en pacientes con cáncer de próstata tratados con acetato de leuprolide 11.25 mg
4. Evaluar la demanda de consulta en pacientes con cáncer de la próstata tratados con acetato de leuprolide 11.25 mg y conforme a resultados, la demanda potencial de estudios de laboratorio.

## Justificación

En la actualidad se utilizan en nuestra institución tanto para monoterapia como para bloqueo androgénico total 2 análogos LHRH, la goserelina, con presentación de 3.65mgs y el leuprolide, presentación de 3.75mgs, los cuales han demostrado ser igualmente eficaces en cuanto a efectividad clínica. Ello cumple con los objetivos de la supresión hormonal, los cuales consisten en observar una respuesta adecuada clínica, bioquímica y del tumor, mediante la evaluación de diferentes parámetros para cada índole respectivamente, y en forma secundaria para la aceptación del paciente.

La demanda de atención de pacientes y la cantidad de casos de cáncer de próstata actuales y por venir, con base a la prevalencia e incidencia señaladas, la factibilidad de disponer de acetato de leuprolide de 11.25 mg., en forma de microesferas de un polímero de DL-Lactic-co-glicólido, sistema que ha probado su efectividad de niveles sostenidos de medicamentos o vacunas por periodos de uno a cuatro meses (8) (9), para aplicación trimestral, nos orienta a realizar el presente estudio para evaluar la utilidad de la aplicación trimestral, en lo referente a efectividad, efectos colaterales en el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado o metastático, así como los beneficios para la institución, en cuanto a numero de consultas, de estudios de laboratorio entre otros.

## Material y Métodos

**Pacientes:** Enfermos tratados en el Servicio de Urología del Hospital Regional 1° de octubre, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente, con enfermedad metastásica, o localmente avanzada. Deben tener consentimiento informado para ingresar al estudio.

En la vista inicial se realizará la historia clínica del paciente y exploración física incluyendo tacto rectal, definiendo tamaño de la próstata y su consistencia. Si el paciente cumple con los criterios de selección será aceptado para el protocolo de estudio y recibirá el tratamiento por el transcurso de seis meses.

En la visita inicial se tomará una muestra de sangre para determinar los niveles de testosterona y de antígeno prostático y se evaluará el nivel de desempeño. Así mismo, se documentará la aparición de síntomas de agravamiento (flare-up) y eventos adversos desde el inicio del tratamiento.

Durante las primeras tres visitas mensuales también se determinarán los niveles de testosterona y de antígeno prostático, se evaluará el nivel de desempeño y se documentará la aparición de síntomas de agravamiento (flare up) y eventos adversos. El tacto rectal y el escrutinio óseo se realizarán si el médico investigador lo considera necesario. Repitiéndose a los seis meses.

Al inicio y al final del estudio se realizarán pruebas estándar de hematología, química sanguínea y urianálisis.

Al final del periodo del estudio serán calificadas las respuestas objetivas como respuesta completa, respuesta parcial, objetivamente estable (sin cambios) o progresión definida por los criterios del National Prostatic Cancer Project criteria.

## Resultado

Se incluyeron 15 pacientes, todos ellos portadores de cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico, a los cuales se les administro acetato de leuprolide 11.25mg., por vía intramuscular de manera trimestral; la 1ra. dosis se aplicó en la primera visita, con monitorización mensual del A.P.E. Las edades de los pacientes estudiados fueron entre los 50 y 90 años (cuadro 1).

**CUADRO 1. Pacientes por grupo de edad portadores de Carcinoma Prostatico localmente avanzado o metastasico.**

<b>E D A D</b>	51-60	1
	61- 70	3
	71 - 80	8
	81-90	3
	91 – 100	0

**C  
a  
P  
R  
O  
S  
T  
A  
T  
I  
C  
O**

Se observó que la edad de presentación del cáncer de próstata en estos sujetos, corresponde con las estadísticas internacionales (> 50 años) en la aparición de esta enfermedad. El mayor número de pacientes con cáncer de próstata (53%) se encontró entre las edades de 71 a 80 años; el menor número de pacientes con esta enfermedad (6.66%) se encontró entre los 51 años y los 60 años.

