



11246 4 203  
**Universidad Nacional Autónoma  
de México**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
SECRETARIA DE SALUD

**Tratamiento del Cáncer de Próstata en  
Estadio Avanzado.  
Análisis de los Criterios de Progresión.**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**ESPECIALISTA EN**  
**U R O L O G I A**  
**P R E S E N T A :**  
**DR. SERGIO CARRASCO BETANZOS**

MEXICO, D.F.

FEBRERO 1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

I N D I C E

|                   |    |
|-------------------|----|
| Introducción      | 1  |
| Justificación     | 18 |
| Objetivos         | 20 |
| Hipótesis         | 22 |
| Material y Método | 23 |
| Resultados        | 30 |
| Discusión         | 34 |
| Conclusiones      | 39 |
| Apéndice          | 41 |
| Bibliografía      | 42 |

TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA EN ESTADIO AVANZADO

ANALISIS DE LOS CRITERIOS DE PROGRESION

DR. SERGIO CARRASCO BETANZOS

DEDICACIÓN A :

MIS PADRES

POR FORTALECER MI VOLUNTAD DE CONCLUIR  
TODO LO QUE SE HA INICIADO.

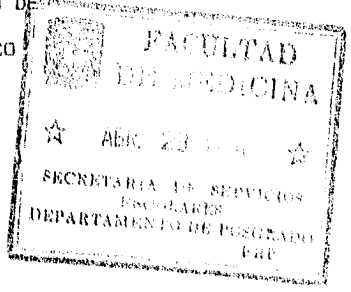
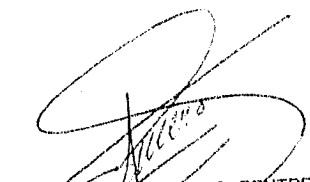
MIS HERMANOS

POR SU COMPRESION Y APOYO INCONDICIONAL.

DR. ALBERTO BAZAN SOTO

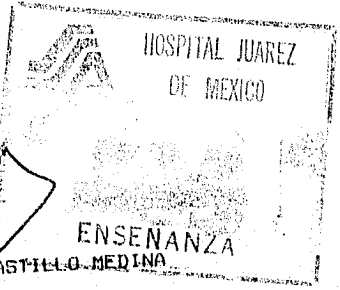
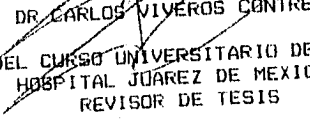
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
UROLOGIA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
ASESOR DE TESIS

*Alberto Bazan Soto*



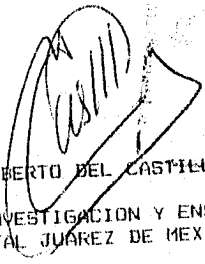
DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

JEFE DEL CURSO UNIVERSITARIO DE UROLOGIA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
REVISOR DE TESIS



DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA

JEFE DE INVESTIGACION Y ENSEANZA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



## I N T R O D U C C I O N

El adenocarcinoma de la próstata es el cáncer más frecuente entre los hombres de los Estados Unidos y el mundo, la tasa de mortalidad corregida para la edad asociada con el adenocarcinoma de la próstata para 1984 fue de 22.7 muertes por cada 100,000 hombres y la incidencia es de 75.3 casos por cada 100,000 hombres. (27)

En nuestro país el carcinoma de la próstata representa el cáncer más frecuente en el sexo masculino, así como el 12.1% del total de cánceres en el hombre y ocupa el 49 lugar general en frecuencia después del cáncer de cervix, mama y linfomas. (28)

El cáncer de próstata es muy infrecuente antes de los 50 años, pero su frecuencia aumenta con una pendiente a partir de ese momento hasta alcanzar un pico máximo o meseta en la novena década de la vida. (27)

La prevalencia del adenocarcinoma de la próstata en las autopsias es de 15% en la sexta década de la vida, llega al 30% en la séptima, al 40% en la octava década y al 50% en la novena; con un promedio global del 30% al 40%.

Si se presume un riesgo de cáncer de próstata histológico (detectado en la autopsia) durante toda la vida del 42%, se infiere que un 7% de los hombres con cáncer histológico fallecerán por causa de esa enfermedad. (27)

A menudo, las lesiones se descubren en etapas avanzadas, casi la tercera parte de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico se estima que el 80% de ellos pueden morir a consecuencia del cáncer de próstata. (23)

La historia natural del cáncer de próstata se define por las manifestaciones clínicas y patológicas de la neoplasia desde su aparición hasta la muerte del huésped no tratado. Esto proporciona un parámetro para juzgar la contribución del tratamiento.



