

11246

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

ESTUDIO DE EFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y BENEFICIO DEL ACETATO  
DE LEUPROLIDE DE 11.25 MG. PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE  
PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO Y METASTASICO EN EL HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET" CENTRO MEDICO  
NACIONAL LA RAZA.

PARA OBTENER EL TITULO DE UROLOGO

PRESENTA:

Dr. MIGUEL GONZALEZ DOMÍNGUEZ.



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.

Estudio de efectividad, tolerancia y beneficio del acetato de leuprolide de 11.25 mg.  
Para el tratamiento de cáncer de próstata localmente avanzado y metastasico en el  
Hospital de Especialidades " Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Medico Nacional La Raza.



**Dr. Jesus Arenas Osuna**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigaciones Médicas del Hospital de  
Especialidades " Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Medico Nacional La Raza.

**Dr. Roberto Vega Serrano.**  
Jefe del Servicio y Titular del Curso de Urología Del Hospital de Especialidades " Dr.  
Antonio Fraga Mouret" Centro Medico Nacional La Raza.

Presenta:

**Dr. Miguel González Domínguez**  
Medico Residente de Urología del Hospital de Especialidades " Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Medico Nacional La Raza



Numero de registro  
2003-690-111

DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **INDICE**

PORTADA .....	01
REGISTRO .....	02
INDICE .....	03
AGRADECIMIENTOS .....	04
RESUMEN .....	05
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS .....	07
MATERIAL Y METODO .....	13
RESULTADOS .....	16
DISCUSIÓN .....	22
CONCLUSIONES .....	23
BIBLIOGRAFÍA .....	24

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO.

A Mi Madre ejemplo de un verdadero amor desinteresado y desprendido. Gracias por tu apoyo y amor. Ocupas un lugar muy especial en mi corazón.

A Mi Padre ejemplo de trabajo y esfuerzo que me inspiro para llegar hasta este sitio

A Mi Hermana orgullo mío y ejemplo de perseverancia.

Al Dr. Vega y al Dr. Sánchez por compartir sus conocimientos y permitirme cumplir con uno de los sueños más grandes de mi vida. El ser Urólogo.

Al Dr. Arenas por creer en mi, por que además de ser mi maestro, es una gran amigo. Mi gratitud eterna.

A Mis Maestros que forman parte importante tanto de defectos como de virtudes de este su aprendiz.

Al ANUER por ser mi segunda familia.

A Mis Compañeros por ser mis mejores criticos gracias.

A Mi Tio León y mi Tía Meli por compartir y ser parte fundamental de cada uno de mis éxitos.

Al Ing. Napoleón, Lety y Juan por el amor que me han brindado, así como por el interés que siempre han mostrado por mi desarrollo personal, mil gracias.

Y a Las Dos Personas más Especiales de mi vida:

Santiago tu eres la energía que hace que yo siga viviendo, desde que naciste mi vida depende de ti. Te amo.

Roció mi amor, tú eres mi motor, tu me das las fuerzas de seguir adelante. eres el mejor ejemplo de sacrificio y entrega que conozco, gracias por soportar y apoyar esta difícil tarea que te toco, ser esposa de un medico.

Son ustedes dos los que me hace ser y estar, mil gracias, los amo.

**ESTUDIO DE EFECTIVIDAD, TOLERANCIA Y BENEFICIO DEL ACETATO DE LEUPROLIDE DE 11.25 MG. PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO Y METASTASICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “ DR. ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.**

**RESUMEN:**

La terapia con medicamentos análogos de la hormona liberadora de hormona Luteinizante ( Acetato de Leuprolide ) para la castración medica es equivalente en efectividad y seguridad a la castración quirúrgica para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado y metastático. Actualmente se utilizan análogos a dosis mas elevadas de deposito con el fin de Espaciar el numero de visitas y reducir costos manteniendo la misma efectividad y seguridad.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia, y tolerabilidad de acetato de leuprolide 11.25 mg en el tratamiento del paciente con cáncer de próstata localmente avanzado o metastático.

**MATERIAL Y METODO:** Diseño: prospectivo, longitudinal , descriptivo, observacional, abierto. Se incluyó a 10 pacientes con diagnostico de adeno carcinoma de próstata confirmado histológicamente, con enfermedad Metastásica, o localmente avanzada. Las dosis del medicamento se aplicaron al inicio y a los tres meses. Durante las visitas Inicial, mensual, trimestral y semestral se determinaron los niveles de testosterona y de antígeno prostático, se evaluó el nivel de desempeño y se documento la aparición de síntomas de agravamiento y eventos adversos.

**RESULTADOS:** El medicamento logro en 90 % de los pacientes tratados una reduccion del antígeno durante 6 meses, en un solo caso se presento a los 6 meses nuevamente elevación del mismo, esto a causa de que el paciente presentaba un tumor con un grado de diferenciación de Gleason 10.

