



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO
CON BUSERELINA Y NILUTAMIDA EN PACIENTES
CON CANCER DE PROSTATA AVANZADO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO UROLOGO

PRESENTA:

Dr. Jesús Castillo Márquez

ASESOR:

DR. ROBERTO VEGA SERRANO



México, D.F.

2000



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.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

por todo lo que me ha dado en la vida sin merecer y por estar presente

Siempre que lo necesité.

A MIS PADRES:

por el apoyo recibido durante toda la vida.

Porque a un a la distancia siempre han estado a mi lado.

A MI ESPOSA:

por el amor diario que a mi vida impulsa.

Por las palabras de aliento continuamente recibidas y

el incansable deseo de estar juntos.

A MI HIJA:

porque con cada sonrisa y besos me impulsa a seguir adelante.

A MIS PROFESORES: *por el diario esfuerzo realizado en la ardua tarea de la enseñanza
y por la paciencia para con migo.*

A MIS AMIGOS DE RESIDENCIA: *porque sin su apoyo la realización de este proyecto
ya que sin su ayuda no hubiese sido posible.*

TITULO:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON
BUSERELINA DE DEPOSITO Y NILUTAMIDA EN PACIENTES
CON CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO.**

NUMERO DE REGISTRO DEFINITIVO: 986900040

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA:

DR. ARTURO ROBLES PARAMO.

TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:

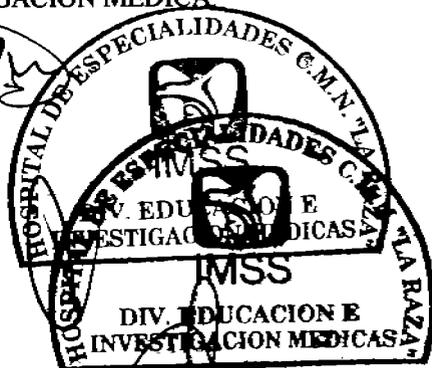
**DR. ROBERTO VEGA SERRANO.
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA HECMR.**

ASESOR DE TESIS.

**DR. ROBERTO VEGA SERRANO.
JEFE DEL SERVICIO DE UROLOGÍA HECMR.**

AUTOR:

**DR. JESUS CASTILLO MARQUEZ.
MEDICO RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE UROLOGÍA HECMR.**



A large, stylized handwritten signature in black ink, overlapping the bottom of the stamp.

A smaller, stylized handwritten signature in black ink, located below the main signature.

INDICE

INDICE.....	1
RESUMEN.....	2
SUMMARY.....	3
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACION.....	9
OBJETIVOS.....	10
HIPOTESIS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	28
APENDICES Y GRAFICAS.....	33

RESUMEN

TITULO: Eficacia y seguridad del tratamiento con Buserelina de depósito y Nilutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

OBJETIVO: Determinar la remisión o cambio en la velocidad de progresión, evaluar la calidad de vida y determinar las modificaciones en los marcadores tumorales en pacientes con cáncer avanzado de próstata y tratados con Buserelina y Nilutamida.

MATERIALES Y METODOS: Se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico de Ca. de próstata avanzado de febrero a marzo de 1998, captados en consulta externa de Urología HECMR. Se les aplicó implante bimestral de Buserelina 6.6 mg y administró Nilutamida 300 mg por 30 días y posteriormente 150 mg/día por 12 meses. Se valoraron calidad de vida, progresión tumoral y marcadores tumorales.

RESULTADOS: La progresión al final del estudio fue del 7%, la remisión parcial del 50% y la total de 21%. Hubo un decremento estadísticamente significativo en los marcadores tumorales, APE de 178 a 0.5 ng/dl y PAP 7.8 a 3.2 pg/ml. Testosterona de 1970 a 204 pg/ml. La calidad de vida fue buena al término en 64% y regular en 36%. La regresión de metástasis óseas fue evidente al igual que la del tejido tumoral en próstata.

CONCLUSIONES: La asociación de Buserelina y Nilutamida reduce la progresión del cáncer de próstata, mejora la remisión del tumor y sus metástasis óseas, disminuye los marcadores tumorales y mantiene una buena calidad de vida además de causar mínimos efectos adversos a 12 meses de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Buserelina, Progresión tumoral. Marcadores tumorales.

SUMMARY

TITLE: Efficiency and safety of treatment with Buserelin acetate and Nilutamide in patients with advanced prostate cancer.

PURPOSE: Determine the change on the speed of progression and evaluate the quality of life and determine the modifications of tumor markers in patients with advanced prostate cancer treated with Buserelin and Nilutamide.

MATERIALS AND METHODS: We evaluated 15 patients with advanced prostate cancer from February to March of 1998. We applied them bimestrally 6.6 mg Busereline and Nilutamide 300 mg/day for 30 days and then 150 mg/day during 12 months. We evaluate the quality life, progression and tumoral remission and tumor markers.

RESULTS: The progression at the end of the study was about 7%, the partial remission we got the 50% and total remission 21%. There was a significant decrease ($p = 0.05$) on the PSA (178 to 0.5 ng/dl), PAP (78 to 3.2 pg/ml), AP (5.6 to 0.8 pg/ml) and Testosterone (1970 to 204 pg/ml). The quality of life was good in 64% and acceptable in 30%. There was a regression of bone scanner and tumoral tissue in prostate.

CONCLUSIONS: The treatment with Buserelin and Nilutamide reduces the progression of prostate cancer and helps with the remission of tumor and metastases and decrease the tumor markers keeping a good quality of life.

KEY WORDS: Prostate cancer. Buserelin. Tumoral progression. Quality of life. Tumor markers.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

Desde las investigaciones de Huggins y Hodges (11), las cuales demostraron la influencia de la testosterona sobre las células neoplásicas de la próstata, el tratamiento hormonal se ha convertido en la terapia básica para el cáncer avanzado de próstata.

El carcinoma prostático es uno de los tumores más frecuentes en los hombres ancianos, el cual, a pesar de los modernos métodos de rastreo, continua siendo diagnosticado en etapas tardías de la enfermedad, frecuentemente con metástasis a ganglios linfáticos los cuales empeoran el pronóstico del paciente (10), o las metástasis a hueso las cuales representan alrededor del 65% de todas las metástasis distantes del cáncer de próstata (21,22).

Los pacientes con carcinoma prostático limitado a la glándula son candidatos a manejo quirúrgico mediante prostatectomía radical, siempre y cuando no existan contraindicaciones para dicho procedimiento y cuyos índices de curación decrecen en caso de extensión extracapsular de la neoplasia o extensión a ganglios linfáticos (16,25). Sin embargo la mayoría de los pacientes con esta patología no son candidatos a cirugía radical, por la edad, el estadio tumoral y las enfermedades concomitantes, con lo que el tratamiento hormonal de tipo ablativo androgénico se constituye como el de elección para el cáncer de próstata.

El cáncer de próstata avanzado, en especial en aquellos pacientes con metástasis óseas, el bloqueo androgénico mejora las condiciones generales del paciente hasta en un 80% de los casos, siempre que el tumor sea sensible a hormonas (22), siendo durante el primer año de tratamiento en donde se logra la mejor respuesta (14). Las células cancerosas dependientes de andrógenos detienen su crecimiento al no contar con un estímulo hormonal, lo cual lleva a la remisión inicial de la neoplasia en la mayoría de los pacientes (17), hasta que las células hormonodependientes se duplican y causan progresión tumoral. Con lo que se aclara que el tratamiento hormonal no cura el cáncer de próstata, pero la mayoría de los pacientes obtienen ganancias considerables en la remisión inicial del tumor, especialmente aquellos con metástasis óseas (1,19).

Además de la terapia endocrina origina del carcinoma prostático, como la orquiectomía o el tratamiento estrogénico, nuevas sustancias se han introducido al mercado para el manejo del mismo, como lo son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (a-LHRH), de entre los cuales una nueva sustancia se introdujo a principios de los 80's: la Buserelina (2,24).

La Buserelina fue la primera sustancia de su clase registrada para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en 1984, en Alemania, la cual es una hormona peptídica sintética que compite por los receptores de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) a nivel de la hipófisis (3,4,5). Por su alta afinidad para

dichos receptores el análogo causa inicialmente incremento en los niveles séricos de Hormona Luteinizante (LH), incrementado la producción de esteroides gonadales. Después de 10 a 15 días de administración continuada de Buserelina se produce una desensibilización de la hipófisis lo cual se ve reflejado en la supresión de gonadotropinas y esteroides gonadales (1,4,5,12).

En el tratamiento del cáncer de próstata es necesario el uso de un fármaco antiandrógeno, el cual suprime el efecto causado sobre el tejido prostático que condicionaría el incremento inicial de testosterona condicionado por el análogo, hasta lograr un bloqueo completo de la hipófisis y posteriormente para bloquear el efecto androgénico de los esteroides producidos en las glándulas suprarrenales, que en el tejido prostático se convierten en dehidrotestosterona (1,18,27).

Desde la primera preparación de Buserelina en spray nasal en 1984, se han desarrollado nuevas presentaciones, de entre las cuales la presentación en implante de depósito, mediante inyección subcutánea, la cual libera al fármaco por difusión en un periodo de 2 meses, condicionando una supresión sostenida de los niveles de LH y testosterona (23).