Las lesiones en estadio A se consideran no identificables y se descubren en forma incidental durante la adenomectomía.

Las lesiones en estadio B se caracterizan por ser obvias en el tacto rectal, están confinadas a la cápsula prostática y no se acompañan de metástasis.

Como se hizo saber en párrafos anteriores los estadios bajos son el A y el B y solamente el 26% del cáncer de próstata se encuentra en estos dos estadios tempranos de la enfermedad. (20)

BASES BIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPIA ENDOCRINA  
EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

El cáncer de próstata es el más sensible a la manipulación de todos los cánceres hormono-sensibles y la terapia endocrina es de hecho el tratamiento más frecuentemente utilizado para ésta enfermedad y en efecto el bloqueo androgénico se reconoce como el único y eficiente tratamiento disponible para el cáncer de la próstata en estadio avanzado. (6,7)

Sin embargo, los beneficios recientes de la terapia neoadyuvante administrada a la prostatectomía radical o a la radioterapia en estadios tempranos de la enfermedad indican claramente que el bloqueo androgénico ha llegado a ser probablemente parte de la terapia o la terapia única del cáncer de próstata en todos los estadios del padecimiento.

Es de primordial importancia tener muy claro el mecanismo de formación de andrógenos y su acción en la próstata humana para el desarrollo del uso científico y racional de la terapia endocrina del cáncer de próstata. (8,12)

Huggins y Hodges reportaron en 1941 inicialmente la sensibilidad a los andrógenos del cáncer de próstata, la supresión de andrógenos de origen testicular ha sido la piedra angular en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado; logrado generalmente por castración quirúrgica o endocrina mediante altas dosis de estrógenos. (12)

Es importante recalcar que el hombre además de poseer un sistema endocrino altamente especializado, tiene una amplia formación de esteroides sexuales a nivel de tejidos periféricos.

De hecho, mientras que los ovarios y los testículos son las fuentes exclusivas de estrógenos y andrógenos respectivamente en los mamíferos inferiores, la situación es muy diferente en los primates superiores, en quienes los esteroides sexuales en la mayor proporción son sintetizados localmente, de este modo proveen un control autónomo en los tejidos blancos, los que son capaces de ajustar la formación y metabolismo de esteroides sexuales requeridos localmente. (13)

## PRODUCCION DE ANDROGENOS EN EL ADULTO

El conocimiento de la importancia de los andrógenos testiculares en el cáncer de próstata, ha demostrado un hallazgo más importante aún en el campo de la endocrinología sobre el cáncer de próstata y es que en el hombre y otros primates; la presencia de las glándulas suprarrenales; secretan grandes cantidades de esteroides precursores inactivos (dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstendiona) los cuales se convierten en potentes andrógenos en los tejidos periféricos incluyendo la próstata.

De hecho, los niveles plasmáticos de sulfato de dehidroepiandrosterona en el adulto es de 100 a 500 veces mayor que la testosterona, de ésta forma proporciona grandes cantidades de sustrato necesarios para convertirlos en andrógenos en la próstata y en otros tejidos periféricos. (15,17)

Intracrinología; es el término acuñado para la síntesis local de esteroides activos en los tejidos periféricos. Los andrógenos activos sintetizados localmente en la próstata realizan su acción interactuando con los receptores de andrógenos en la misma célula en donde su síntesis se llevó a cabo. Los esteroides suprarrenales precursores DHEA-s, DHEA y androstendiona son captados por la célula y se transforman en andrógenos activos de ésta forma estimulan el crecimiento de la próstata.

Aunque la castración (con orquiectomía o utilizando GnRh agonistas) produce una reducción del 95% de la concentración sérica de testosterona, efecto menor se observa en lo que a la próstata respecta relacionado con los niveles de dihidrotestosterona intraprostática. (25)

De hecho, después de la castración quirúrgica o médica, la concentración intraprostática de dihidrotestosterona permanece por arriba del 40% del promedio en los hombres normales, otros valores de importancia son los andrógenos suprarrenales, los niveles de los principales metabolitos de andrógenos 5 alfaandrosteno, 17 beta androstendiol, androsterona y sus derivados glucoronidados se reducen a sólo un 50% posterior a la castración de esta manera se reflejan los altos niveles de precursores esteroides de andrógenos suprarrenales que se convierten en dihidrotestosterona en los hombres castrados.