La castración médica con niveles de testosterona por debajo de 50 ng/dl se alcanzo en el 100% de los pacientes, en el tiempo que las publicaciones mencionan, hasta la 8 va semana Posterior ala primera aplicación.

**CONCLUSIONES:** El acetato de leuprolide de 11. 25mg tiene una gran efectividad para el tratamiento paliativo del Cáncer de próstata avanzado y metastasico con un minimo de efectos colaterales.

**PALABRAS CLAVES:** ACETATO DE LEUPROLIDE, CANCER DE PRÓSTATA TRATAMIENTO.

STUDY OF EFFECTIVENESS, TOLERANCE AND BENEFIT OF ACETATE OF LEUPROLIDE OF 11,25 MG. FOR THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER OF PROSTATE AND METASTASICO IN THE HOSPITAL OF SPECIALTIES DR ANTONIO FRAGA MOURET NATIONAL CENTER MEDICO LA RAZA.

SUMMARY

The therapy with analogous medicines of hormone the liberating Luteinizante hormone (Acetate of Leuprolide) for the medica castration is equivalent in effectiveness and security to the surgical castration for the treatment of cancer of advanced and metastático prostate. At the moment analogs to dose are used but high of I deposit with the purpose of Spacing he I number of visits and to reduce to costs maintaining the same effectiveness and security.

**OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness, and tolerabilidad of 11,25 acetate of leuprolide mg in the treatment of the patient with cancer of advanced or metastático prostate locally.

**MATERIAL And METODO:** Design: prospective, longitudinal, descriptive, observational. opened. One included 10 patients with I diagnose histológicamente of adeno carcinoma of confirmed prostate, with Metastásica disease, or locally outpost. The doses of the medicine were applied at the beginning and to the three months. During the visits Initial, monthly, quarterly and semester the testosterone levels were determined and of prostate antigen, it evaluated the level of performance and document the adverse appearance of agravamiento symptoms and events.

**RESULTS:** The medicine profit in 90 % of patients treated one reduccion about the antigen during 6 months, in a single case I again appear to the 6 months elevation of the same one, this on account that the patient presented/displayed a tumor with a degree of differentiation of Gleason 10. The medical castration with levels of testosterone below 50 ng/dl I am reached in the 100% of the patients, in the time that the publications mention, to the 8 goes later week wing first application.

**CONCLUSIONS:** The acetate of leuprolide of 11. 25mg has a great effectiveness for the palliative treatment of Cancer of the advanced and metastasico prostate with minimo of collateral effects.

**KEY WORDS:** ACETATE OF LEUPROLIDE, CANCER OF PROSTATE TREATMENT.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

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 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 México, en una revisión de 8000 estudios patológicos. El cáncer de próstata representa el 11% de todas las neoplasias. (Después del cáncer de piel y del cáncer cervicouterino). En varones representa el 25% de todas las neoplasias, siendo el tumor más frecuente.

En nuestro país con una población total en el año 2000 de 100,349,766 habitantes (4), con las cifras anteriores, esperaríamos un máximo de aproximado de 70,369 nuevos casos de cáncer de próstata. Para la región occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es el área atendida por el hospital de especialidades, con una población adscrita de 8553,945, que representa el 62% de la población, esperaríamos también con base a las cifras anteriores, aproximadamente 4051 nuevos casos de cáncer de la próstata por año. 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 probabilidades de tener un cáncer clínicamente manifiesto y de 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 diagnóstico de cáncer se realice 5 a 10 años antes, lo que ha conducido a 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 comorbilidad, el resultado de las diversas formas de tratamiento brinda mayor certidumbre (3). Para el paciente con cáncer localmente avanzado ( T3-T4, N0, M0) o con enfermedad metastásica ( cualquier T, N+, M-), la terapia hormonal, sustentada en el conocimiento de la andrógeno dependencia para la regulación de los tejidos prostáticos benignos y malignos, a partir de las observaciones de Huggins y Hodges en 1941 (5), tiene un papel bien establecido, ya sea en la forma inicial mediante orquiectomía 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 andrógeno total y la utilidad del mismo en cuanto a sobre vida 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 sobre vida, 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 unos pacientes mejor informado se torna más flexible. Así, la posibilidad de la terapia intermitente, mediante la supresión farmacológica de los andrógenos, frente a la orquiectomía, debe de definirse en términos calidad de atención, factibilidad y costo beneficio y efectividad.