Como se ha mencionado, la Buserelina es un análogo LHRH altamente selectivo y potente, con gran afinidad por los receptores LHRH en la hipófisis, constituida por una cadena de 9 aminoácidos que se metabolizan por vía hepática y se

elimina por orina. Es un fármaco altamente estable que presenta mínimos efectos colaterales, los cuales pueden dividirse en 3 tipos:

- a) síntomas debidos a la deprivación de andrógenos, el 96% de los pacientes los presentan y principalmente son la presencia de bochornos y pérdida de la potencia sexual. Existen casos aislados que han reportado dolor mamario y ginecomastia.
- b) Efectos adversos relacionados con la vía de administración, sólo 0.7% de los casos han presentado dolor, irritación, urticaria o hematoma en el sitio del implante.
- c) Efectos adversos generales como son cefalea en 5% de los casos y otros en menos del 1% de entre los cuales se mencionan la intolerancia a carbohidratos, reacciones cutáneas, náusea, constipación intestinal, astenia, dolor abdominal, acné, ganancia de peso y más raramente síndrome depresivo.

No se ha demostrado embriotoxicidad o teratogenicidad en estudios realizados con Buserelina.

La Nilutamida es un antiandrógeno no esterooidal que bloquea los efectos de la testosterona por inhibición competitiva de los receptores, demostrándose que la asociación de este fármaco a orquiectomía o castración química condiciona mayores niveles de regresión tumoral, así como disminución de la intensidad del dolor óseo condicionado por la metástasis a ese nivel. De sus efectos adversos se han reportado náusea, astenia, bochornos, fiebre y rara vez trastornos de adaptación a la oscuridad (26).

Recientemente se han identificado factores pronósticos para pacientes con cáncer de próstata, los cuales ayudan a definir los subgrupos de pacientes con una enfermedad más agresiva y para optimizar el tratamiento basado en el pronóstico del paciente (6,20,21), además de tomar en cuenta la calidad de vida que el paciente mantiene durante el tratamiento, lo cual ha ganado mayor atención por parte del personal médico y que sirve para evaluar la respuesta y progresión de la neoplasia al tratamiento establecido.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Debido a que el cáncer de próstata representa el cáncer más frecuente del sexo masculino en nuestro país y el cuarto lugar general de frecuencia después del cáncer de cerviz, mama y linfomas, así como el ya mencionado diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad y que el bloqueo androgénico total se constituye como la principal herramienta terapéutica, el presente estudio se encamina a resolver los siguientes cuestionamientos:

1. ¿Existe regresión tumoral o retardo en la progresión del cáncer de próstata avanzado en pacientes tratados con Buserelina de depósito y Nilutamida?
2. ¿ Mejora la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata avanzado durante el tratamiento con Buserelina de depósito y Nilutamida?
3. ¿Existe modificación de los niveles séricos de marcadores tumorales para el cáncer de próstata durante el bloqueo androgénico causado por Buserelina y Nilutamida?

OBJETIVOS:

1. **Determinar la remisión o cambio en la velocidad de progresión del cáncer de próstata avanzado en pacientes tratados con Buserelina de depósito y Nilutamida.**
2. **Evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata avanzado durante el tratamiento con Buserelina de depósito y Nilutamida.**
3. **Determinar las modificaciones en los valores de laboratorio de marcadores tumorales para cáncer de próstata durante el bloqueo androgénico con Buserelina de depósito y Nilutamida.**

HIPÓTESIS:

Hi La Buserelina de depósito en combinación con Nilutamida logra regresión tumoral y mejora la calidad de vida del paciente con cáncer de próstata avanzado a 12 meses de tratamiento. Así como también disminuyen las concentraciones plasmáticas de marcadores tumorales al causar una castración química y disminuir la progresión tumoral.

Ho La buserelina de depósito en combinación con Nilutamida no logra regresión tumoral, no mejora la calidad de vida y no modifica los marcadores tumorales en pacientes con cáncer de próstata avanzado a 12 meses de tratamiento.

MATERIALES Y METODOS:

TIPO DE ESTUDIO:

El presente estudio de investigación es de tipo experimental, prospectivo, longitudinal, descriptivo y abierto.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Este Estudio se realizará en el departamento de urología del Hospital de Especialidades Centro Medico “La Raza”, dentro del área de consulta externa, en donde se captarán los pacientes que cumplan con los criterios para dicho protocolo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Hombres entre 40 y 80 años de edad con diagnóstico de carcinoma prostático avanzado, histológicamente comprobado.
- Carcinoma prostático en estadios T1-4, N0-3, M1 ó T1-4, N1-3, M0.
- Metástasis comprobadas a ganglios linfáticos, recientemente detectadas o metástasis distantes después de prostatectomía radical o radiación con intención curativa, con elevación de los niveles de Antígeno Prostático Específico (APE).
- Expectativa de vida por lo menos de 8 meses después del enrolamiento, por su patología neoplásica y también en relación con cualquier enfermedad concomitante.
- APE elevado antes del enrolamiento (mayor de 10 ng/ml).
- Consentimiento por escrito de todos los pacientes.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Orquiectomía bilateral.
- Testosterona en rango de castración en línea basal por cualquier razón.
- Peligro de compresión medular debido a metástasis vertebrales o evidencia clínica de alteración neurológica.
- Cirugía radical o radioterapia planeada dentro del periodo de estudio.
- Hipersensibilidad conocida a los fármacos en estudio.
- Tratamiento con cualquier forma de quimioterapia u hormonoterapia en cualquier momento antes del ingreso al estudio.
- Tratamiento con cualquier otro fármaco en investigación en los últimos 3 meses previos al ingreso al estudio.
- Enfermedad fatal progresiva diferente al cáncer de próstata.
- Historia o estado actual de abuso de alcohol o drogas.
- Alteración de la función hepática (TGO $+90$ U/L, TGP $+9$ U/L, Bilirrubinas totales $+2.6$ mg/dl y GGT $+100$ U/L).
- Alteración de la función renal (Creatinina sérica $+3.5$ mg/dl).
- Desórdenes psiquiátricos.
- Evidencia de actitud no cooperadora.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- A solicitud propia o de su cuidador.
- A discreción del investigador.

- Si el paciente recibe otro análogo hormonal, estrógenos, gestágenos o testosterona.
- Uso de un tratamiento concomitante de quimioterapia u hormonoterapia durante el estudio.
- Sí se realiza orquiectomía o cirugía radical de próstata o ganglios linfáticos durante el estudio.
- Uso de radioterapia en metástasis óseas para control del dolor.
- Cualquier forma de tratamiento experimental para el cáncer de próstata concomitante.
- Efectos colaterales adversos.
- Cualquier paciente que interrumpa el medicamento de estudio por más de 14 días después de la siguiente aplicación.
- Los pacientes que dejen el estudio prematuramente no serán reemplazados.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para el estudio, se planea reclutar 90 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en estadio avanzado, en 9 centros hospitalarios, con un número de pacientes de 10 por institución.

El cálculo del tamaño de la muestra se basa en los hallazgos que han sido reportados por H. J De Voogt, H. Adenauer y W. G. Widdra (Buserelin acetate implant {HOE 776} in prostate cancer, open, noncomparative phase III trial. Clinical researche, Hoechst in house report, Frankfurt/M, June, 1991), por lo que para el análisis estadístico se requiere un

tamaño de muestra de 90 pacientes, considerando una tasa de deserción del 30%, con un mínimo de 69 pacientes evaluables para eficacia.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variables Independientes:

- A) Buserelina Depot (Superfact Depot MR) Implante para inyección subcutánea que consiste en dos cilindros que contienen 6.6 mg. De Buserelina y 28 mg de Poli (D,L-láctido-co-glicólido) 75:25, siendo la dosis de aplicación de 6.6 mg de Acetato de Buserelina cada dos meses.

- B) Nilutamida (Anandron MR), comprimidos de 50 mg, con dosis de 300 mg/día durante el primer mes (4 semanas) y 150 mg/día en los subsecuentes 11 meses, una dosis diaria.

Variables independientes:

- A) Remisión del tumor o cambios en la progresión, bajo el tratamiento con Buserelina de depósito de acuerdo con los criterios de la Organización Europea para la Investigación y tratamiento del Cáncer (EORTC). APENDICE F.

- B) Estado del desempeño del paciente y uso de medicamentos para el dolor según la Organización Mundial de la Salud (OMS) APENDICE B.

C) Testosterona sérica.

D) Marcadores tumorales (Antígeno Prostático Específico, Fosfatasa ácida {fracción prostática} y fosfatasa alcalina.

E) Evaluación de la calidad de vida del paciente. APENDICE D.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El presente estudio comprenderá un grupo de 10 hombres con diagnóstico de carcinoma de próstata, mismos que serán captados en la consulta externa del servicio de urología y que cumplan con los criterios establecidos para dicho estudio, incluido el consentimiento por escrito del paciente (APENDICE A), elaborándose un historial clínico completo que incluirá antecedentes patológicos, exploración física, estudios de gabinete (Rx de tórax, gamagrama óseo y US de próstata) y exámenes de laboratorio (testosterona sérica, APE, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, fracción prostática, así como biometría hemática, creatinina sérica y pruebas de función hepática) los cuales constituirán los basales del estudio y ayudarán a la etapificación del cáncer de próstata (APENDICE C) y para lo cual se ha establecido un periodo de 4 semanas previos al inicio del protocolo.

El estudio se realizará en un periodo de 12 meses, el cual inicia con la aplicación de la primera dosis de Bucerelina Depot y Nilutamida, las cuales serán proporcionadas

por la casa farmacéutica HOECHST MARION ROUSSEL, siendo la aplicación realizada en el servicio de consulta externa por el propio investigador. La Buserelina se aplicará por vía subcutánea dentro de la pared abdominal anterior, mediante técnica aséptica.

La determinación de las variables del estudio se realizará en los tiempos determinados en la Tabla de Observaciones (APENDICE E).

Un paciente será considerado como evaluable para el análisis del estudio si ha cumplido por lo menos el tratamiento de 6 meses, ya que cualquier paciente que interrumpa el medicamento de estudio por más de 14 días después de la siguiente inyección será retirado del protocolo.