Contrario a lo que previamente y en forma errónea se consideró de que los testículos eran responsables del 95% de la producción de andrógenos en el hombre, como se demuestra en forma simple los niveles de testosterona sérica circulante y como está bien comprobado, el tejido prostático transforma en forma eficiente a los precursores inactivos de esteroides de origen suprarrenal (DHEA-s DHEA y androstendiona) en andrógeno activo; la dihidrotestosterona.

En efecto la próstata sintetiza sus propios andrógenos. (14, 15, 25)

Es necesario reconocer que aunque los GnRH agonistas ofrecen un método más aceptable de castración libre de importantes efectos indeseables que producen los estrógenos, no podemos esperar un mejor pronóstico del cáncer de próstata del logrado con la orquiectomía, ya que los efectos de los agonistas GnRH son limitados igual que el bloqueo androgénico logrado con orquiectomía. (8,9,10,11)

Sin embargo, ya que los GnRH agonistas producen una elevación transitoria de los andrógenos (testosterona) en los 5 a 12 días iniciales, existe el riesgo de una exacerbación de la enfermedad por el efecto de "llamarada" en la enfermedad; en éste período nunca deben administrarse los agonistas de GnRH solos, siempre debe protegerse con una antiandrógeno puro para eliminar la acción negativa de los GnRH al inducir la elevación de la testosterona circulante. (11)

## IMPORTANCIA DE LOS ANTI-ANDROGENOS PUROS

Ya se ha mencionado que aproximadamente el 60% de los andrógenos pueden ser suprimidos en forma segura con orquiectomía con agonista de GnRH, sin embargo existe un 40% del total de la dihidrotestosterona sintetizada en el tejido prostático, la cual tiene origen en los precursores esteroides procedentes de las suprarrenales, que se encuentran libres y continúan estimulando el crecimiento neoplásico de la próstata a pesar de la castración en los hombres adultos.

Los antiandrógenos son un paso esencial en la acción de las células que son blancos de los andrógenos, ya que al unirse a proteínas receptoras a nivel nuclear, resulta en un enfoque lógico para el control de los andrógenos de origen suprarrenal al interferir con los receptores de testosterona o dihidrotestosterona en la célula prostática neoplásica. (13)



Un antiandrógeno se define estrictamente como un compuesto que inhibe a la acción androgénica a nivel de receptor a andrógenos y no actúa a nivel central como inhibidor de la secreción de gonadotropinas o bloqueando la formación de andrógenos al interferir con las enzimas en la esteroidogénesis.

Ya que el cáncer de próstata es tan sensible a los andrógenos un bloqueo androgénico máximo es necesario y deben utilizarse compuestos con alta especificidad y afinidad para los receptores y no deberán tener ninguna actividad androgénica,estrogénica,progestacional o actividad glucocorticoide ni hormonal o antihormonal.

Pocos fármacos tienen estas características, el primer antiandrógeno disponible fue un derivado de esteroide el acetato de ciproterona. La flutamida fue el primer antiandrógeno puro descubierto y más recientemente dos análogos de la flutamida se desarrollaron ( Nilutamida y Casodex). (5,24)

Con el desarrollo de pruebas más específicas y más sensibles a la actividad androgénica y antiandrogénica, se han encontrado que todos los derivados de progestinas hasta hoy disponibles ( acetato de ciproterona, acetato de megestrol, y medroxiprogesterona ) tienen actividad intrínseca androgénica y baja actividad antiandrogénica que no se observa en los antiandrógenos no esteroideos como la flutamida y sus análogos. (24,26)

Como resultado de la eficacia variable de los diferentes antiandrógenos es esencial que el término terapia combinada, se defina como lo fue originalmente, se asocie a la castración médica o quirúrgica un antiandrógeno puro, como la flutamida o sus análogos.

Aunque sólo los compuestos no esteroideos hasta ahora comercialmente muestran actividad antiandrógeno puro, y todos los derivados de progestinas disponibles en este momento muestran actividad mixta de agonista/antagonista, es muy posible que los derivados esteroideos con acción antiandrógenos puro puedan ser sintetizados en un futuro. (26)

IMPORTANCIA DE LOS FACTORES PRONOSTICOS EN EL CANCER  
DE PROSTATA AVANZADO

En el momento actual, la mayoría de los hombres con cáncer de próstata no tienen enfermedad confinada al órgano en el momento del diagnóstico. En el 65% de los casos el hueso es el único sitio que presenta metástasis.

Por lo tanto la terapia endocrina continúa como una forma de tratamiento una vez que la enfermedad neoplásica presenta metástasis.