#### Clasificación TNM de Ca de Próstata:

T1a tumor detectado como hallazgo fortuito igual al 5% del tejido reseado

T1b Mayor al 5% de tejido reseado

T1c Tumor por sospecha bioquímica

T2a Tumor que abarca la mitad de un lóbulo o menos

T2b Tumor más de la mitad de un lóbulo

T2c Tumor en ambos lóbulos

**T3a Extensión extra capsular uni o bilateral**

**T3b Tumor que invade vesículas seminales**

**T4 Tumor fijo que invade estructuras adyacentes, cuello vesical, esfínter externo, recto y pared pélvica**

N0 No se demuestran metástasis a ganglios regionales

**N1 Metástasis en ganglios regionales**

M0 No hay metástasis a Distancia

M1 Metástasis a distancia

El acetato de leuprolide es un mono péptido sintético, que es un análogo natural de la hormona liberadora de gonadotropina, que presenta efectos cardiovasculares y

neurrológicos, esta indicado para paliar los tumores prostáticos avanzados, cuando la orquiectomía o el tratamiento estrogénico están contraindicados, como terapia adyuvante durante el tratamiento con radioterapia o prostatectomía radical, como terapia neoadyuvante posterior a prostatectomía radical para el cáncer localmente avanzado, o por rechazo del paciente, y conserva niveles de castración hasta por más de tres años.

El mecanismo de acción del acetato de leuprolide es actuar como análogo de la LHRH por lo que en forma inicial hay una rápida elevación de la FSH, testosterona y dehidrotestosterona sérica; en corto plazo los análogos de la LHRH administrados en forma crónica reducen los niveles de testosterona y dehidrotestosterona a niveles de castración por pérdida de la retroalimentación negativa.

El acetato de leuprolide es un nona péptido sintético análogo natural de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH o LH-RH), el análogo posee mayor potencia que la hormona natural. Efectos endocrinos en animales machos. Se han reportado estudios en animales machos del efecto del acetato de leuprolide sobre los niveles hormonales y órganos reproductores normales.

Los animales recibieron dosis subcutáneas de 0.002 a 100 mcg una, dos o tres veces diarias por periodos de 160 días.

El tratamiento con el fármaco redujo el peso de los testículos, próstata y vesículas seminales. Los niveles de H. L. y H. F. S. por lo general aumentaron. El número de los receptores testiculares de la H. L. y las células de Leydig fue reducido, lo que indica un efecto directo sobre las gónadas. Efecto sobre los tumores prostáticos en animales. El tratamiento con acetato de leuprolide disminuye los niveles de testosterona en animales macho y suprime el crecimiento de los tumores mamarios dependientes de estrógenos en hembras alimentadas con el cancerígeno dimetilbenzantraceno. En animales machos fueron estudiados los efectos de la droga en tumores de próstata andrógeno-dependientes. Las ratas implantadas con tumores prostáticos recibieron dosis subcutáneas de 1 a 1000 mcg una o dos veces al día por 20 días o 12 semanas, el crecimiento del tumor fue retardado y la sobrevida se incrementó; los testículos, la próstata y las vesículas seminales disminuyeron.

La inhibición constante de las gonadotropinas lleva a estados de menopausia o castración química.

En humanos, la administración repetida de acetato de leuprolide disminuye los niveles de andrógenos y estrógenos y da como resultado la supresión de la esteroidogénesis, ovárica y testicular, este efecto es reversible al suprimirse el fármaco. Esta es una alternativa de tratamiento para los tumores prostáticos hormonodependientes, así como de la fibrosis uterina y endometriosis que son dependientes de hormonas. Estudios realizados en humanos mostraron que la administración de acetato de leuprolide resulta en un aumento

inicial en los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH), conduciendo a un incremento transitorio en los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dehidrotestosterona en hombres, estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas).

Sin embargo, la administración continua de acetato de leuprolide resulta en la disminución de los niveles de esteroides sexuales: en el hombre, reduce la testosterona a niveles prepuberales o de castración. En la mujer premenopáusica reduce los estrógenos a niveles posmenopáusicos. Estos cambios hormonales ocurren alrededor del mes de iniciada la terapia a dosis recomendadas y son reversibles al suprimir el fármaco. Los niveles de castración fueron demostrados en pacientes con cáncer de próstata avanzado por periodos por arriba de 3 años.

El acetato de leuprolide no es activo administrado por vía oral, administrado por vía subcutánea la biodisponibilidad es comparable a la de la administración intravenosa.

**Toxicidad:** Estudios de toxicidad aguda han demostrado que la DL50 de acetato de leuprolide administrado por vía subcutánea excede los 100 mg/kg en ratas y ratones. Los animales tratados mostraron disminución en su actividad, disnea y rascado excesivo.

Ratas macho que recibieron 1 mg/kg/día por 7 días mostraron atrofia testicular progresiva. Ningún otro efecto fue observado. Cuando las ratas machos y hembras recibieron 1 a 4 mg/kg/día por vía subcutánea por 3 meses, el peso de próstata, vesículas seminales, ovarios, útero y vagina disminuyó y mostraron atrofia, mientras el peso de las suprarrenales aumentó; ningún efecto adverso fue observado. En monos Rhesus se administró de 1 a 4 mg/kg/día vía subcutánea por 3 meses y se observó reducción en el peso de los testículos, próstata, vesículas seminales, útero y vagina.