ANALISIS DE DATOS:

Todos los hallazgos del estudio serán evaluados de acuerdo a las escalas establecidas para cada uno de ellos (APENDICES B, C, D y E) y serán realizadas las determinaciones de acuerdo a la Tabla de Observaciones (APENDICE E). Para cada paciente se elaborará un libro de estudio y todos los valores se registrarán en él. Además se recolectarán los efectos adversos que pudiesen llegar a presentar los pacientes durante el estudio.

METODOS ESTADISTICOS:

Al ser un estudio multicéntrico, las determinaciones de las diversas variables serán evaluadas por HOECHST MARION ROUSSEL, a través de una agencia independiente experta en el procesamiento de datos estadísticos de información médica.

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO:

El financiamiento del estudio se realizará por la casa farmacéutica HOECHST MARION ROUSSEL, la cual proporcionará los fármacos en estudio y toda la papelería para el mismo. El Instituto Mexicano del Seguro Social, proporcionará los estudios de laboratorio y gabinete necesario, los cuales son similares a los realizados a la población de pacientes con cáncer de próstata que maneja dicho instituto en el área de urología.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

La primera etapa del estudio, que consiste en el reclutamiento de pacientes, estadificación y determinación de basales de laboratorio y gabinete, se plantea realizar en los meses de Febrero de 1998. Realizándose la primera aplicación de Buserelina para Marzo de 1998 y la última en Marzo de 1999, estableciendo la última determinación de variables para Abril de 1999, fecha en que concluirá el

estudio y se realizará el análisis de las variables. Todo lo anterior en base al cronograma establecido en la Tabla de Observaciones (APENDICE E).

ASPECTOS ETICOS Y LEGALES:

Los procedimientos establecidos en el presente protocolo de estudio están diseñados para garantizar que el patrocinador (HMR) y el investigador cumplan con los principios establecidos en las guías de la buena práctica clínica de la Comunidad Europea y la declaración de Helsinki en cuanto a la realización, evaluación y justificación del estudio.

El estudio también se efectuará apegándose a los requerimientos legales mexicanos establecidos en la Ley General de Salud y su reglamento en materia de Investigación para la Salud, por lo que antes de ser admitido en el estudio clínico, el paciente y/o su tutor deberán consentir por escrito, participar en el mismo, después de que se les haya explicado la naturaleza, el objetivo y las posibles consecuencias del mismo, para lo cual se proporcionará al paciente una hoja de información acerca del estudio y una copia del formato de consentimiento (APENDICE A).

El paciente y/o su tutor deberán dar su consentimiento por escrito, como lo marcan las leyes mexicanas, el cual se hará constar mediante la firma del investigador y dos testigos.

RESULTADOS:

Se incluyeron a 15 pacientes en este estudio, pero uno fue excluido a discreción del investigador por cambio en la estadificación tumoral y ser candidato a manejo radical para cáncer de próstata.

De los 14 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio, el promedio de edad fue de 72 años, con rangos de 56 a 79 años (gráfica 1). El 50% de ellos presentaba al momento de la inclusión al protocolo una pérdida ponderal de 7857 gr. De los antecedentes personales patológicos más comunes se encontraron la HTA en el 29% de los pacientes y DMII en el 21%, la hiperuricemia en el 14% y artritis en 7% (gráfica 2). La sintomatología urinaria se presentó en mayor o menor grado en la población estudiada, siendo la nicturia el síntoma más frecuente en el 78% de los casos, seguido de la retención urinaria (71%), disuria y polaquiuria (57%) y el tenesmo (50%), sin embargo sólo el 14% presentaban sonda a permanencia (gráfica 3).

Los marcadores utilizados para evaluar progresión tumoral presentaron un decremento importantemente significativo y así la F, ácida disminuyó de 5.6 a 0.8 pg/ml, la F.A.P de 78 a 3.2 pg/ml, la testosterona de 1970 a 204 pg/ml y el APE de 178 a 0.5 ng/ml, siendo estos decrementos estadísticamente significativos ($p < 0.05$) (gráfica 4).

La exploración física reveló palidez de tegumentos en 2 pacientes, la exploración rectal reportó una próstata de crecimiento mediano en el 79% de los casos, lográndose una regresión en el volumen prostático al final del estudio clínico

predominando la próstata de tamaño mediano (43%), ambos lóbulos fueron afectados al inicio del estudio (79%) y al terminó predomino la afección a sólo uno (43%) e incluso en el 21% hubo remisión total del tumor. La infiltración al tejido periprostático se reportó en 21% al inicio y 7% al final del estudio (gráfica 5).

El estadio tumoral mas encontrado fue el T2c,N0,M1b en el 35% de los casos, el T2c, N2,M0 y el T2b,N2,M1b cada uno en el 14%, destacando la extensión a ganglios regionales en el 50% de los casos y las metástasis óseas en el 79% de los pacientes. El grado de Gleason reportado en esta serie fue G9 -36% , G8-29%, G7-21% y G6-G2 7% c/u, siendo relevante el hecho de que el 64% de los casos se trate de un carcinoma poco diferenciado y 29% moderadamente diferenciado (gráfica 6).

El diagnóstico se estableció en 57% de los casos mediante RTU y en el 43% por BxTR. Las metástasis óseas reportadas fueron catalogadas como blásticas en el 97% y liticas en el 3%, siendo inicialmente 69 los sitios afectados y al termino del estudio sólo hubo 10 lesiones metastásicas, la distribución inicial fue en columna (25%), pelvis (22%), MsSs (17%) y Tórax (16%), evidenciándose una regresión importante al final de la investigación (gráfica 7).

La evaluación satisfactoria del desempeño observada fue de 36% al inicio y 71% al final, el desempeño aceptable fue del 50% al inicio a 21% al final y en relación a la evaluación del dolor sólo en 3 pacientes se presentó dolor al inicio del estudio mejorando relativamente al fin del mismo y sólo 1 paciente finalizo con ingesta continua de analgésicos no narcóticos (gráficas 8 y 9).

La ingesta de estos fármacos condujo a la presencia de efectos adversos, siendo más frecuentes las alteraciones visuales en 43% de los pacientes y 7% presentaron bochornos al inicio del estudio y a los 6 meses de tratamiento los

bochornos incrementaron a 29%, pero desaparecieron para el final del protocolo. En ningún momento se requirió de la aplicación de anestesia para colocar el implante y sólo en 1 caso se presentó hematoma del sitio de punción.

Los criterios de regresión propuestos por la EORTC se determinaron a los 6 y 12 meses de iniciado el estudio, siendo la progresión del 36% y 7% respectivamente, la remisión parcial del 43% y 50% respectivamente y la remisión total incrementó de un 7% al 21% al fin del estudio (gráfica 10).

La calidad de vida logró mantenerse hasta el termino de esta investigación, estableciéndose como buena en el 64% y regular en el 36% , observándose un incremento en el peso promedio de la población estudiada (gráficas 11 y 12).

Durante el presente estudio 3 pacientes fallecieron, uno por arresto cardiaco e insuficiencia cardiaca congestiva, otro por la presencia de una enfermedad concomitante grave (Ca. vesical) y un tercero debido a la progresión del carcinoma de próstata (T2c,N0,M1b), el cual a pesar del implante del análogo LH-RH y la ingesta del antiandrógeno persistió con niveles elevados de testosterona (844 pg/ml) y APE (10.2 ng/dl), correspondiendo a un carcinoma hormono-independiente.

DISCUSION:

El presente estudio confirmó los reportes encontrados en la literatura universal con relación a la edad de presentación del padecimiento, la cual se extiende entre la sexta y séptima década de la vida, pero con tendencia a poblaciones más jóvenes, como el paciente de 56 años.

La pérdida ponderal, presente en la mitad de los pacientes y la sintomatología urinaria continúan siendo la base clínica para el diagnóstico de esta entidad patológica, sin que exista predominancia por alguno de ellos, mientras que la presencia de enfermedades crónico-degenerativas como DMII e HTA se asocian a la edad más que con la patología neoplásica en sí.

El apoyo diagnóstico y de seguimiento dado por los marcadores tumorales queda una vez más confirmado, existiendo una relación entre el grado de actividad tumoral y los niveles séricos de APE, PAP y Testosterona. El manejo con Buserelina y Nilutamida logran un decremento estadísticamente significativo en dichos marcadores, al establecer un estado de castración química completo, logrando una disminución del 99% del valor del APE al fin del estudio.

Si bien la relación estadio tumoral/tamaño o grado de afección de la glándula no está directamente relacionada, pudo establecerse que en el grupo de pacientes en tratamiento el tamaño glandular se vio incrementado al inicio del mismo y que al final predominó el tamaño prostático moderado o pequeño, lo mismo se observó con el grado de afección glandular por el tumor, presentándose una regresión total en el 21% de los casos y parcial en la mitad de la población.

El grado de diferenciación celular, que en este estudio fue pobre (64%) y moderado (29%), respondió favorablemente al bloqueo androgénico total, y aun y cuando la mitad de la población estudiada presento metástasis ganglionares y hasta el 80% óseas, se presentó una regresión importante de estas últimas (85%). Se confirmó que la distribución de dichas metástasis fue a los sitios descritos en la literatura mundial, predominando en columna, tórax y pelvis.

De los efectos adversos destacaron las alteraciones visuales, síntomas asociados a la ingesta de Nilutamida y que desaparecieron al disminuir la dosis de impregnación por la de sostén. Mientras que los bochornos se presentaron en la primera mitad del estudio, como consecuencia del bloqueo androgénico existente. El sitio de implante fue mínimamente afectado y sólo un hematoma fue reportado, sin ser necesario el uso de anestesia para su aplicación.