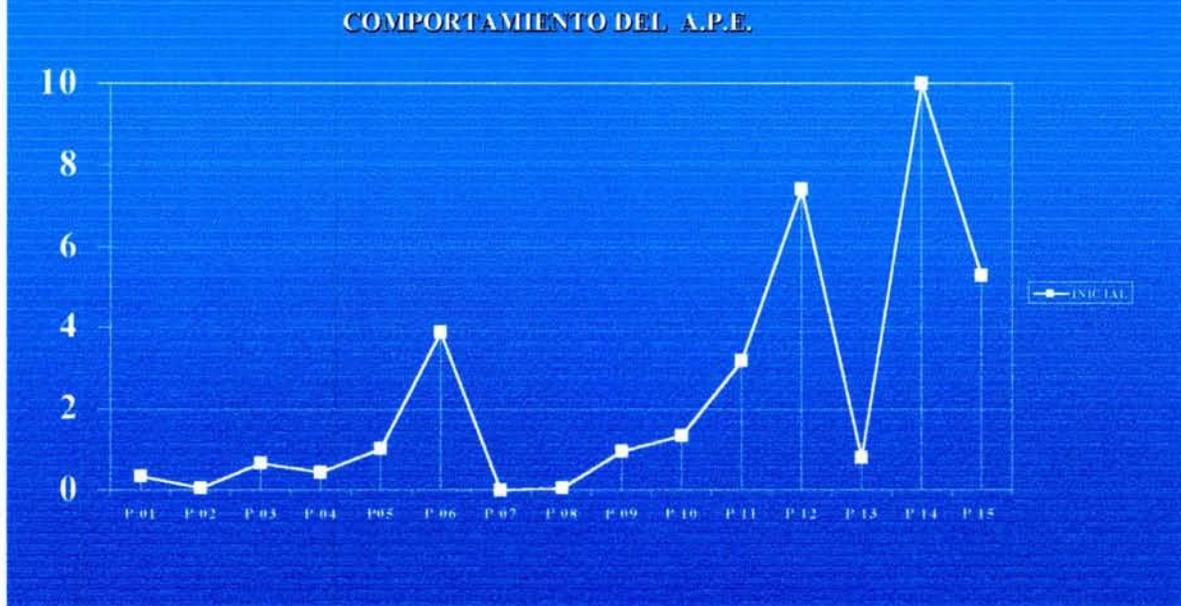
El registro del antígeno prostático específico inicial se llevo a cabo, de acuerdo a los grupos de edad de los 15 pacientes portadores de cáncer prostático. Todos ellos (100%), con tratamiento previo con bloqueo androgénico, ya sea con monoterapia o con terapia combinada para el control de esta enfermedad, registrando los siguientes niveles del A.P.E. (cuadro 2).

**CUADRO 2.. Antígeno prostático específico inicial en los pacientes con Carcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico.**

<b>A·P·E n·g / m·l</b>	<b>I·N·I·C·I·A·L</b>	1	8
		1 - 4	4
		4.1 - 10	3
		10	0
		<b>P·A·C·I·E·N·T·E·S</b>	

El 80% de los pacientes portadores del carcinoma prostático, se mantenía con un control adecuado de la enfermedad, con valores del A.P.E., por debajo de 4ng/ml., sólo en tres pacientes (20%) se observó valores del A.P.E., superior a 4ng/ml. El 53.3% de los pacientes tenía cifras del A.P.E menores de 1ng/ml. (fig. 1).

**FIG. 1. Registro del antígeno prostático específico inicial en pacientes con carcinoma prostático localmente avanzado o metastásico.**