Ratas que recibieron de 10 a 3,000 mg/kg/día vía subcutánea por tres meses mostraron a dosis dependiente, reacciones y daño en la piel, en el sitio de la inyección. Se presentó atrofia de los órganos reproductores, hipertrofia e hiperplasia de la hipófisis. Cinco de los 10 ratones macho a los que se les dio 600 mg/kg/día murieron, la dosis más alta tolerada en el ratón fue 60 mg/kg/día.

En un estudio en ratas a 2 años, a las que se les dio 0.6 a 4.0 mg/kg/día vía subcutánea y ratones que recibieron 0.6 ó 6.0 mg/kg/día vía subcutánea, se observaron costras, inflamación y pérdida de pelo en el sitio de la inyección y disminución del peso en los órganos reproductores y (en ratas) hipertrofia, hiperplasia y adenomas en la hipófisis.

Durante la primera semana de tratamiento la exacerbación de los síntomas puede ocurrir y los niveles hormonales se elevan por arriba de la línea basal, si esto ocurriera podrían presentarse trastornos neurológicos temporales (véase Advertencias). En los

estudios clínicos realizados, las reacciones adversas fueron reportadas como posibles o probables relacionadas con el fármaco. En los estudios realizados los médicos reportaron un 5% o más de los atribuibles al fármaco.

**Aparato cardiovascular:** Edema.

**Aparato gastrointestinal:** Náusea, vómito.

**Sistema endocrino:** Disminución del tamaño testicular, bochornos, sudor, impotencia.

**Sistema nervioso central y periférico:** Dolor generalizado.

**Sistema respiratorio:** Disnea.

**Varios:** Astenia.

También se presentaron con menor incidencia arritmias cardíacas, mialgias, insomnio, ginecomastia, anorexia, diarrea, disminución de la libido, dolor óseo, parestesias, dermatitis, reacciones locales en el sitio de la inyección, crecimiento de pelo, dolor testicular, molestias articulares, nerviosismo y aumento de peso. Durante los estudios de vigilancia se ha informado disnea.

**Uso en cáncer prostático:** La potencial exacerbación de signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento son una preocupación en pacientes con metástasis vertebral y/o obstrucción urinaria o hematuria, las que si se agravan pueden conducir a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de los miembros inferiores o agravamiento de los síntomas urinarios. En investigación clínica en pacientes con cáncer prostático o pubertad precoz y estudios de fármaco vigilancia, se informaron las siguientes reacciones adversas como posibles, probables o relación desconocida: generalmente la muerte es difícil de determinar en pacientes con cáncer prostático avanzado. Se excluyen las reacciones consideradas como no relacionadas con el medicamento.

**Cardiovascular:** Edema (12.5%).

**Gastrointestinal:** Náuseas y vómito (5.4%).

**Endocrino:** Reducción del tamaño testicular (5.4%), bochornos y sudoración (58.9%), impotencia (5.4%).

**SNC y periférico:** Dolor generalizado (7.1%).

**Respiratorio:** Disnea (5.4%).

**Misceláneos:** Astenia (5.4%).

**Otras reacciones observadas en menos del 5% incluyen:** Arritmia cardíaca, anorexia, ginecomastia, crecimiento del pelo, diabetes, aumento de peso, aumento de ácido úrico.

**Cardiovascular:** Edema (7.0%).

**Gastrointestinal:** Náuseas y vómito (13.0%), alteraciones gastrointestinales (7.0%).

**Endocrino:** Bochornos (84%), dolor o sensibilidad mamaria (6.0%), disminución de la libido (11%), efectos androgénicos (13%), acné (10%).

**Músculo esquelético:** (8.0%).

**SNC y periférico:** Depresión (22%), cefalea (32%), mareos (11%), dolor generalizado (19%), alteraciones neuromusculares (7.0%), parestesias (7.0%).

**Tegumentos:** Reacciones cutáneas (10%).

**Misceláneos:** Cambio de peso (13%), disfunción hepática y trastornos menstruales. Durante estudios de fármaco vigilancia se ha informado disnea, reacción en el sitio de inyección; dolor, inflamación, abscesos estériles, induración, hematoma

Los agonistas de la LHRH de depósito mensual fueron los primeros en ser efectivos, y no tóxicos en comparación con la orquiectomía bilateral, presentando mayor eficacia y tolerabilidad, evitando el Stress quirúrgico que implica la orquiectomía.

Actualmente hay una gran experiencia y es aceptado universalmente por su uso, efectividad y tolerancia el acetato de leuprolide en dosis mensual (3.75 mg) y actualmente se encuentra ya en presentación que requiere aplicación cada 3 meses (11.25 mg).