Aunque la supresión androgénica es efectiva en el 70-80% de los hombres, la enfermedad tiene una expectativa de recurrir en los próximos 18 a 36 meses.

De esta manera se hace imperiosa la necesidad de reconocer los predictores más importantes en los casos que presentan una sobrevida más prolongada.

El conocimiento de los factores pronósticos es valioso en análisis retrospectivos y en cualquier estudio clínico para determinar el resultado del tratamiento. (2,4,21)

Hay muchas razones importantes para determinar los factores pronósticos.

- 1.-Conocer la historia natural de la enfermedad e identificar aquellos factores que influyan en los resultados.
- 2.-Definir grupos de pacientes en los cuales pudieran existir diferencias importantes en cuanto al tratamiento.
- 3.-Optimizar la intensidad del tratamiento de acuerdo al pronóstico del paciente.
- 4.-Escalonar los tratamiento mediante la comparación de aquellos factores en los cuales se realiza un estudio clínico

Se señalan algunos factores de valor predictivo tales como; el estado general, la cantidad del dolor, la edad, el grado y estadio del tumor, la presencia o ausencia de lesiones en los gamagramas óseos y algunos parámetros biológicos como son la hemoglobina, las fosfatasas acida y alcalina entre otros. (1,16,19)

VALOR PREDICTIVO DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO  
EN EL CANCER DE PROSTATA AVANZADO

En 1988, el VACURG y el EORTC definieron como factores pronósticos a la fosfatasa ácida y alcalina, el estado general y el incremento de las lesiones óseas en el gamagrama.

Hetherington y colaboradores en 1990, revelaron series de pacientes en quienes se mostraba progresión de la enfermedad metastásica en los gamagramas óseos que oscilaban entre 72% y 85.7% y en quienes coincidían elevaciones en los niveles séricos del antígeno prostático específico por arriba de 10 ng/ml, por el contrario la fosfatasa ácida y alcalina presentaron su incremento sérico en los mismos pacientes únicamente en menos del 55% de los casos.

La mayor sensibilidad del antígeno prostático específico reportados en series posteriores comparada con la sensibilidad que presentan las fosfatasa demuestran su utilidad y se recomienda para el seguimiento de pacientes en los que presentan cancer de próstata metastásico. (3,4)

## JUSTIFICACION

En el carcinoma de prostata avanzado se requiere de bloqueo androgénico completo para un mejor control de la enfermedad, el cual se refleja en el incremento de la sobrevivida de los pacientes.

El progreso en la terapéutica sigue siendo objetivo primordial del médico asistencial. Este progreso en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, como en otros campos de la medicina puede verse influido por subjetivismo o la impresión personal del médico que lo realiza.

En el siguiente estudio se evaluan objetivamente los resultados de dos modalidades de bloqueo androgénico; se utiliza la castración médica con fosfestrol y la orquiectomia más la administración de flutamida que es un antiandrogéno no esteroideo de acción periférica.



De aquí nace la obligación importante de aplicar metodología para evaluar objetivamente los resultados obtenidos, mediante registros adecuados. Ya que con este tipo de control puede definirse el deterioro de las condiciones generales del enfermo, para buscar la oportunidad de aplicar nuevas alternativas de tratamiento. Con la finalidad de modificar la evolución de la enfermedad.

## O B J E T I V O S

En el siguiente trabajo se evalúan los resultados obtenidos en el control del cáncer de próstata avanzado sometido a dos regímenes de terapéutica endocrina.

- 1.-Los estrógenos (fosfestrol) solos; con sus efectos progestacionales que culminan en efectos a nivel central con bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-gonadas.
- 2.-La castración quirúrgica mediante la orquiectomía subalbugínea más un antiandrógeno de efectos periféricos tal es el caso de la flutamida.

Se evaluarán también el comportamiento que muestran los exámenes de control, bajo los efectos de la terapéutica antiandrógenos como son: el gamagrama óseo y el antígeno prostático específico.

Se analizarán las condiciones generales en forma subjetiva y objetiva de los pacientes sometidos a la endocrinoterapia mediante la calificación de karnosky.

## H I P O T E S I S

Todos los pacientes sometidos a régimen de antiandrógenos mediante estrógenos únicamente, tienen un índice de respuesta igual que los pacientes sometidos a castración quirúrgica más la administración adicional de antiandrógenos periféricos.

Los indicadores más importantes de la progresión en el carcinoma de próstata son; el Antígeno Prostático Específico, el ataque al estado general y el dolor óseo.