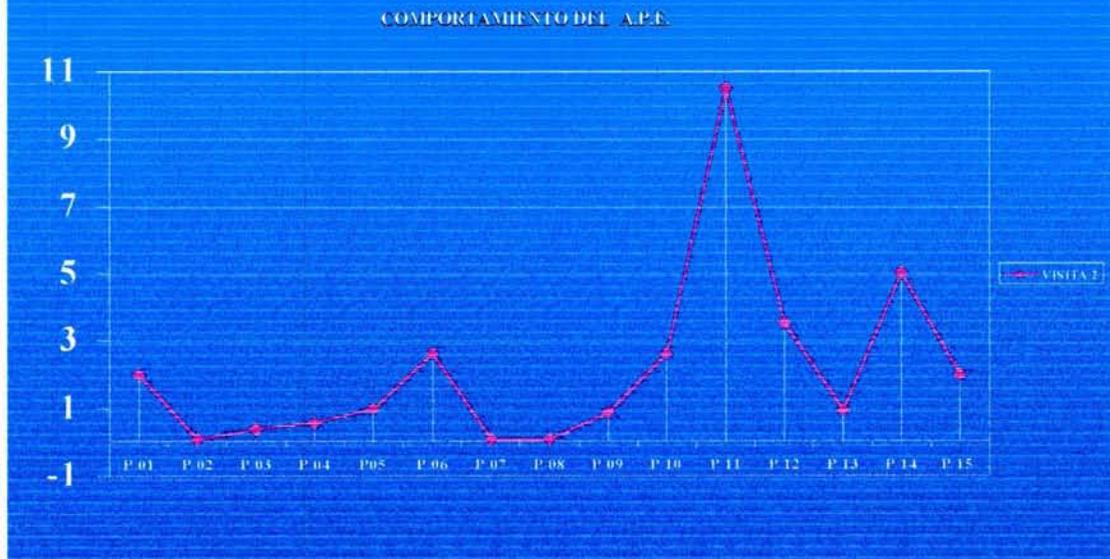
El seguimiento mensual del A.P.E. se llevo a cabo en la segunda visita (ya con la aplicación del medicamento), en donde se registró nuevamente el mayor número de pacientes (80%) con un control de la enfermedad adecuado; teniendo valores del A.P.E. por debajo de 4ng/ml. Sólo el 6.66% de los pacientes tenían valores por arriba de 10ng/ml. El 13.33% con valores de A.P.E mayor de 4 ng/ml y menor de 10ng/ml (cuadro 3).

**CUADRO 3. Antígeno prostático específico durante la segunda visita en los pacientes portadores de Carcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico, con tratamiento de acetato de leuprolide 11.25mg.**

A.P.E ng/ml	2 a V I S I T A	1	8	P A C I E N T E S
		1 - 4	4	
		4.1 - 10	2	
		10	1	

El cáncer de próstata en el 80% de los pacientes se mantuvo controlado, reportando niveles del A.P.E por debajo de los 4ng/ml (fig.2); el acetato de leuprolide 11.25mg. es aceptado adecuadamente en el 100% de los pacientes, sin mostrar hasta el momento algún efecto secundario. Se detectaron dos pacientes (13.33%) con resultado del A.P.E. por arriba de 4ng/ml.

**FIG. 2. Registro del antígeno prostático específico durante la segunda visita en los pacientes portadores de Carcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico, con tratamiento de acetato de leuprolide 11.25mg.**



Durante la tercera visita, el antígeno prostático específico, en el 86.66% de los pacientes con cáncer de próstata se mantuvo por debajo de los 4ng/ml. Teniendo sólo dos pacientes (13.33%) con valores del A.P.E. por arriba de 4ng/ml. (cuadro 4). Se observa que el 86.66% de los pacientes tienen un buen control de la enfermedad y el 100% de los pacientes con buena tolerancia al medicamento.

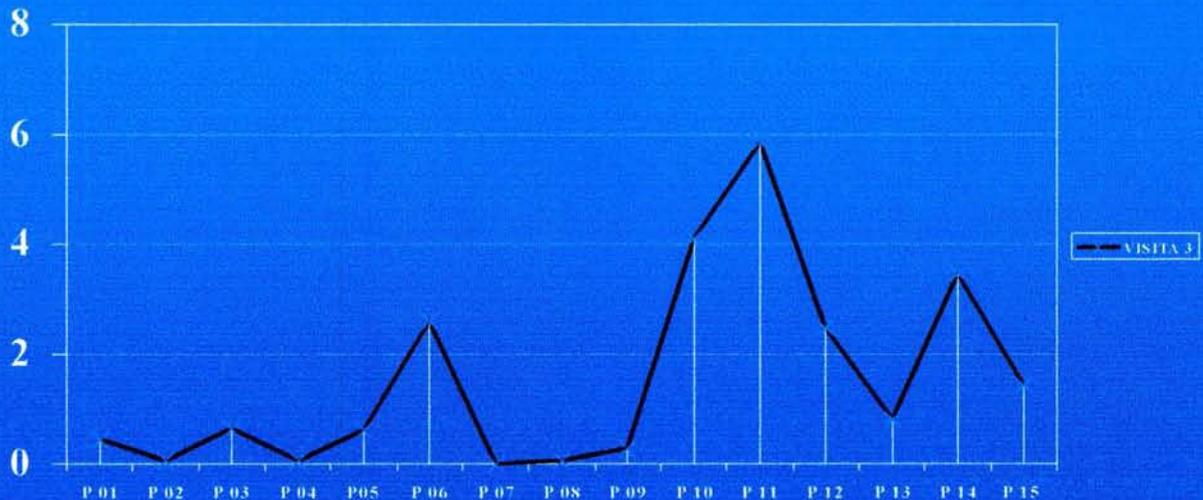
**CUADRO 4. Antígeno prostático específico durante la tercera visita en los pacientes portadores de Carcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico, con tratamiento de acetato de leuprolide 11.25mg.**