El acetato de leuprolide cuenta con clave de cuadro básico:

CLAVE	FORMA FARMACEUTICA	INDICACIONES	DOSIS
5434	Suspensión inyectable	Ca de próstata avanzado	11.25 mg c/ 3m

#### COSTOS DEL ACETATO DE LEUPROLIDE

PRODUCTO	DURACION	COSTO POR CAJA	COSTO MENSUAL	COSTO ANUAL
LEUPROLIDE 3.75MG	30 DIAS	\$ 3.528.57	\$3.528.57	\$42.342.84
LEUPROLIDE 11.25 MG	90 DIAS	\$9.307.55	\$3.102.52	\$37.230.20

## **MATERIAL Y METODO**

### **CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DE ESTUDIO:**

Hospital De Especialidades Centro Medico La Raza, en el Servicio de Urología, que es un hospital de concentración y referencia de pacientes con Cáncer de próstata localmente avanzado o metastático.

### **DISEÑO**

**TIPO DE ESTUDIO:** Ensayo clínico observacional, prospectivo, longitudinal, y descriptivo, controlado, abierto, con asignación de tratamiento a base de acetato de leuprolide 11.25mg

### **GRUPO DE ESTUDIO**

**CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS:** Enfermos tratados en el servicio de urología del Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente, con enfermedad metastásica, o localmente avanzada. Deben tener consentimiento informado para ingresar al estudio.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1.- Pacientes que estén vírgenes a tratamiento hormonal para el cáncer de próstata
- 2.- Adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente en estadio definido por la presencia de metástasis en hueso, tejidos blandos, o sistema linfático.
- 3.- Nivel de desempeño ( ejecución) grado 2 o menor de acuerdo a la definición de "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale".
- 4.- Consentimiento por escrito, una vez explicado el proyecto.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- 1.- Aparición de enfermedad grave intercurrente.
- 2.- Falta de apego al tratamiento.
- 3.- Aparición de efecto secundario grave
- 4.- Retiro del consentimiento informado
- 5.- Hipersensibilidad o idiosincrasia a leuprolide
- 6.- Pacientes que a juicio del investigador no sean capaces de seguir o cumplir con los procedimientos del estudio.

## CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN

- 1.- Haber recibido otra terapia hormonal o quimioterapia dentro de cuatro semanas antes de la inyección inicial.
- 2.- Cirugía prostática las dos semanas anteriores al presente estudio clínico
- 3.- Enfermedad grave concurrente
- 4.- Requerir terapias de cáncer adicionales( radiación, quimioterapia, terapia antiandrogénica)
- 5.- Compresión de médula espinal
- 6.- Metástasis cerebrales
- 7.- Hipofisectomía o adrenalectomía
- 8.- Alteración de las pruebas hepáticas, renales o hematológicas de más de dos veces el límite superior.
- 9.- Pacientes que hayan participado en estudios de investigación de tratamiento durante el último año.

La evaluación bioquímica se realizara tomando niveles de testosterona total y libre. a l inicio del estudio y después cada 3 meses, la medición del antígeno prostático específico antes y después en cada consulta, las pruebas estándar de hematología, química sanguínea y uro análisis se obtendrán al inicio y al final del estudio, se definirá el número y tamaño de al menos dos lesiones mayores metastasicas, así como medición del área prostática.

También se evaluarán la presencia de síntomas de agravamiento y los eventos adversos, los cuales se documentaran desde el inicio del tratamiento.

## DETERMINACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

**RESPUESTA HORMONAL.** Se considerara que un paciente responde al tratamiento si dentro de las primeras 8 semanas después de la primera inyección sus niveles de testosterona se mantuvieron en 50 ng/dl o menos en dos pruebas consecutivas. Elevación de los niveles sericos de testosterona mayores a 50 ng/dl en dos pruebas consecutivas seran consideradas como escape.

**RESPUESTA TUMORAL** Objetiva definida por el NATIONAL PROSTATIC CANCER PROJECT CRITERIA.

Estas respuestas se categorizaron como:

Respuesta completa: Se caracteriza por la desaparición total de todas las masas tumorales y lesiones osteoblasticas, calcificaciones de las lesiones osteolíticas, ausencia de lesión

nueva, normalización de los marcadores tumorales sericos (antígeno prostático) y la ausencia de deterioro significativo relacionado al cáncer en peso, síntomas y nivel de desempeño.

Respuesta Parcial: Se comprende por los siguientes parámetros: reducción en el área de al menos una de las masas tumorales por más del 50%, normalización de los marcadores tumorales sericos, ausencia de progresión de las lesiones o desarrollo de nuevas tumoraciones, recalcificación de una o más lesiones osteoblásticas y la ausencia de deterioro significativo relacionado al cáncer en peso, síntomas o nivel de desempeño.

La clasificación de enfermedad estable incluye todos los siguientes:

Ninguna nueva lesión; ninguna lesión mensurable aumentada más de 25% en el área seccional cruzada; marcadores tumorales sericos reducidos y no necesariamente normales. No-aparición de nuevas metástasis óseas y no hay deterioro relacionado al cáncer en peso, síntomas o nivel de desempeño.