La evaluación de desempeño demostró una mejoría satisfactoria importante (71%) al final del estudio y una mejora aceptable del 21%. El dolor presentado por los pacientes al inicio del estudio mejoró con el tratamiento, permaneciendo en sólo un paciente la necesidad de ingesta continua de analgésico no narcótico, probablemente todo lo anterior en base a la regresión de metástasis.

Lo relevante del estudio fue lo referente a la progresión tumoral, la cual se vio frenada de manera importante al final del estudio (7%), mientras que incrementaron tanto la remisión parcial como total siendo de 50 y 21% respectivamente y con lo cual se engloba el resultado general del estudio y que da

por resultado el mantener una calidad de vida excelente en el 64% de los pacientes y aceptable en el 36%, además de condicionar un incremento ponderal.

CONCLUSIONES:

Es en realidad mucho lo escrito sobre el bloqueo androgénico total en el manejo del cáncer avanzado de próstata y el presente estudio da fe de muchos de los resultados al tratar pacientes así. Continúa siendo un problema grave de salud pública en el mundo, mantiene una predilección por la sexta y séptima década de la vida, con tendencias hacia edades más juveniles.

Hasta el momento no existe signo patognomónico para el diagnóstico de esta patología pero si son de gran ayuda la sospecha clínica basada en síntomas urinarios, la perdida ponderal y la elevación de marcadores tumorales, tales como la PAP y el APE.

En la actualidad el bloqueo androgénico total constituye la mayor herramienta para el manejo del carcinoma avanzado de próstata y la investigación continua ha dado por resultado el desarrollo de sustancias cada día más eficaces para el control de esta enfermedad, como es el caso del Acetato de Buserelina, la cual además de aplicarse en forma de deposito bimestral, de condicionar mínimos efectos adverso logra una regresión importante de la evolución tumoral, y logra además remisiones parciales y totales en los pacientes a los cuales se aplica, mantiene una calidad de vida estable y mejora el estado de desempeño, además de lograr una regresión de las zonas metastásicas en hueso y la presencia tumoral de la glándula misma. Sin con ello olvidar que no es la panacea y que sólo estudios con mayor población y con duración más amplia podrán determinar la eficacia a largo plazo de este medicamento.

Para los fines del estudio se puede concluir que la Buserelina de depósito, en implantes bimestrales y en combinación con Nilutamida logra una regresión en la progresión del cáncer de próstata en estadios avanzados, comprobando así la hipótesis planteada para este estudio.

Finalmente no olvidar la presencia de neoplasias hormonoindependientes que mantienen la mortalidad de la enfermedad de manera constante y para las cuales el tratamiento aun se espera.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Boccon-Gibod L, et al. Cyproterone acetate lead in prevents initial rise of serum testosterone induced by luteinizing-hormone releasing hormone analogues in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *European Urology*, 12:400-402, 1986.
2. Borgman V., et al. Sustained supresion of testosterona production by the luteinizing-hormone releasing hormone agonist Buserelin in patients with advanced prostatic cancer. *The Lancet II*: 1097, 1982.
3. Brodgen, R.N., et al. Buserelin: a review of this pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical profile. *Drugs* 39(3): 399-347, 1990.
4. Capar R. F. Clinical uses of gonadotropin-releasing hormone analogues. *Canadian Medical Association Journal*. 144: 153-158, 1991.
5. Conn P..M., et al. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *New England Journal of Medicine* 324: 93-103, 1991.
6. De Voogt H. J., et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer. *Journal of Urology*. 141: 883-888, 1989.

7. Fossa S. D., et al. Quality of life an treatment of hormone resistant prostatic cancer. *European Journal of Cancer*. 26 (11/12): 1133-1136, 1990.
8. Fossa S. D., et al. Quality of life in prostate cancer patients. *The Prostate Supplement* 4: 145-148, 1992.
9. Von Eschembach A. C, et al. Buserelin (HOE 776) as treatment of advanced prostatic carcinoma. *British Journal of Clinical Practice (Supp)* 48: 92-99, 1987.
10. Gervasi L. A., et al. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostata cancer. *Journal of Urology* 142: 332-336, 1989.
11. Huggins C., et al. Stuies of prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Archives of Surgery* 43: 209-223, 1941.
12. Monahan M. W., et al. Syntetic analogues of the hypotalamic luteinizing-hormone releasing factor with increased agonist or antagonist properties. *Biochemistry* 12(23): 4616, 1973.
13. Newling D. W. What is progession in prostate cancer? *The prostate supplement* 4: 139-143, 1992.

14. Peeling B. Phase II studies to compare Goserelin (Zoladex) with orchiectomy and Diethylestilbestrol in the treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 33(Supp 5): 45-52, 1989.
15. Schöder F. Metastatic cancer of the prostate managed with Buserelin vs Buserelin plus cyproterone acetate. *Journal of Urology* 137: 912-918, 1987.
16. Schöder F. The limits of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *European Urology update series* 1(3): 18-23, 1992.
17. Schulze H., et al. New aspects of the pathogenesis and therapy of prostatic carcinoma. *Urologe A* 27: 105-110, 1988.
18. Schulze H., et al. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue induced surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Journal of Urology* 144: 934-941, 1990.
19. Schulze H., et al. Editorial: The locally advanced prostatic cancer. *Urologe A* 31 (suppl.1): 2-3, 1992.
20. Soloway M. S., et al. Prognostic factor in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 35 (suppl. 5): 53-56, 1989.

21. Soloway M. S., et al. Prognostic factors in advanced prostate cancer. *Cancer* 66: 1017-1021, 1990.
22. Studer U. E., et al. Aspects to the possible hormonal therapies of prostatic cancer. *Urologe A*30: 310-316, 1991.
23. Waxman J.H., et al. Two-monthly depot gonadotropin releasing hormone agonist (Buserelin) for treatment of prostatic cancer. *Act. Endocrinologica* 120: 315-318, 1989.
24. Wenderoth U. K., et al. Endocrine studies with a gonadotropin releasing hormone analogue to achieve withdrawal of testosterone in prostate carcinoma patients. *European Urology* 8: 343-347, 1982.
25. Zincke H., et al. Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. *Cancer* 70: 311-323, 1992.
26. Kuhn J-M., et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (Buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (Nilutamide) *New England Journal of Medicine* 132(7): 413-418, 1996.
27. Denis L. Maximal androgen blockade in prostatic cancer. *Scand. J. Urol Nephrol Suppl.* 138: 137-144, 1994.

28. Lissoni P., et al. Reversal of clinical resistance to LHRH analogue in metastatic prostate cancer by the pineal hormone melatonin: efficacy of LHRH analogue plus melatonin in patients progressing on LHRH analogue alone. *Eur. Urol.* 31(2): 178-181, 1997.

29. Schellhammer P. F., et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone releasing-hormone analogue therapy in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 78(10): 2164-2169, 1996.

APENDICE A

HOJA DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Estimado paciente:

Su médico le ha pedido que participe en un estudio clínico. Usted tiene una enfermedad de la próstata y su médico ya le ha explicado las medidas terapéuticas siguientes: para esta enfermedad de la próstata y de la manera como funciona la hormona masculina llamada testosterona, la cual deberá ser eliminada de su cuerpo. Existente, en principio, dos maneras de hacer esto, ya sea por medio de la operación de los testículos o por métodos químicos. La sustancia utilizada en este estudio ha sido específicamente diseñada para este tipo de tratamiento médico. Esta sustancia no es tan nueva y ya se ha utilizado durante varios años, actualmente, ya se encuentra disponible como una inyección con una formulación de liberación prolongada. Esto quiere decir que la sustancia no es liberada inmediatamente, sino lentamente en un lapso de dos meses.

Esta sustancia llamada Buserelina, misma que bloquea la acción de ciertas hormonas que llevan a la producción de testosterona en los testículos, tiende a disminuir los niveles de esta hormona en sangre al ser inyectada en el organismo.

Su médico ha verificado todos los requerimientos necesarios para su participación y se le pedirá su cooperación durante un año. Usted verá a su médico a intervalos regulares y se le pedirá que llene un cuestionario sobre su manera de sentirse antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares una semana antes de las visitas y para traerlo consigo.

Para controlar el efecto del tratamiento sobre su enfermedad, se realizarán varios exámenes físicos, mediciones de presión sanguínea, radiografías, sonografías, controles sanguíneos e investigación en los huesos. Estas son necesarias de manera normal y se realizan para la evaluación y el tratamiento de su enfermedad, estas pruebas no serán mucho más frecuentes de lo normal. El intervalo normal para las inyecciones es de dos meses y usted deberá cumplir con las citas de su médico.

Usted tiene toda la libertad sobre su decisión para participar y también todo el derecho de hacer cualquier pregunta, en cualquier momento a su médico y haber recibido suficiente información de parte de su médico antes de consentir en participar en el estudio. Usted es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin tener desventaja alguna en cuanto a su tratamiento posterior.

Usted está asegurado de acuerdo con los estatutos en cuanto a cualquier daño a su salud como resultado de su participación en este estudio. Sus datos serán registrados anónimamente y la información personal será tratada como estrictamente confidencial.

Las personas adecuadamente autorizadas o las autoridades podrán controlar los datos ingresados por su médico de acuerdo con los registros médicos, esto para asegurar la conducta propia del estudio. Sin embargo, su nombre o dirección no serán pasados por su médico ni tampoco serán almacenados o anotados por cualquiera, a excepción de su médico.