A.P.E. ng/ml	3 a V I S I T A	<	1	9	P A C I E N T E S
		1 - 4	4		
		4.1 - 10	2		
		> 10	0		

La monitorización mensual del A.P.E. nos permitió observar (en esta tercera visita) el comportamiento del cáncer de próstata y la efectividad del acetato de leuprolide 11.25mg. para el control de esta patología (fig.3).

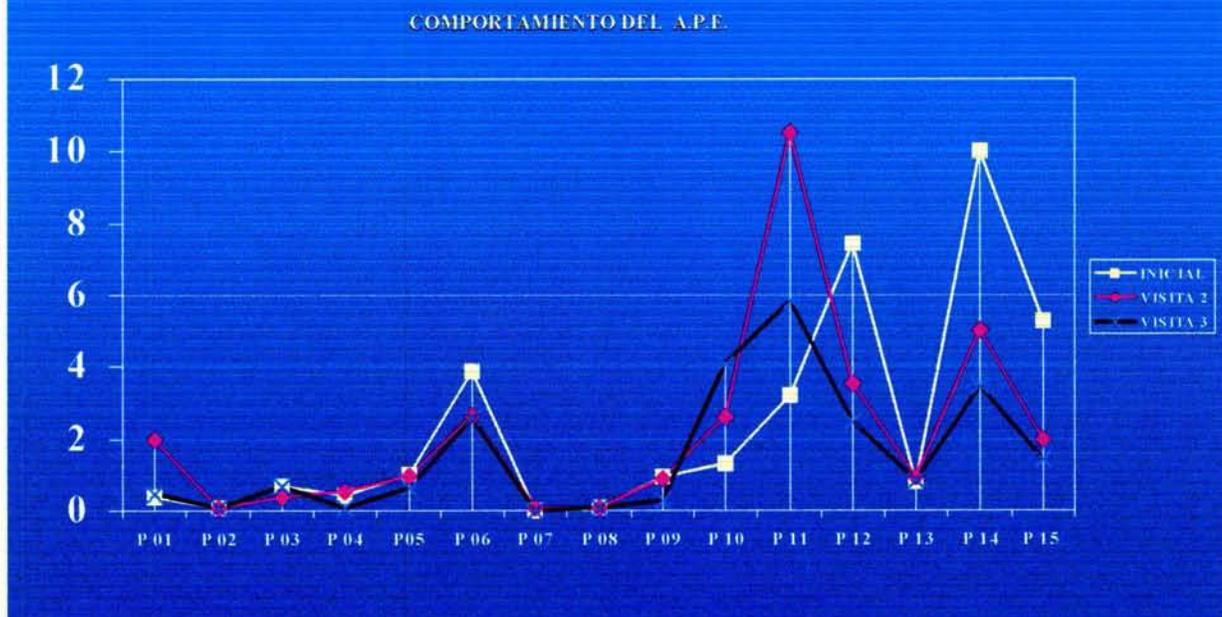
**FIG.3. Registro del antígeno prostático específico durante la tercera visita en los pacientes portadores de Carcinoma Prostático localmente avanzado o metatásico, con tratamiento de acetato de leuprolide 11.25mg.**

COMPORTAMIENTO DEL A.P.E.