La calificación de progresión comprende cualquiera de los siguientes: pérdida significativa de peso relacionada con cáncer, incremento de los síntomas, o deterioro de los niveles de desempeño; la aparición de nuevas áreas de malignidad y un incremento de más de 25% en el área seccional cruzada de cualquier lesión medible preexistente.

Las variables de éxito serán la respuesta hormonal y la respuesta tumoral objetiva así como los niveles de testosterona y antígeno prostático específico. La variable secundaria de éxito será el número de consultas que, a juzgar por el médico, hubiera requerido el paciente en el periodo del estudio.

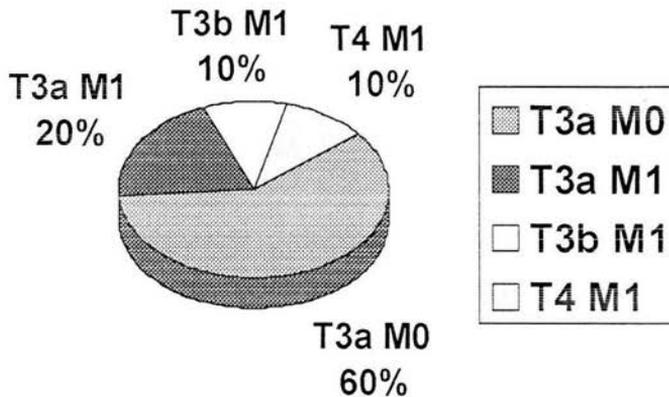
En caso de no obtener castración química con esta dosis de acetato de leuprolide se puede realizar castración quirúrgica con orquiectomía simple bilateral o con acetato de leuprolide a dosis de 3.75 ng/ml.

## RESULTADOS

### PACIENTES INCLUIDOS POR ESTADIO AL PROTOCOLO:

Se incluyeron 10 pacientes en este estudio de los cuales 6 paciente se encontraban en estadio T3a , 2 en estadio T3a M1, 1 en estadio T3b M1 y 1 en estadio T4 M1. 6 pacientes en estadio avanzado y 4 en metastásico.

### ESTADIO DE PACIENTES



### PACIENTES CON DISCONTINUACION PREMATURA DEL PROTOCOLO

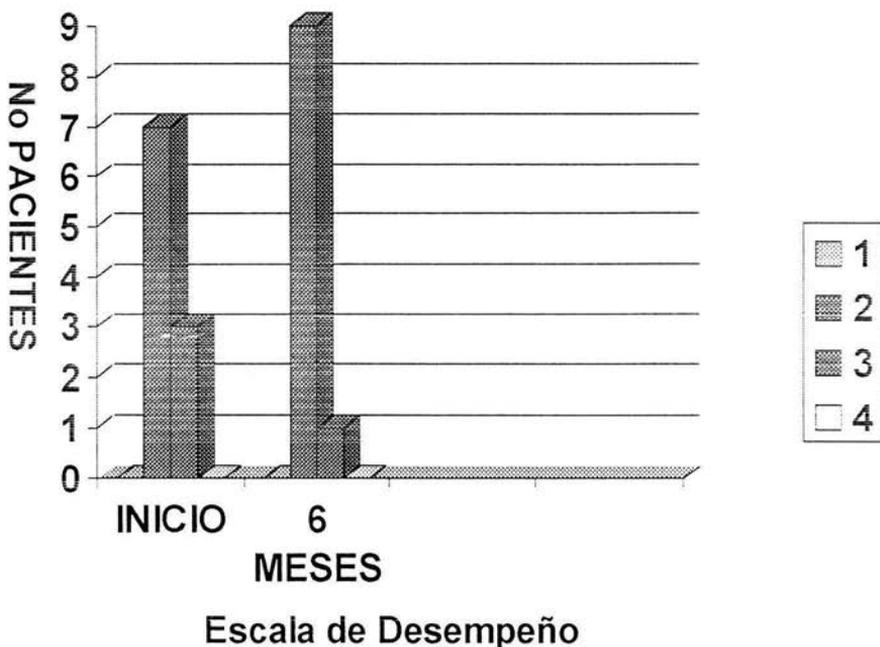
Ninguno de los pacientes abandona el estudio.

**EVALUACIÓN INICIAL DEL ESTATUS DE DESEMPEÑO ( De acuerdo al Eastern Cooperative Oncology Group)**

De los 10 pacientes 7 se encontraban con una escala de 2 y tres con una escala de 3.

**EVALUACIÓN FINAL DEL ESTATUS DE DESEMPEÑO ( De acuerdo al Eastern Cooperative Oncology Group)**

De los 10 pacientes 9 presentaron escala de 2 y 1 en escala de 3



**RESULTADO DE PRUEBAS ESTÁNDAR DE HEMATOLOGÍA:**

Los 10 pacientes durante las 4 visitas no presentaron alteraciones en los niveles normales de la biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, y examen general de orina.