Durante el tratamiento, usted podría experimentar algunos efectos adversos, los cuales son principalmente causados por la supresión de la testosterona de su cuerpo, debido al medicamento. Los efectos colaterales pueden ser reacciones de hipersensibilidad raras (reacciones alérgicas) tales como enrojecimiento de la piel, hinchazón de tobillos u otras partes del cuerpo, urticaria, reacciones en el sitio de la inyección, pérdida del apetito sexual y de su actividad, sudoración excesiva, cambios en el vello corporal, conductas depresivas y alteraciones del sueño.

EL PACIENTE CONSULTARA AL INVESTIGADOR TAN PRONTO COMO SEA POSIBLE SI OBSERVA CUALQUIER SINTOMA INUSUAL O ALTERACION DURANTE EL TRATAMIENTO.

Nombre del médico: JESUS CASTILLO MARQUEZ

Teléfono: 55-83-84-22

APENDICE A

FORMATO DE CONSENTIMIENTO

Número de estudio: _____

Consentimiento del paciente para participar en el estudio clínico

Por la presente, yo confirmo, _____
(Nombre del paciente)

(Iniciales del paciente)

(No. de paciente)

que he sido informado por _____
(Nombre del médico)

acerca de la esencia, significado y propósito del estudio clínico mencionado a continuación, es mi deseo participar en este estudio.

“Estudio para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con acetato de Buserelina en implantes bimestrales y la Nilutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado”

He leído y entendido la "hoja de información para el paciente". Por el momento, no tengo más preguntas. Estoy de acuerdo en que los resultados del estudio puedan ser aprobados por las autoridades correspondientes para su evaluación científica. Mi nombre y dirección permanecerán en secreto. He sido informado que estoy asegurado contra pérdida, proveniente de cualquier daño posible, cualquier efecto indeseado o síntoma no usual, con el fin de no perder la cobertura del seguro. También debo informar a mi médico si consulto algún otro médico durante el estudio clínico. Tengo derecho de retirarme del estudio en cualquier momento sin proporcionar explicaciones y sin ninguna desventaja para mi tratamiento posterior. También el médico puede discontinuar prematuramente el estudio según su propia decisión.

Tengo derecho a solicitar más información acerca del estudio en cualquier momento y he recibido una copia de la hoja de información para el paciente y de este formato de consentimiento.

México D.F a ____ de _____ de 1998.

(Firma del paciente)

(Firma del testigo)

(Firma del testigo)

APENDICE B

ESCALA DE DESEMPEÑO DE LA O.M.S. Y ESCALA DE DOLOR.

Escala de desempeño:

- 0 Sin alteración, capaz de realizar todas las actividades normales sin restricción.
- 1 Restringido en actividades físicas extenuantes, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo ligero.
- 2 Ambulatorio y capaz de cuidarse a sí mismo, pero incapaz de realizar algún trabajo; levantando y en alrededor del 50% de las horas despierto.
- 3 Capaz de realizar cuidado a sí mismo de manera limitada; confinado a la cama o silla más del 50% de las horas despierto.
- 4 Completamente incapacitado; no puede llevar a cabo algún cuidado a sí mismo; totalmente confinado a una cama/silla y necesita ayuda para las funciones diarias básicas.

Escala de dolor:

- 0 Sin analgésicos
- 1 Uso irregular
- 2 Uso regular de analgésicos no narcóticos
- 3 Uso irregular de analgésicos narcóticos
- 4 Uso regular de analgésicos narcóticos

APENDICE C

CLASIFICACION TNM PARA EL CANCER DE PROSTATA, 1992

- T0 Sin evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor clínicamente no aparente, no es palpable y no es visible por imagenología.
- T1a Hallazgo histológico incidental de un tumor en menos del 5% del tejido resecado (RTUP)
- T1b Hallazgo histológico incidental de un tumor en más del 5% del tejido resecado.
- T1c Tumor identificado por Bx de aguja (debido a APE elevado).

- T2 Tumor confinado a la próstata.
- T2a Tumor que involucra la mitad de un lóbulo o menos.
- T2b Tumor que involucra más de la mitad de un lóbulo pero no ambos.
- T2c Tumor que involucra ambos lóbulos.

- T3 Tumor que se extiende a lo largo de la capsula prostática.
- T3a Extensión extracapsular unilateral.
- T3b Extensión extracapsular bilateral.
- T3c Tumor que invade vesículas seminales.

- T4 Tumor que se fija o invade estructuras adyacentes, diferentes a vesículas seminales.
- T4a Tumor que invade cuello vesical y/o esfínter externo y/o recto.
- T4b Tumor que invade músculos elevadores y/o se fija a pared pélvica.

- N0 Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- N1 Metástasis a un ganglio linfático regional de 2 cm o menos de diámetro.
- N2 Metástasis a un ganglio linfático regional de más de 2 cm, pero no más de 5 cm o múltiples.
- N3 Metástasis de un ganglio linfático regional de más de 5 cm de diámetro.

- M0 Sin metástasis distantes.
- M1 Metástasis distantes.
- M1a Metástasis a ganglios linfáticos no regionales.
- M1b Metástasis a hueso.
- M1c Metástasis a otros sitios.

APENDICE D

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA PARA EL PACIENTE

Estamos interesados en algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor conteste todas las preguntas usted y su salud. Por favor conteste todas las preguntas usted sólo. Marque con una X el número que mejor describa su estado actual. La información que usted nos proporcione será confidencial.

Favor de escribir la fecha de hoy: Día _____ Mes _____ Año _____

Debido a su condición

- | | | |
|--|----|----|
| 1. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, bañarse o ir al baño? | SI | NO |
| 2. ¿Se tiene que quedar en la cama o en la silla la mayor parte del día? | SI | NO |
| 3. ¿Se tiene que quedar adentro de su casa la mayor parte del día? | SI | NO |
| 4. ¿Tiene usted problemas ya sea al caminar una distancia corta o al subir un piso de escaleras. | SI | NO |
| 5. ¿Tiene usted problemas cuando sale a caminar o al subir varios pisos de escaleras? | SI | NO |
| 6. ¿Tiene usted algun problema al doblarse, levantar o saltar? | SI | NO |

7. ¿Está usted limitado de alguna manera al hacer su trabajo o cualquier trabajo en casa? SI NO

8.- ¿Está usted incapacitado para asistir a su trabajo o para hacer sus labores de la casa? SI NO

APENDICE D

Continuacion.....

Durante la semana pasada:	NADA	POCO	REGULAR	MUCHO
09. ¿Tuvo que orinar más de lo normal para usted?	1	2	3	4
10. ¿Tuvo dificultades para controlar la orina?	1	2	3	4
11. ¿Orinó con sangre?	1	2	3	4
12. ¿Tuvo dolor al orinar?	1	2	3	4
13. ¿Tuvo dolor en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
14. ¿Tomó algún tratamiento para el dolor?	1	2	3	4
15. ¿Cuánto le ayudó?	1	2	3	4
16. ¿Tuvo falta de apetito?	1	2	3	4
17. ¿Tuvo náuseas?	1	2	3	4
18. ¿Vomitó?	1	2	3	4
19. ¿Se sintió con energía para desarrollar sus actividades?	1	2	3	4
20. ¿Se sintió físicamente bien?	1	2	3	4

21. ¿Se sintió cansado?	1	2	3	4
22. ¿Necesitó descanso?	1	2	3	4
23. ¿Tuvo algún problema para dormir?	1	2	3	4
24. En general, ¿Se sintió enfermo?	1	2	3	4
25. ¿Lo limitó su condición en su interés por el sexo?	1	2	3	4
26. ¿Tuvo erección?	1	2	3	4
27. ¿Interfirió su condición para disfrutar el sexo?	1	2	3	4
28. ¿Se sintió tenso?	1	2	3	4
29. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
30. ¿Se sintió solo?	1	2	3	4
31. ¿Estuvo preocupado?	1	2	3	4
32. ¿Se sintió deprimido?	1	2	3	4
33. ¿Ha interferido su condición con su familia o con su vida social?	1	2	3	4
34. ¿Ha interferido su tratamiento médico con su familia o con su vida social?	1	2	3	4

APENDICE E

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES	1 A 4 Sem. previas	0	1	2	4	6	8	10	12
Sitio de implante		x		x	X	x	x	x	x
Escala de desempeño	x		x	x	X	x	x	x	x
Escala de dolor	x		x	x	X	x	x	x	x
Calidad de vida	x			x		x			x
Examen fisico peso, pulso. presión	x					x			x
Tacto rectal	x					x			x
Estadio de tumor	x					x			x
E.O.R.T.C						x			x
Rx. De torax	x					x			x
GGO	x					x			x
Testosterona	x			x		x		x	x
APE, Fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina, fosfatasa acida (F:P)	x			x		x		x	x
BH, QS, PFH's	x			x		x		x	x
U.S de prostata	x					x			x

APENDICE F

CRITERIOS DE E.O.R.T.C. PARA LA PROGRESIÓN O REMISION DEL TUMOR

REMISION COMPLETA (EORTC 1985)

Todas deben estar presentes

- Ausencia de cualquier masa de tejido tumoral suave, clínicamente detectable.
- Recalcificación de todas las lesiones osteolíticas, si es que están presentes
- Sin evidencia de progresión de lesiones osteoblásticas, si alguna está presente.
- Sin incremento de alguna otra lesión y sin que aparezcan áreas nuevas de enfermedad maligna.
- Sin deterioro significativo del peso (más del 10%), síntomas o estado de desempeño (nivel 1)
- Regreso de una fosfatasa ácida elevada a lo normal.
- Si la hepatomegalia es un indicador significativo, debe haber una reducción en el tamaño del hígado y por lo menos una mejoría del 30% en la PFH.