Así mismo nos fue posible observar la mejor tolerancia en esta presentación que en la de 3.75mg. La vía de administración es más cómoda y mejor aceptada por los pacientes en este estudio. El comportamiento del antígeno prostático específico se reportó en el 93.33% de los pacientes con valores por debajo de los 4ng/ml. Observándose sólo el 6.66% con cifras del A.P.E. por arriba de 4ng/ml (fig.4).

**FIG.4. Registro de la Efectividad de acetato de leuprolide 11.25 mgs., en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico, en relación al A.P.E.**



La testosterona, hormona androgénica que se utiliza como monitor para evaluar de manera indirecta el comportamiento del cáncer prostático y la respuesta que se tiene al tratamiento con monoterapia, en los pacientes en estudio. Se encontró, que el 100% de los sujetos tenían desde su inicio concentraciones séricas de testosterona por debajo de los 3ng/dl., indicando que estos pacientes se encontraban con un bloqueo androgénico adecuado con su tratamiento previo (cuadro 5).

**CUADRO 5. Registro de la testosterona inicial en los pacientes portadores de carcinoma prostático localmente avanzado o metastásico.**

<b>T E S T O S T E R O N A  I N I C I A L E S / P I</b>	0 – 3	15	<b>P A C I E N T E S</b>
	3 – 10	0	
	10	0	

El registro de la testosterona se inicio desde la primera visita del paciente al consultorio., donde se observo que el 100% de estos pacientes contaban con un bloqueo androgénico adecuado, con niveles de testosterona por debajo de 3ng/dl.. En esta primera visita se administro acetato de leuprolide a dosis de 11.25mg. Llevándose un seguimiento del comportamiento de la hormona mensualmente para evaluar la eficacia del medicamento (fig.5).

**FIG. 5 Registro de la testosterona inicial en los pacientes portadores de Carcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico.**