### RESULTADO INICIAL DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO :

Todos los pacientes iniciaron con antígeno prostático específico elevado por arriba de los 4 ng / ml los cuales se observan en la siguiente tabla.

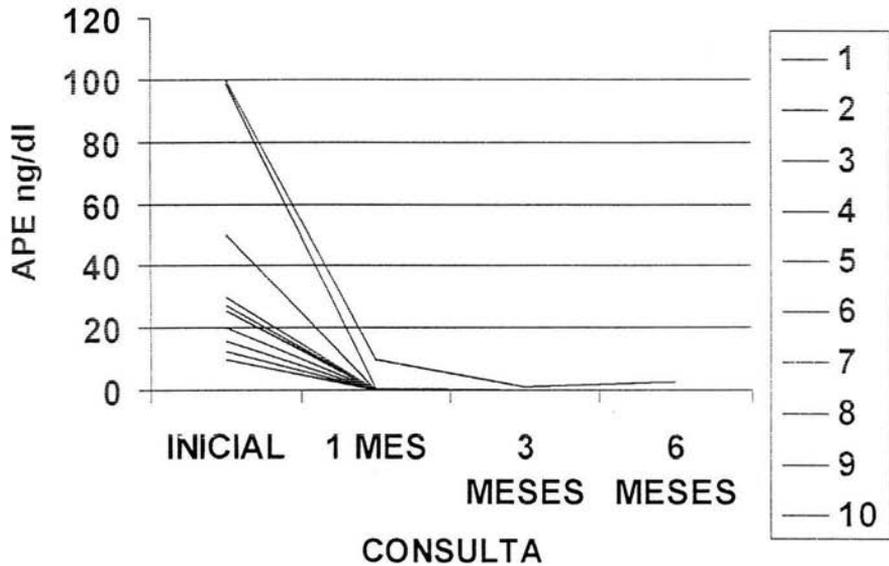
PACIENTE	A.P.E. ng/ml
1	12.6
2	27.0
3	20.0
4	15.7
5	25.6
6	9.6
7	100
8	99
9	50
10	30

### RESULTADO FINAL DEL ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO:

Todos los paciente lograron disminuir y mantener su antígeno prostático hasta un NADIR.

PACIENTE	A.P.E. ng/ml INICIAL	A.P.E. ng/ml 1 MES	A.P.E. ng/ml 3 MESES	A.P.E. ng/ml 6 MESES
1	12.6	0.01	0.01	0.01
2	27.0	0.2	0.01	0.01
3	20.0	0.1	0.01	0.01
4	15.7	0.1	0.01	0.01
5	25.6	0.2	0.01	0.01
6	9.6	0.01	0.01	0.01
7	100	10	1.00	2.60
8	99	0.3	0.01	0.01
9	50	0.2	0.01	0.01
10	30	0.1	0.01	0.01

### VALORES DE APE



#### RESULTADO INICIAL DE LOS NIVELES SERICOS DE TESTOSTERONA:

Todos los pacientes iniciaron con niveles de testosterona por arriba de 150 ng / dl.

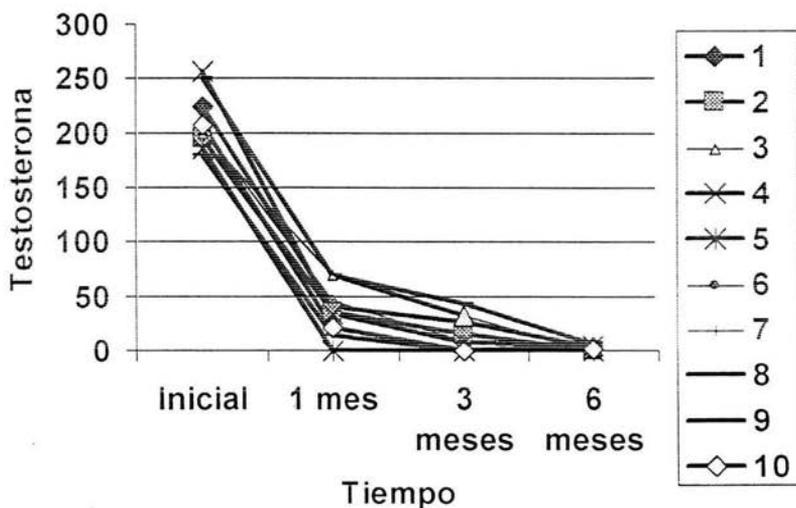
PACIENTE	TESTOSTERONA ng dl INICIAL
1	225
2	195
3	200
4	256
5	185
6	205
7	210
8	250
9	180
10	207