REMISION PARCIAL (EORTC 1989)

- Una disminución significativa en el tamaño de por lo menos 50% de las lesiones de tejido suave: lesiones medibles; disminución del 50% del producto de los diámetros de los dos tumores más grandes.
- Lesiones no medibles: reducción en por lo menos $\frac{1}{4}$ del volumen estimado.
- Deberá haber normalización del GGO y recalcificación de lesiones líticas en radiografía.
- Retorno de la PAP elevada a lo normal.
- Reducción de por lo menos 35% del volumen del tumor prostático primario. No hay nuevo tumor.
- Si la hepatomegalia es un indicador significativo, debe haber una reducción en el tamaño del hígado y por lo menos una mejoría del 30% en la PFH.

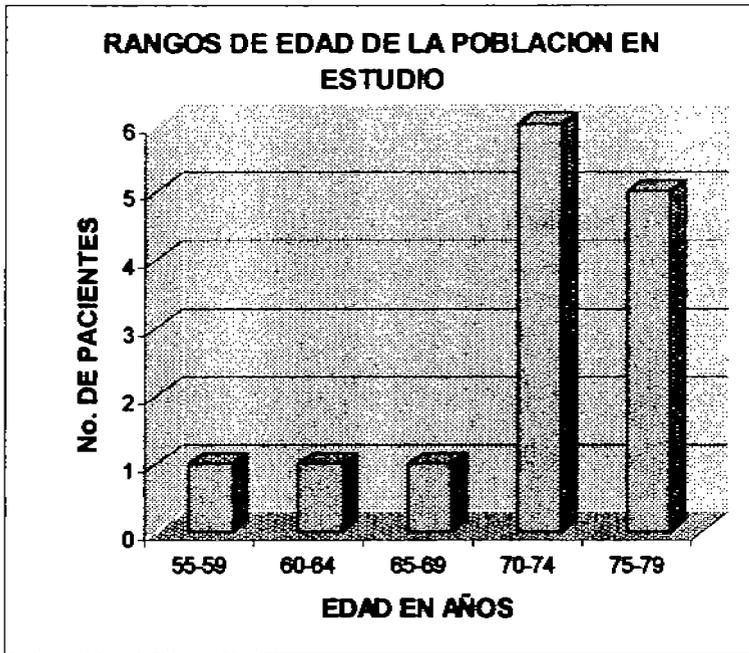
SIN CAMBIOS (EORTC 1985)

- No aparecen nuevas lesiones y ninguna lesión incrementa de tamaño.
- No hay deterioro significativo en peso, síntomas o en el estado de desempeño.
- No hay mayores incrementos en la PAP (dos mediciones con un mes de diferencia).
- Sin incremento en el volumen del tumor prostático primario.
- En todas las categorías anteriores no debe haber evidencia de nuevas áreas de malignidad.

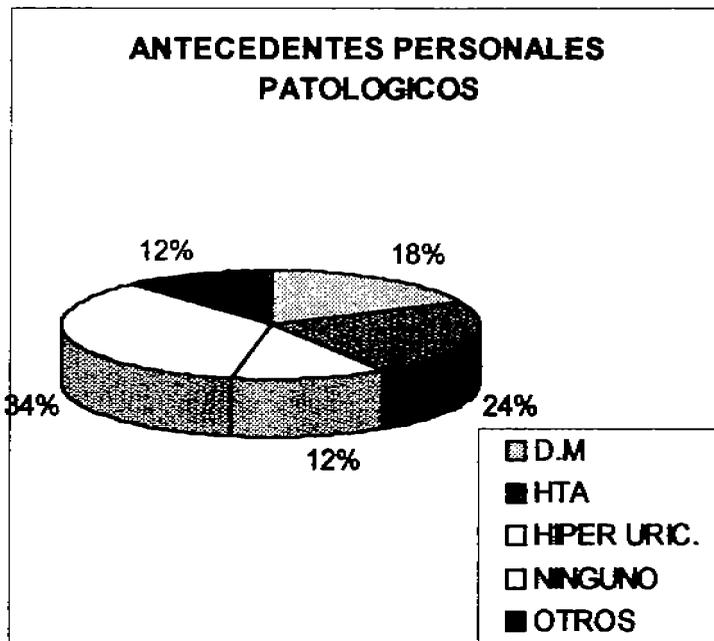
PROGRESION (EORTC 1989)

- Cualquier lesión que incrementa en tamaño lo la aparición de cualquier lesión nueva, independientemente de cual haya sido la respuesta de las otras lesiones.
- Incremento en cualquier depósito medible por más de 25%.
- Incremento en el volumen del tumor primario por más de 50%.
- Deterioro significativo en los síntomas, disminución en peso o disminución en el estado de desempeño.
- El incremento en la fosfatasa alcalina o ácida sola no es considerado una indicación de progresión.