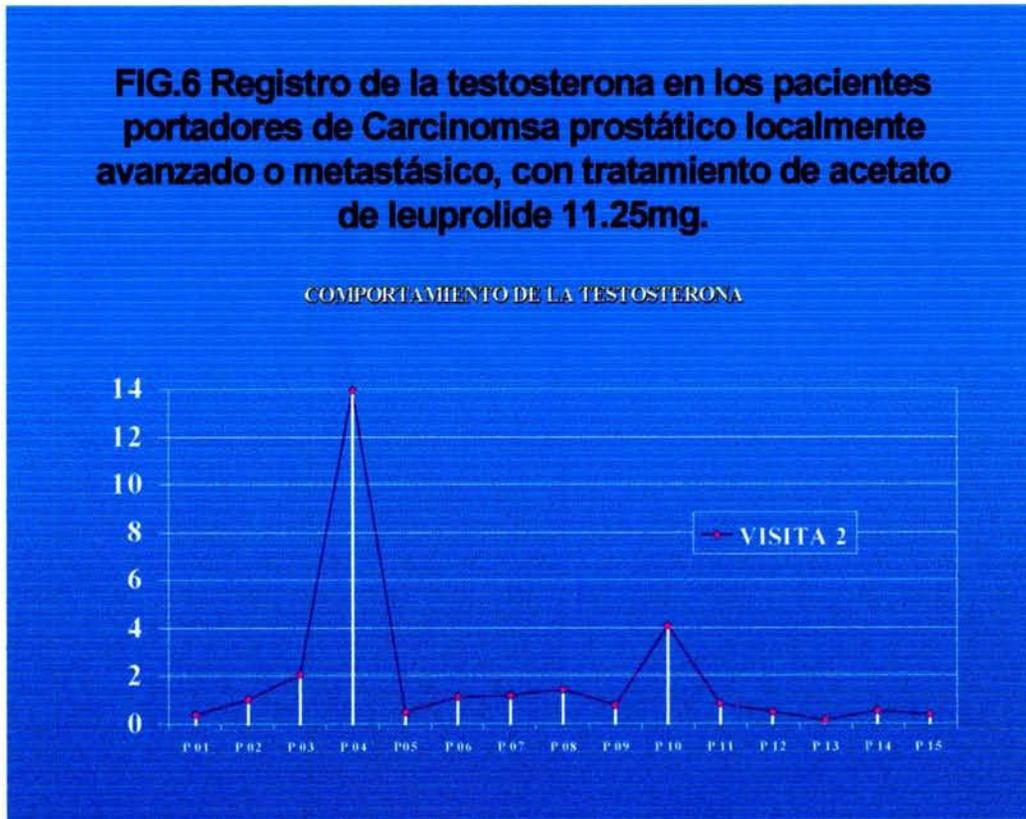


En la segunda visita (ya con aplicación del medicamento) se observó que el 86.66% de los pacientes tuvieron niveles de testosterona menor a 3ng/dl; el 6.66% por debajo de 10ng/dl y el 6.66% tuvo niveles de testosterona por arriba de los 10ng/dl, sin embargo el 100% de estos pacientes mostraron niveles de testosterona menor a los 50ng/dl, lo que indica que el nivel de castración es adecuado, manteniendo un excelente bloqueo androgénico y un control de la enfermedad adecuado. (cuadro 6. Fig.6).

**CUADRO 6. Registro de la testosterona durante la segunda visita en los pacientes postadores de Carcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico con tratamiento de acetato de leuprolide 11.25mg.**

0 - 3	13
3 - 10	1
10	1

PACIENTES



Durante la tercera visita, se destacó que el 100% de los pacientes mantuvieron niveles de testosterona por debajo de los 3ng/dl., lo que indica que mantuvieron un buen control de la enfermedad y con un adecuado bloqueo androgénico. (cuadro7, Fig. 7). El 100% de estos pacientes tuvieron buena tolerancia al medicamento, disminuyendo en un 100% la sintomatología vasomotora, somnolencia y sudoración.

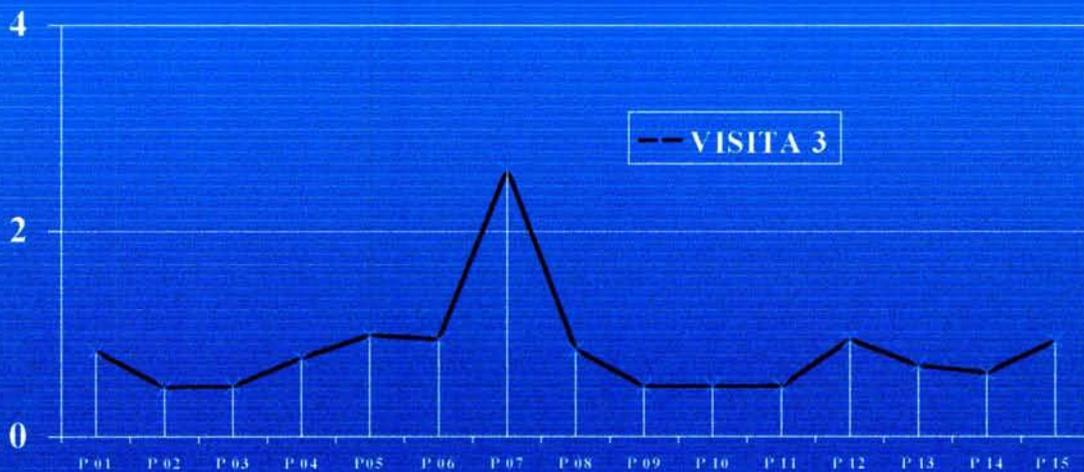
CUADRO 7. Registro de la testosterona durante la tercera visita en los pacientes postadores de Carcinoma Prostático localmente avanzado o metastásico, con tratamiento de acetato de leuprolide 11.25mg.