### RESULTADO FINAL DE LOS NIVELES SERICOS DE TESTOSTERONA:

Todos los pacientes lograron cifras de testosterona a niveles de castración que son menores a 50 ng/ml antes de las 8 semanas

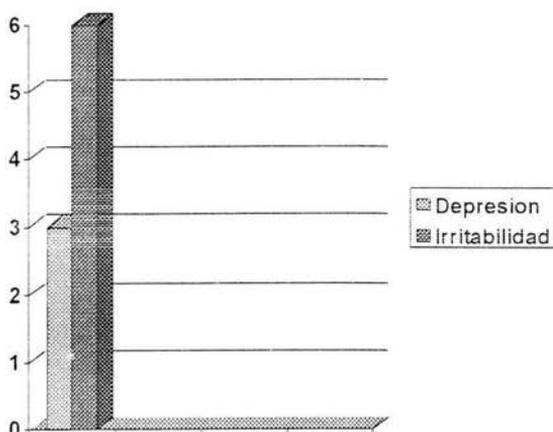
PACIENTE	TESTOSTERONA ng dl INICIAL	TESTOSTERONA ng dl 1 MES	TESTOSTERONA ng dl 3 MESES	TESTOSTERONA ng dl 6 MESES
1	225	40	27	3
2	195	36	15	0
3	200	70	32	0
4	256	34	8	4
5	185	0	0	0
6	205	47	9	0
7	210	20	0	3
8	250	70	43	6
9	180	14	0	5
10	207	22	0	2

### Niveles de Testosterona



## PRESENTACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Se presentaron 6 pacientes efectos adversos a partir de los 3 meses con efecto hasta el término del estudio relacionado con los efectos propios de la castración por lo que no se consideran graves que fueron : Depresión en 3 pacientes e irritabilidad en los 6.



## RESPUESTA A TRATAMIENTO CON EL MEDICAMENTO

### **RESPUESTA HORMONAL**

Se realizo medición en 10 pacientes de testosterona, se considera respuesta hormonal una vez que se logra mantener los niveles de testosterona desde 50 ng/ml o menor. En los 10 pacientes se logro en menos de 8 semanas mantener los niveles de castración esperados, por lo que se considera una respuesta hormonal exitosa.

### **RESPUESTA TUMORAL**

En los 10 pacientes se evaluó la **Respuesta Tumoral** encontrando una **Respuesta Completa**. En ningún caso se encontró reducción de la masa tumoral total, sin embargo la normalización de los marcadores tumorales séricos, ausencia de progresión de las lesiones o desarrollo de nuevas tumoraciones, recalcificación de una o mas lesiones osteoblásticas y la ausencia de deterioro significativo relacionado al cáncer en peso, síntomas o nivel de desempeño.

## DISCUSION

El ACETATO DE LEUPROLIDE es un análogo de la hormona liberadora de hormona Luteinizante que a nivel mundial en dosis mensual se ha demostrado su efectividad para el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico hormono dependiente.

Actualmente utilizamos la aplicación trimestral de 11.25 mg con el fin de disminuir costos, numero de consultas así como numero de aplicaciones. En este estudio se analizaron los objetivos principales del acetato de leuprolide que son castrar al paciente médicamente llevándolo a niveles de testosterona por debajo de 50 ng/ml y mantener en control el cáncer de próstata logrando alcanzar un nivel de antígeno prostático por debajo de 0.4 ng/ml.

El medicamento logro en 90 % de los pacientes tratados una reducción del antígeno durante 6 meses, en un solo caso se presento a los 6 meses nuevamente elevación del mismo, esto a causa de que el paciente presentaba un tumor con un grado de diferenciación de Gleason 10.

La castración médica con niveles de testosterona por debajo de 50 ng/dl se alcanzo en el 100% de los pacientes, en el tiempo que las publicaciones mencionan, hasta la 8 va semana Posterior ala primera aplicación.

El medicamento presento como efectos adversos el 60 % presento irritabilidad y un 30 % presentaron depresión, sin embargo estos efectos adversos son considerados esperados por los efectos propios de la castración, no propios del medicamento.

En cuanto a al evaluación del estado de desempeño al completar los 6 meses de tratamiento, favoreció en un 20% a mejorar la escala de desempeño, este correspondió a los pacientes que presentaban metástasis en columna vertebral.

## CONCLUSIONES

Podemos considerar que el Acetato de Leuprolide a dosis de 11.25 mg en aplicación trimestral es eficaz como tratamiento paliativo en pacientes que presentan cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico, logrando llevar al pacientes a niveles de castración en 8 semanas, se observó depresión e irritabilidad en el 60% de los pacientes, y se mantuvo el antígeno prostático a niveles por debajo de 0.4 ng/ml.

El Acetato de Leuprolide mejora el estado de desempeño de los pacientes que presentan lesiones metastásicas de cáncer de próstata a nivel de columna dorso lumbar.

## BIBLIOGRAFIA

### Bibliografia

- 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.