Los pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado con manejo de monoterapia (fosfestrol) únicamente tiene índice de sobrevida bajos a corto plazo.

El ataque al estado general en los pacientes con carcinoma de próstata avanzado, sugiere pronóstico pobre con sobrevida corta.

## MATERIAL Y METODO

En el presente protocolo, se estudiarán en forma retrospectiva los expedientes de 100 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en estadio D2, con manejo hormonal y antiandrogenos que fueron tratados de enero de 1991 a Julio de 1995, en el Hospital Juárez de México.

Se investigará y analizará el significado e importancia pronóstica de los diferentes parámetros de progresión utilizados en el seguimiento de nuestros pacientes.

Con especial atención en presentación de la respuesta y/o progresión, el seguimiento de estos factores se realizará por separado en dos registros de criterios; objetivos y subjetivos.

El presente estudio se realiza para comparar la eficacia y los efectos del manejo hormonal del cáncer de próstata avanzado (D2).

Los principales puntos de este trabajo fueron el tiempo de progresión y la duración de la supervivencia, ambos relacionados con la evolución del cáncer de próstata.

Los pacientes fueron incluidos en forma aleatoria en dos tratamientos diferentes. Un grupo de pacientes fue sometido a orquiectomía bilateral y se les administró flutamida, en el segundo grupo los pacientes fueron tratados con hormonoterapia exclusivamente.

#### CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.-Edad menor de 80 años.
- 2.-Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata por biopsia transrectal o por resección transuretral.
- 3.-Con clasificación de karnosky mayor de 70.
- 4.-Sin manejo previo con hormonas, citotóxicos o radiación.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.-Pacientes con deterioro importante del estado general.
- 2.-Pacientes con cánceres de próstata no hormono-dependientes.

## EVALUACION DE LOS PACIENTES

A todos los pacientes se les realizó un examen físico completo, que incluyó la calificación del estado general, semiología completa de los sitios de dolor así como su intensidad y respuesta al manejo. Datos clínicos sobre sintomatología de problemas urinarios en el caso que los presente. Evaluación del tumor primario, información solamente encaminada al diagnóstico.

Los exámenes de laboratorio incluyen; biometría hemática, fosfatasa ácida fracción prostática, antígeno prostático específico.



En la investigación de gabinete se indicó solamente gammagrafía ósea para normar la presencia de metástasis.

La periodicidad de las evaluaciones clínicas se realizaron después de las cuatro semanas de iniciado el tratamiento, para reiniciar con evaluaciones con una periodicidad de cada 3 meses.

Los estudios gammagrafícos se indicaron con un lapso de tiempo de seis meses de iniciado el tratamiento.

Los parámetros de progresión se definieron originalmente de acuerdo a los utilizados por la Organización Europea del Tratamiento del Cáncer genitourinario.

#### CRITERIOS SUBJETIVOS

- Peso corporal, pérdida de peso relacionado con el cáncer (10%)
- Deterioro en el estado general.
- Decremento en la hemoglobina hasta del 25%.
- Aparición de sintomatología urinaria.
- Elevación del antígeno prostático específico.
- Elevación de fosfatasa ácida fracción prostática.
- Características del dolor óseo.

#### CRITERIOS OBJETIVOS

- Estudio de gammagrafía ósea; aparición de nuevas lesiones.
- Radiografía de Tórax; aparición de metástasis pulmonares.

#### CRITERIOS DE RESPUESTA

Los criterios de respuesta se determinaron como sigue.

En los estudios gammagráficos:

- 1.-Resolución completa de las metástasis.
- 2.-Respuesta parcial; desaparición de una sola lesión.
- 3.-Sin progresión.
- 4.-Sin cambios.

## EVALUACION DEL ESTADO GENERAL DEL PACIENTE

### Dolor óseo;

- 1.-Sin dolor.
- 2.-Mínimo.
- 3.-Moderado.
- 4.-Severo.
- 5.-Intratable.

### Marcadores séricos;

#### Fosfatasa ácida fracción prostática.

- 1.-Normal.
- 2.-Disminución con el tratamiento.

#### Antígeno prostático específico.

- 1.-Normal.
- 2.-Menos de 10 mcg/dl.
- 3.-Más de 10 mcg/dl y menos de 20 mcg/dl, entre 3 y 6 meses.

## RESULTADOS

De enero de 1991 a junio de 1995, fueron analizados los expedientes clínicos y radiológicos de 100 pacientes, que ingresaron al servicio de urología del Hospital Juárez de México para su tratamiento, con el diagnóstico de cáncer de próstata en estadio avanzado.