0 - 3	15
3 - 10	0
10	0

PACIENTES

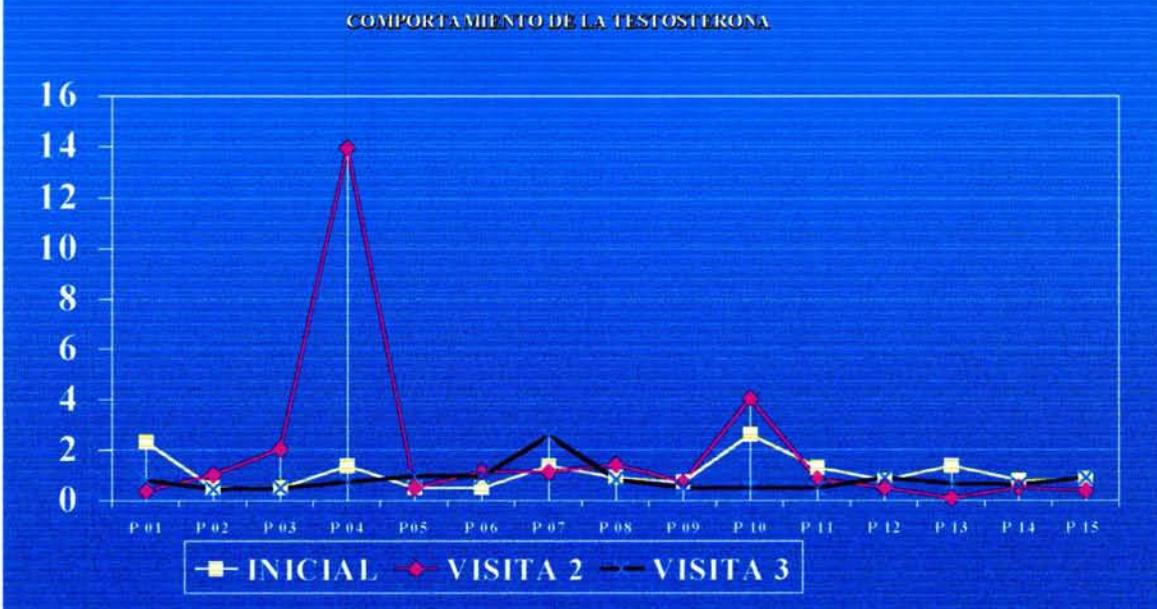
**FIG.7 Registro de la testosterona durante la tercera visita en los pacientes portadores de carcinoma prostático localmente avanzado o metastásico, con tratamiento de acetato de leuprolide 11.25mg.**

COMPORTAMIENTO DE LA TESTOSTERONA



En el 100% de los pacientes, el comportamiento de la testosterona siempre se mantuvo por debajo de los niveles de castración, aun con la aplicación del acetato de leuprolide 11.25mg. Se observó una mejoría del 100% posterior a la aplicación del medicamento, manteniendo de manera sostenida niveles de testosterona por debajo de los 4ng/dl. Se registró un adecuado control de la enfermedad con un bloqueo androgénico excelente; con tolerancia y disminución de los efectos adversos al tratamiento del 100% (fig.8). No hubo abandono del estudio por parte de los pacientes, todos se mostraron satisfechos.

**FIG.8 Registro de la efectividad de acetato de leuprolide: 11.25 mgs., para el tratamiento de cáncer de próstata, en relación a la testosterona.**



## Discusión

Los resultados del estudio hasta la fecha indican que, por lo menos a corto plazo, el acetato de leuprolide a dosis de 11.25mg. a resultado ser muy eficaz como alternativa de monoterapia para el cáncer de próstata; fué bien tolerado y aceptado por los pacientes en un 100%. Disminuyendo al 100% los efectos adversos del medicamento (fenómenos vasomotores, somnolencia y sudaciones). Se mantuvo un bloqueo androgénico en el 100% de los pacientes con niveles de testosterona por debajo de los 4ng/dl. En el 93.33% de los pacientes se mantuvo bien controlada la enfermedad con niveles del A.P.E por debajo de los 4ng/dl.

El uso de acetato de leuprolide 11.25mg. (agonista de la LHRH), depositado a intervalos de 3 meses, ha permitido inducir la deprivación androgénica sin orquiectomía o la administración de otro medicamento. Ha demostrado ser seguro, eficiente y bien tolerado en el 100% de los pacientes; disminuyendo significativamente (33.4%) el número de consultas y el número de estudios de laboratorios solicitados como seguimiento en el control de la enfermedad. Sin embargo, se debe de tomar en cuenta que el carcinoma de próstata se compone de un grupo heterogéneo de células, unas dependientes de los andrógenos para su crecimiento, que mueren al suspender la estimulación hormonal, otras hormonosensibles, que al suspender el aporte hormonal quedadn en fase quiescentes y, el tercer grupo, el de las células hormonorresistentes, la respuesta a la hormonoterapia es mayor y más duradera.

La tasa de respuesta está determinada por otros factores: los inherentes al tumor, al huésped y al afección de varios órganos hacen que la posibilidad de una respuesta al tratamiento disminuya; de la misma manera, a menor grado de diferenciación, menor posibilidad de respuesta a la terapéutica hormonal.