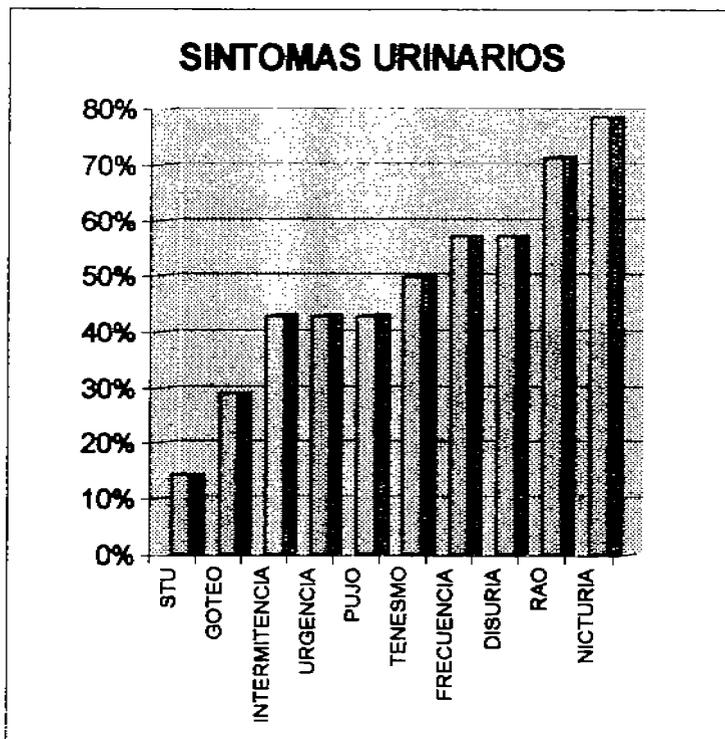
GRAFICA 1



GRAFICA 2

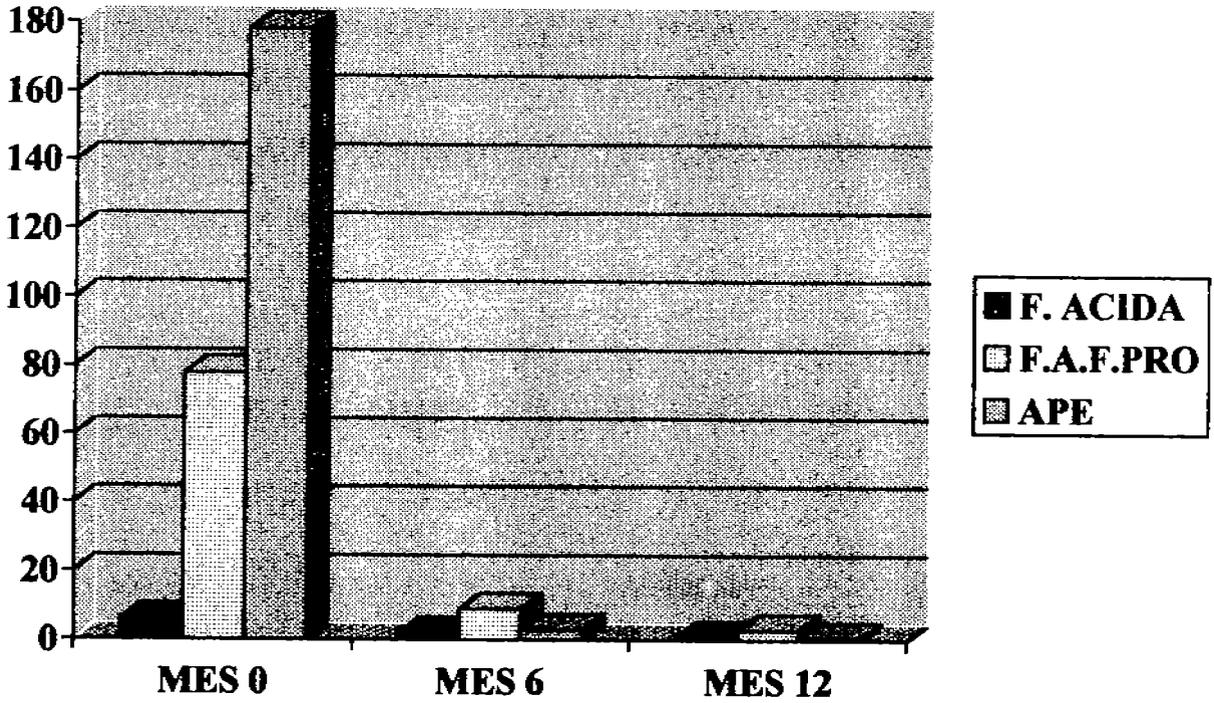


GRAFICA 3



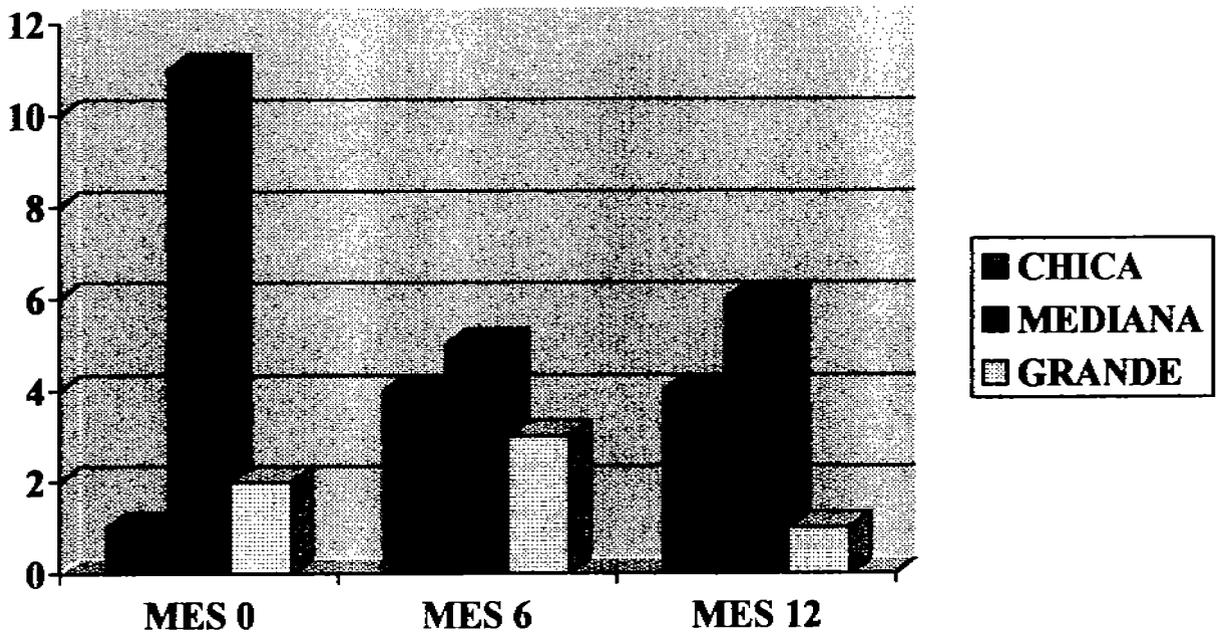
GRAFICA 4

MARCADORES TUMORALES

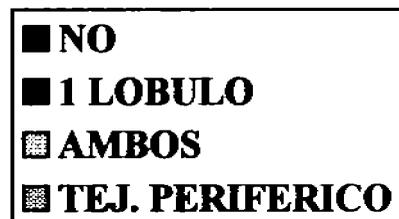
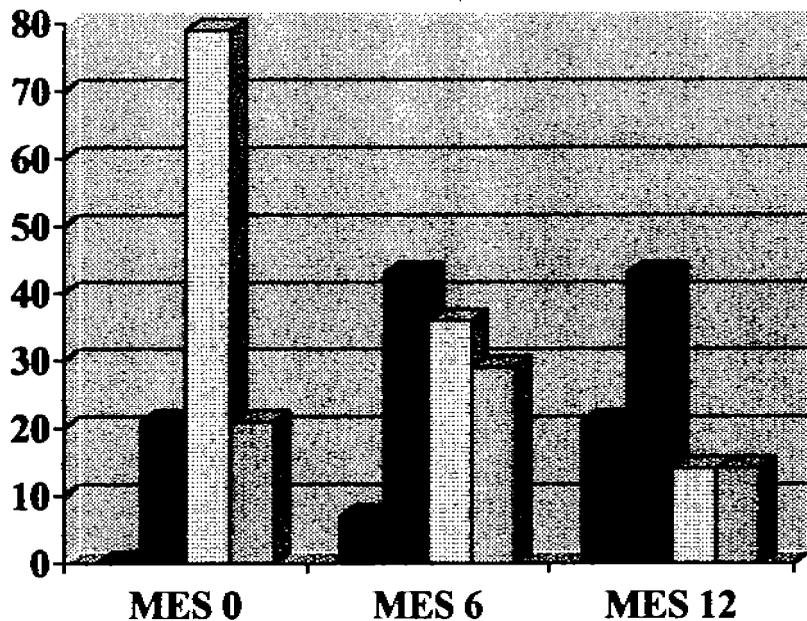