Se excluyeron del análisis el 12% por registro insuficiente de datos en el seguimiento, 14% con tratamiento por menos de tres meses, el 4% por neoplasia no hormono-dependiente.

La edad de los pacientes fluctuó entre los 60 y 80 años, con una media de 72 años.

Al ingreso la sintomatología más frecuente fue 20% hematuria, 50% datos de obstrucción urinaria, 20% datos de repercusión en el funcionamiento renal, 16% dolor óseo, 5% dolor lumbar, 5.7% retención urinaria, 40% al tacto rectal próstata petrea, 17% consistencia aumentada, 27% nodular.

En el 100% de los pacientes se fundamentó por estudio histopatológico el diagnóstico de cáncer de próstata.

Al 70% de los pacientes se les realizó seguimiento con determinación del antígeno prostático específico (APE) y, fosfatasa ácida fracción prostática (FAFP).

En el 7% de los pacientes tenían realizado ultrasonido transrectal con toma de biopsia dirigida.

Al 37% de los pacientes se les realizó cirugía paliativa, derivación urinaria entubada (nefrostomía o cistostomía) o resección transuretral de próstata.

El 30% de los pacientes con adenocarcinoma de próstata se sometieron a orquiectomía subalbugínea y posteriormente se les administró 250 mg de flutamida cada 12 horas.

El 32% de los pacientes se trataron con fosfestrol 120 mg cada 8 horas vía oral únicamente (monoterapia).

La progresión objetiva de acuerdo a los criterios establecidos ocurre en el 62% de los pacientes con terapia endocrina y en 48% de los pacientes orquiectomizados.

Con respecto a los criterios subjetivos de producción ocurre en el 65% de pacientes bajo hormonoterapia y 35% del grupo de los orquiectomizados con una diferencia de  $p=0.009$ .

En el análisis de progresión objetiva, el 30% de los pacientes presenta evidencia de metástasis en los estudios de gammagrafía el 18% en pacientes con monoterapia y 10% del grupo de orquiectomía; se analizaron 39 estudios 55.7%.

La media de sobrevida para los pacientes que presentaron progresión de las metástasis óseas fué de 10 meses.

La progresión del tumor primario no fué posible analizarlo apropiadamente por lo cual no se consideró de importancia para el estudio.

En 21% de la población total el deterioro del estado general, se encontró en relación con pronóstico sombrío para la sobrevida con un rango de 5 a 9 meses (media de 7 meses).

La progresión del dolor óseo se presentó en el 25% de la población.

El deterioro en el peso corporal, sugiere actividad tumoral y pobre pronóstico, aunque la sobrevida fué detectada en el 9% de los pacientes.

El 15% de los pacientes presentó niveles bajos de hemoglobina, entre 8 y 10 gramos con una sobrevida de 4 a 6 meses.

Los registros de fosfatasas no tuvieron continuidad por lo que no se consideraron en el presente análisis.

En las determinaciones de antígeno prostático específico, solo se realizó regularmente en el 41% de nuestros pacientes, encontrando relación entre la elevación de los niveles de antígeno prostático específico y la progresión de las metástasis óseas observados por gammagrama óseo; además de que aparece como la premisa de evidencia de progresión de la enfermedad.

El rango de sobrevida media hasta el momento del estudio se limitó entre 13 y 18 meses.

## D I S C U S I O N

Es de suma importancia el registro adecuado de los parámetros de progresión en el cáncer de próstata, ya que por este tipo de control, se puede detectar o expresar el deterioro de las condiciones generales de los pacientes y así ofrecer la oportunidad para aplicar otras opciones de tratamiento con la finalidad de cambiar la evolución de la enfermedad y consecuentemente mejorar la calidad de vida.

Los parámetros examinados en este estudio parecen tener sólo un modesto impacto lo que ocurrió aproximadamente en el 30% de los pacientes, en quienes se revisaron los estudios de gammagrafía ósea, los que en un 20% recibieron tratamiento con monoterapia; se estimó la sobrevida en 10% de los pacientes con progresión de metástasis óseas, los que se encontraban bajo tratamiento con orquiectomía y la administración de flutamida y la sobrevida calculada fue de 14 meses.



En seguida con respecto a la determinación del antígeno prostático específico, el cual ya se ha utilizado para determinar la progresión del carcinoma de próstata en los pacientes.

Lange y Oesterling, en 1988 observaron que los niveles de fosfatasa por las características propias de la molécula, presenta una sensibilidad de 49%, en la identificación de la patología metastásica y tiene un valor predictivo del 50% al 7% de acuerdo a los estudios realizados por Braver y Lange en 1989.