## Conclusiones

1.- El acetato de leuprolide en dosis de 11.25mg, de aplicación trimestral, demostró ser efectivo en un 100% como monoterapia hormonal para el control del cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico, manteniendo estable la respuesta tumoral en el 100% de los pacientes.

2.- La efectividad del acetato de leuprolide 11.25mg. se demostró en base al comportamiento monitorizado del antígeno prostático específico y al de la testosterona en sangre. Manteniendo, ambos, niveles por debajo de 4ng/ml. en el 93.3% de los pacientes y 4ng/dl. en el 100% de los pacientes, respectivamente.

3.- La seguridad del acetato de leuprolide 11.25mg. se determinó en base a la tolerancia y disminución de los efectos secundarios al medicamento (síntomatología vasomotora, sudaciones y somnolencia) en el 100% de los pacientes.

4.- Se observó una disminución del 33.4% en el número de consultas de estos pacientes, teniendo un total de consultas de 4 en los seis meses (tiempo de duración del estudio). Esto fue determinado por el registro que se lleva mensualmente en el seguimiento del paciente.

## Perspectiva

1.- Diseñar estudios encaminados a evaluar la eficiencia de la utilización del acetato de leuprolide 11.25mg. como monoterapia, a un mayor número de pacientes portadores de cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico, para el control de esta enfermedad y mejorar su calidad de vida.

2.- Diseñar y establecer programas para la detección oportuna del cáncer de próstata, en estadios iniciales, para todos los varones mayores de 50 años, en las unidades de primer nivel de atención, para disminuir el número de pacientes portadores del carcinoma prostático en estadios avanzado.

## Bibliografía

- 1) Schulman, C.C., Anderson, B.J., Bangma, H.C. and Marberger, J.M.: Prevention and Screening. Eur Urol Suppl 1. 2002:3-9.
- 2) Atlas of Cancer mortality in the United States, 1950 – 1994. Ed. National Institutes of Health and National Cancer Institute. 1999; Pag. 36.
- 3) Stamey, A.T. and McNeal, E.J.: Adenocarcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology. 6<sup>th</sup> edition, Vol 2, pag.1159; 1992.
- 4) United States Census Bureau data.
- 5) Huggins, C. and Hodges, C.V.: studies on prostate cancer; effect of castration, estrogen and of androgen injection on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res.1941;1:293.
- 6) Chu, M.F., Jayson, M., Dinnen, J.M., Perez, R., Harkaway, R. and Tyler, C.R.: A clinical study of 22.5 mg. LA -2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol. 2002; 168: 1199.
- 7) De Rijke M.T., Derobert, E.: Prognostic factor analysis in patients with advanced prostate cancer treated by castration plus anandron or placebo: A final update. Eur Urol. 2002; 42:139.146.
- 8) Shameem, M., Lee, H., De Luca, P.P.: A short – term (Accelerated Release) approach to evaluate peptide release from PLGA depot formulations. AAPS Pharmasci. 1999; 1(3): article 7.
- 9) Woo, H.B., Kostansky, W. J., Gebrekidan, S., Dani, A.B., Thanoo, B.C., De Luca, P.P.: Preparation, caracterizacion and in vivo evaluation of 120 – day poly (D,L-lactide) leuprolide microspheres. J Con Rel 2001; 75:307-315.
- 10) Sharifi,R., Knol, K.D., Smith,J and Kramolowsky E.: Leuprolide acetate (30 mgs) Depot every four months) in the treatment of advanced prostate cancer. Urology 1998; 51(2)271-276.
- 11) Schmidt, J.D., Scott, W.W. and Gibbons R et Al.: Chemotherapy Programs of the National Prostate Cancer Project (NPCP). Cancer. 1980; 45:1937 – 1946.
- 12) Urología general de Smith. Emil A. Tanagho; Jack W. McAninch 12<sup>a</sup>. edición . traducuda de la 15<sup>a</sup>. edición en inglés. Manual Moderno.
- 13) M.D. Anderson Oncología. Barry W.Feig;David H. Berger; George M. Fuhrman. M.D. Anderson Cancer Center, DEPARTMENT OF surgical Oncology Houston, Texas. Segunda edición. Hospital manual.Marban.