GRAFICA 5

EVALUACION DEL TAMAÑO PROSTATICO

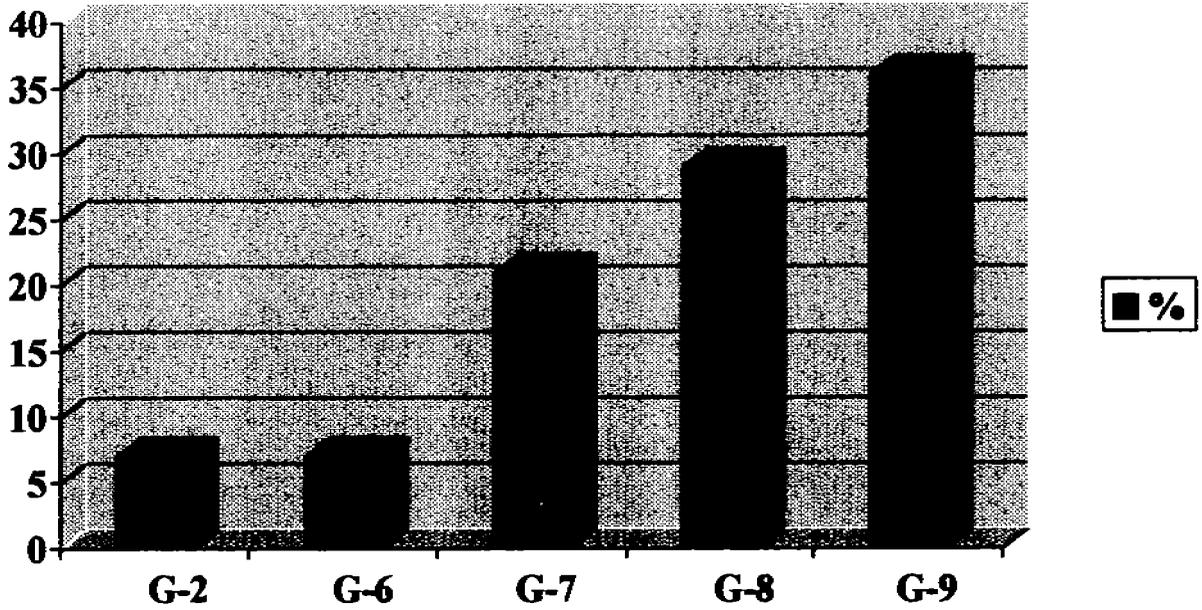


INFILTRACION DE TEJIDO PERIPROSTATICO



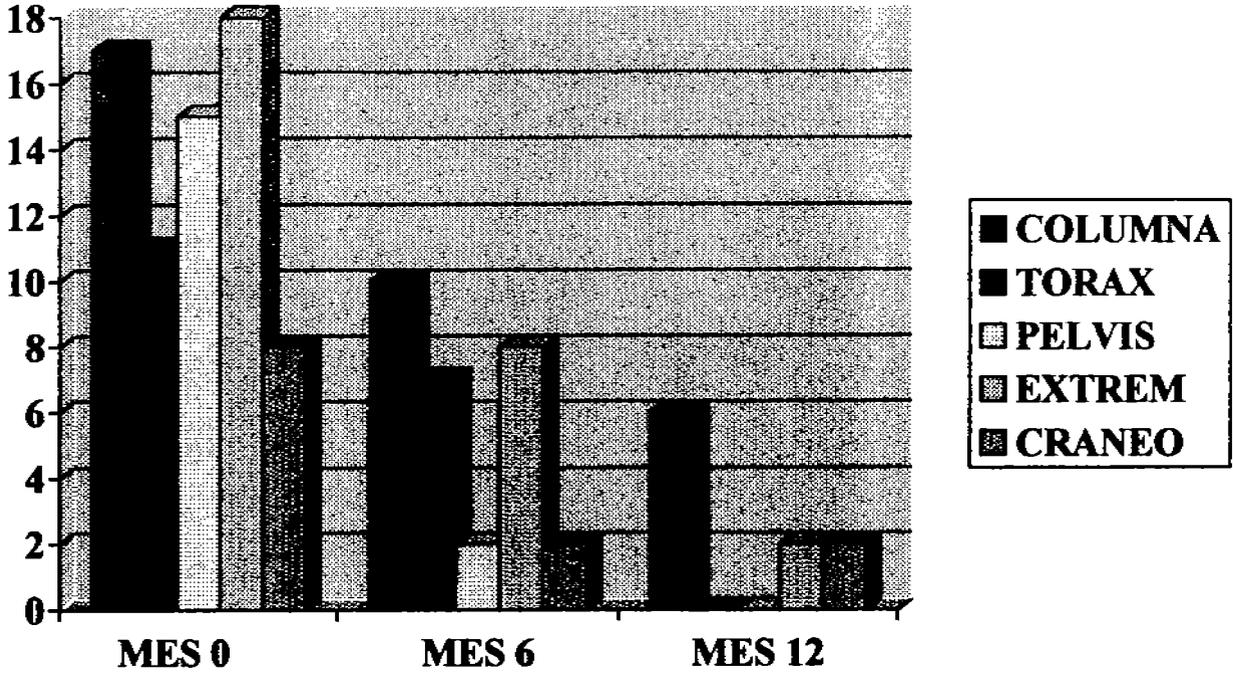
GRAFICA 6

GRADO DE GLEASON



GRAFICA 7

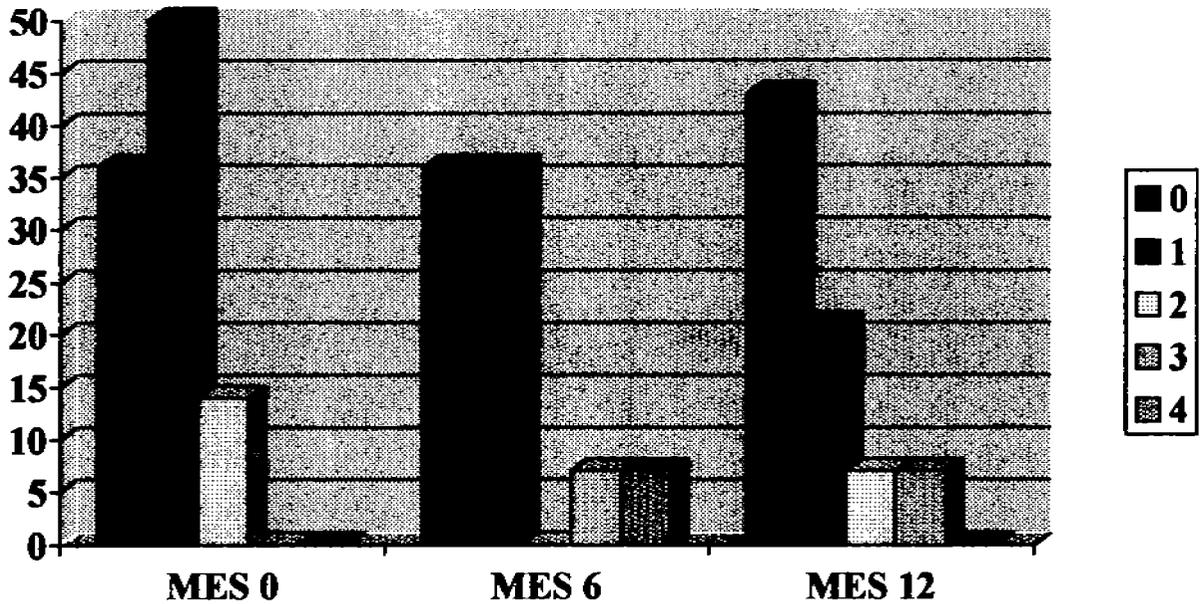
METASTASIS OSEAS



GRAFICA 8

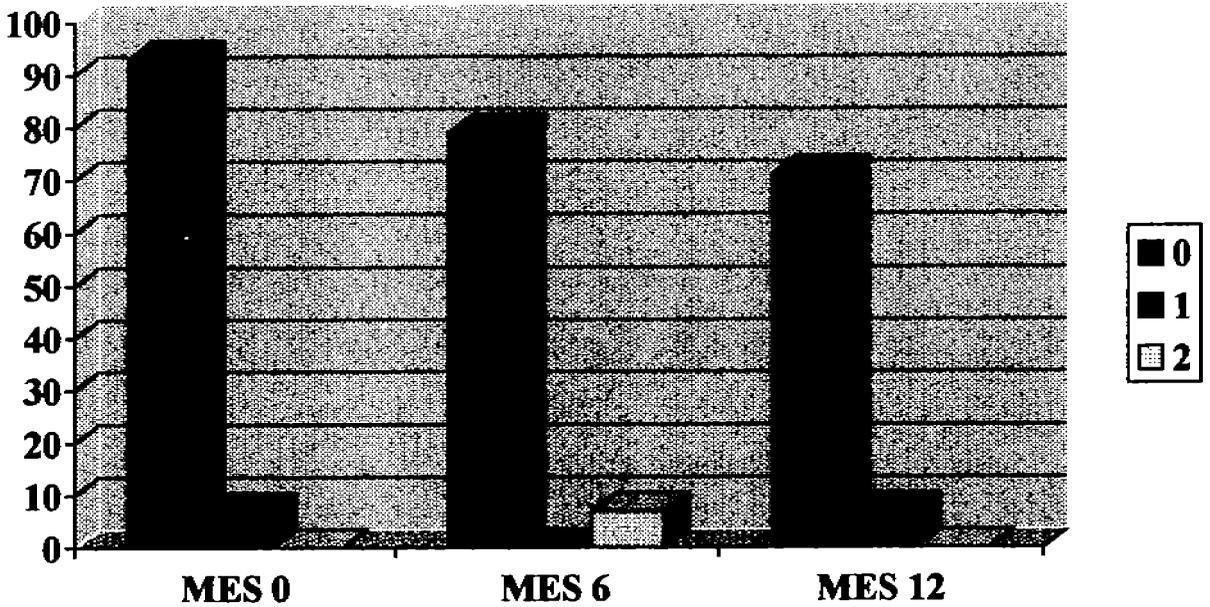
EVALUACION DEL DESEMPEÑO

(OMS)



GRAFICA 9

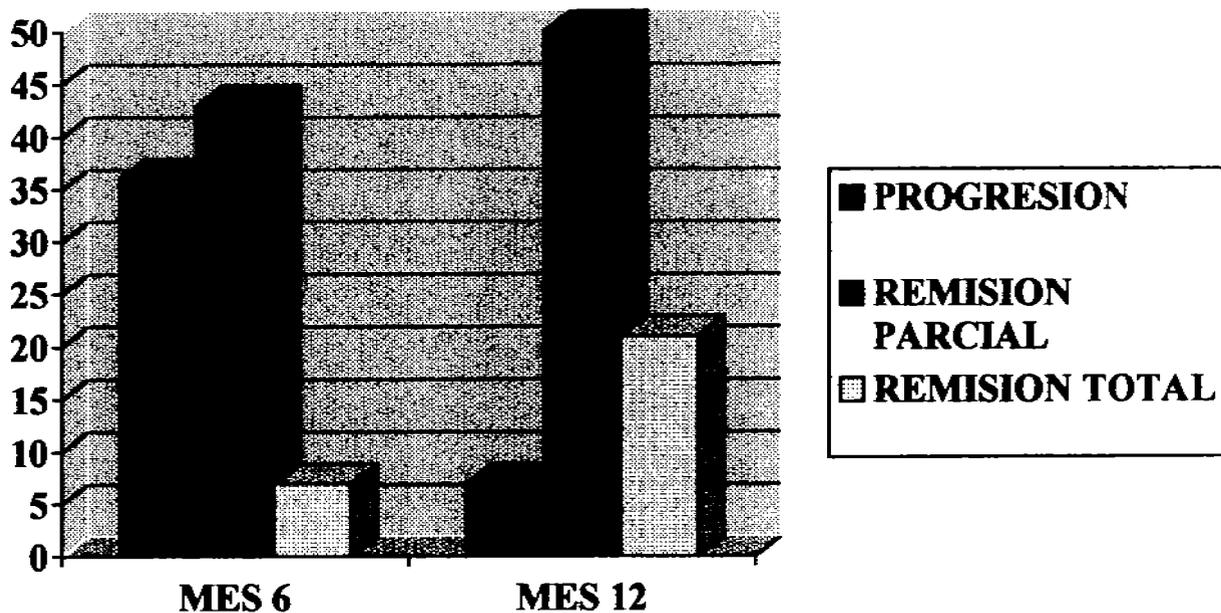
EVALUACION DEL DOLOR



GRAFICA 10

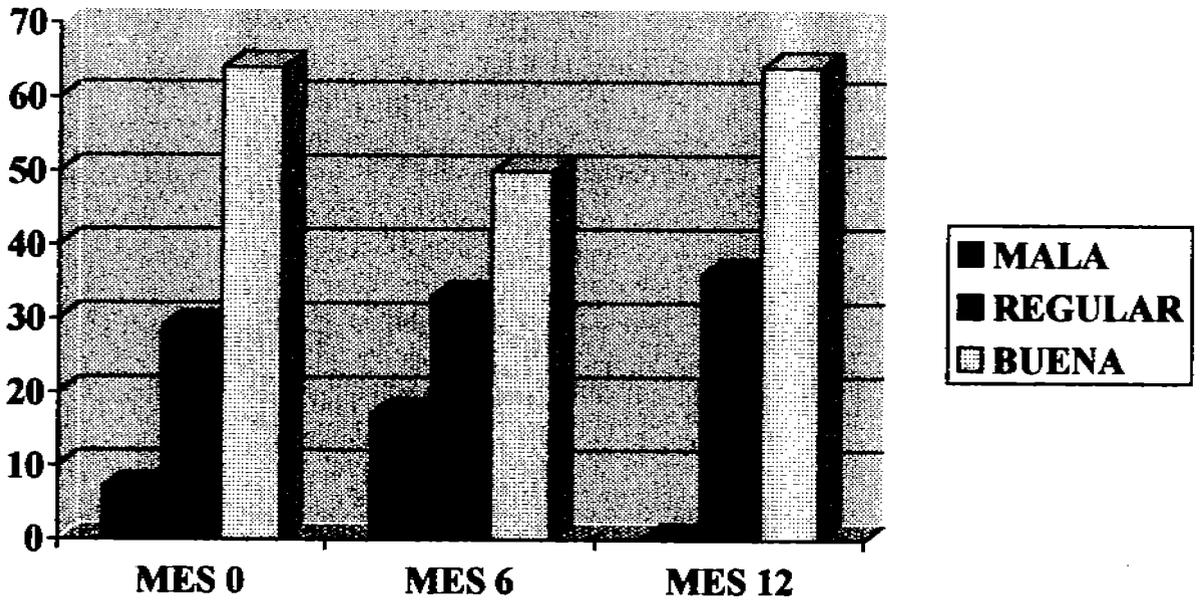
EVALUACION DE PROGRESION

(EORTC)



GRAFICA 11

EVALUACION DE CALIDAD DE VIDA



GRAFICA 12

VARIACION PONDERAL