En nuestra revisión se encontró que aproximadamente el 45% de la población estudiada presentó niveles elevados de antígeno prostático específico, detectados entre 10 y 100 ng/ml y de los cuales 30% recibían tratamiento con monoterapia (fosfestrol) y a 15% se les realizó orquiectomía y se les administró flutamida, se observaron varios aspectos importantes;

El primero; los niveles iniciales de antígeno prostático específico se modificaron rápidamente sobre todo en los pacientes que son tratados con acetato de ciproterona.

El segundo aspecto es que se notó una elevación sérica del antígeno prostático específico, previamente a la determinación de metástasis óseas, por gammagrafía, y posteriormente se nota la presencia de dolor, y deterioro del estado general.

Es claro que cuando estas condiciones se presentan el pronóstico se ensombrece y puede considerarse cambiar el tratamiento antiandrogénos, utilizando terapias de segunda línea, aunque se sabe que pueden no ser tan efectivos y tóxicos.

Se observó que el periodo de sobrevivencia se acorta con la presencia de varios parámetros tales como el deterioro del estado general, progresión del dolor, disminución de la hemoglobina, pérdida de peso, los que en determinado momento pueden hacer injustificable el uso de otras modalidades de tratamiento.

Se puede sugerir, de acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo, que el criterio de progresión puede estar definido cuando se presenta la elevación del antígeno prostático específico, y puede considerarse como una indicación para el cambio terapéutico, ya que las condiciones generales de los pacientes son todavía aceptables, sin cambios profundos en la enfermedad tumoral metastásica, aunque el criterio objetivo más comúnmente definido en este estudio fue el gammagrama óseo el que ocurrió frecuentemente con el deterioro del estado general del paciente.

La progresión del dolor óseo basado en nuestra información, se presenta antes del deterioro del estado general, con claridad en el análisis de las imágenes gamagráficas; todo cambio en el patrón de presentación de las áreas de metástasis automáticamente sugiere progresión, y se puede pensar en este momento un cambio en el tratamiento antiandrógenos.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y CENSOS

### CONCLUSIONES

En los pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con orquiectomía y flutamida y aquellos manejados con monoterapia hormonal, los rangos de respuesta se reflejan fundamentalmente en los estudios de control gamagráfico.

La sobrevida fué mayor para el grupo con orquiectomía en el 60% de éstos sobrevivió de 24 a 48 meses a partir del diagnóstico.

Sin embargo el enfoque primordial del estudio se encuentra dirigido a la medición de la respuesta y progresión del cáncer avanzado de próstata con manejo de hormonoterapia, todos los pacientes en determinado momento manifestaron datos de progresión.

Aunque no fue posible medir en el 100% de nuestros pacientes las concentraciones séricas de antígeno prostático específico, en forma periódica, el antígeno prostático específico puede considerarse el primer signo de progresión y de respuesta al tratamiento, seguido a su elevación sérica suelen aparecer como datos de progresión; nuevos sitios de metastasis óseas, en los estudios de rastreo gamagrafíco óseo, los que pueden considerarse como de aparición tardía.

Se registraron en el control del peso corporal, el incremento en el dolor óseo, el deterioro en el estado general, como factores de progresión, lo que indica pobre pronóstico, con una media de sobrevida estimada de seis meses.

Es menester señalar que sólo se detectaron dos factores primordiales que indican una sobrevida corta son; el incremento del dolor óseo y el deterioro marcado del estado general.

A P P E N D I C E

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Sexo..... Edad..... Expediente.....  
Número de paciente..... Peso .....  
Fecha de Ingreso ..... Fecha de Egreso .....

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Antecedentes de cáncer de próstata SI ( ) NO ( )

ANTECEDENTES PATOLOGICOS

Tabaquismo SI ( ) No ( ) Promiscuidad sexual SI ( ) NO ( )

CUADRO CLINICO.

Retención Urinaria Aguda SI ( ) NO ( )  
Sintomatología obstructiva SI ( ) NO ( )  
Ataque al estado general SI ( ) NO ( )  
Calificación de Karnosky mayor 70 SI ( ) NO ( )  
Dolor óseo severo SI ( ) NO ( )  
Respuesta al tratamiento SI ( ) NO ( )  
Hematuria SI ( ) NO ( )  
Dolor lumbar SI ( ) NO ( )

TACTO RECTAL.

Dimensión prostática ..... Consistencia pétreas SI ( ) NO ( )  
Aumento de la consistencia SI ( ) NO ( )  
Extensión local SI ( ) NO ( )





VALORES DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO DETECTADOS  
EN EL 41% DE LA POBLACION

| Número de<br>pacientes | Valores de<br>PSA | Porcentaje de<br>pacientes |
|------------------------|-------------------|----------------------------|
| 0                      | 0 - 5             | 0 %                        |
| 4                      | 5 - 10            | 5.6 %                      |
| 11                     | 10 -20            | 15.7 %                     |
| 4                      | 20 -50            | 5.7 %                      |
| 8                      | 50 -100           | 11.4 %                     |
| 2                      | > 100             | 2.8 %                      |

## BIBLIOGRAFIA

1. De Vooght HJ, Sucas S, Silvester R: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 european organization for research on treatment of cancer trials. *J. Urol* 1989; 141: 883.
2. Soloway MS: The importance of prognostic factors in advanced prostate cancer. *Cancer* 1990;66:1017.
3. Cooper EH, Armitage TG, Robinson MR: Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic cancer. *Cancer* 1990;66:1025.
4. Ishikawa S, Soloway MS, Vander Zwaag: Prognostic factor in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* 1989;141:1139.
5. Torres GA, Flores LD, Medrano OM: Orchiectomy and flutamide vs orchiectomy and estrogen therapy. A prospective, comparative trial. 71st Annual Meeting South Central Section of the American Urological Association, Nov 3, 1992.
6. Spinack JP, Resnick M. 1989. Tratamiento hormonal tradicional del cáncer de próstata. (J Edson Ponles eds) Pulso ediciones S.A. Barcelona España. pp 33-55.
7. Geller J, Vazakas G, Fruchman B: Effect of cyproterona acetate on advanced carcinoma of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1968;127:746.
8. Geller J, Albert J, Yen SC: Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978;12:537.
9. Kaiao K, Akima H, Nijima T: Prevention of platelet aggregation in patients with prostatic cancer during estrogen therapy. *Urology* 1982;19:579.
10. De Vooght HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M: Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for research on treatment of cancer trials 30761. *J urol* 1986;135:303.
11. Austenfeld MS, Bradley ED: New concepts in the treatment of stage D1 adenocarcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1990;14:1085.
12. Huggins C, Hodges SV: Studies of prostatic cancer. Effect of castration, estrogen and androgen injection of serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer* 1941;1:293.
13. Nesbit RM, Baum WC: Endocrine control of prostatic carcinoma. *JAMA* 1950;143:1327.
14. Vermeulen A, Shellhout W, De Sy W: Plasma androgen levels after subcapsular orchiectomy or estrogen treatment for prostatic carcinoma. *The prostate* 1982; 3:115.
15. Kent JR, Bischoff AJ, Arduino LJ: Estrogen dosage and suppression of testosterone levels in patients with prostatic carcinoma. *J urol* 1973;109:585.
16. Karner SA, Spahr J, Brendler CB: Experience with histopathologic of Gleason grading in prostatic cancer. *J urol* 1980;124:223.

- 17.Hanash KA, Utz DC, Cook EN: Carcinoma of the prostate: A 15 year follow up. J Urol 1972;107:450
- 18.Whitmore WF Jr: Hormone therapy in prostatic cancer. Cancer 1956;140:697
- 19.O'Mara RE: Skeletal scanning in neoplastic disease. Cancer 1976;37:480
- 20.Spink JP, Resnick MI: Clinical Staging of Prostatic Cancer.New modalities.Urol Clin North Am. 1984;11:223.
- 21.Batson OV: The function of the vertebral veins an their role in the spread of metastasis. Ann Surg 1940;112:138.
- 22.Whitmore WF: The natural history of prostatic cancer. Cancer 1973;32:1104.
- 23.VACURG: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol obstet 1967;124:1011.
- 24.Sogani PC, Whitmore WF, jr: Experience with flutamide in previously patients wiht advanced prostate cancer without prior endocrine therapy. Cancer 1984;57:744.
- 25.Hultaniemi I,Leinonen P, Hammond GL, et al: Effect of estrogen treatment on testicular steroids in prostatic cancer patients. Clin Endocrinol 1980; 13: 561.
- 26.Beland G, Elhilali M, Fradet Y, et al: Total androgen ablation: Canada Experience.Urol clin North am 1995;18: 75.
- 27.Frank LM: Etiology, epidemiology and pathology of prostatic cancer. Cancer 1983;32:1092
- 28.Registro Nacional del Cáncer. SSA. México,1989