

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
Departamento de Oncología Clínica**

**CICLOFOSFAMIDA ORAL Y PREDNISONA VERSUS PREDNISONA SOLA EN  
PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA HORMONO INDEPENDIENTE**

**JESUS OSWALDO SANCHEZ CASTILLO  
Especialista en Entrenamiento de Oncología Clínica**

**PROTOCOLO**

**Director : Dr. Hernán Carranza Isaza  
Oncólogo Clínico**

**Dr. Edgar Ramirez  
Urólogo Oncólogo**

**Co-director : Dr. Hector Posso  
Epidemiólogo**

**Santafé de Bogotá D.C., Abril de 1998**

## **TABLA DE CONTENIDO**

### **1. INTRODUCCION**

### **2. MARCO TEORICO**

#### **2.1 GENERALIDADES**

#### **2.2 BASES GENETICAS**

#### **2.3 ALTERACIONES GENETICAS EN CANCER DE PROSTATA HORMONORRESISTENTE**

##### **2.3.1 LA TERAPIA HORMONAL INDUCE UNA SELECCIÓN GENETICA**

##### **2.3.2 ALTERACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR ANDROGENICO**

#### **2.4 ESTUDIOS CLINICOS**

##### **2.4.1 CICLOFOSFAMIDA (Cy)**

##### **2.4.2 IFOSFAMIDA**

##### **2.4.3 DOXORRUBICINA**

##### **2.4.4 EPIRRUBICINA**

##### **2.4.5 MITOXANTRONA**

##### **2.4.6 MITOMICINA C**

##### **2.4.7 ESTRAMUSTINE**

##### **2.4.8 CISPLATINO**

##### **2.4.9 OTROS AGENTES**

##### **2.4.10 SURAMINA**

### **3. JUSTIFICACION**

### **4. OBJETIVO GENERAL**

#### **4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

### **5. HIPOTESIS**

### **6. DISEÑO METODOLOGICO**

#### **6.1 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**

#### **6.2 CRITERIOS DE EXCLUSION**

#### **6.3 METODOS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCION DE DATOS**

#### **6.4 PROCEDIMIENTOS**

#### **6.5 EVALUACION DE RESPUESTAS**

#### **6.6 CAUSAS DE RETIRO**

### **7. VARIABLES**

## 8. CRONOGRAMA

### 9. ANEXOS

9.1 ESQUEMA DE HOJA DE INFORMACION DEL PACIENTE

9.2 TABLA DE CONTROL MENSUAL

9.3 AUTORIZACION

9.4 TABLA DE GRADOS DE TOXICIDAD SEGÚN LA OMS

9.5 AUTORIZACION DE LA EORTC PARA EMPLEAR LA ESCALA QLQ C-30

9.6 CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA DEL EORTC QLQ C 30

9.7 ESCALA DE CUBOS PARA LA VALORACION DEL DOLOR

### 10. BIBLIOGRAFIA

## 1. INTRODUCCION

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en hombres y en 1996 contribuyó con 41.000 muertes en Estados Unidos. En los últimos años ha habido un aumento del número de casos secundario a los métodos de tamizaje (26). En 1996 el Instituto Nacional de Cancerología se atendieron 190 casos nuevos de cáncer de próstata, siendo el 2.7% de todos los cánceres atendidos y el 7.5% de las neoplasias en hombres, ocupando el tercer lugar luego de estómago y piel y el 51% se agrupaba en el grupo etario de mayores de 70 años. Si sabemos que un gran porcentaje son avanzados con compromiso metastásico que requiere manipulación hormonal a la cual hará resistencia luego de aproximadamente 2 años con una supervivencia posterior de 6 meses con una mala calidad de vida caracterizada por dolor y deterioro del estado funcional, se entiende entonces la importancia de tratar estos pacientes. Los tratamientos ensayados son múltiples a través de la literatura quizá siendo los más favorecidos los esquemas con Estramustine o Suramina. Estos dos medicamentos no están disponibles en el mercado y son conseguidos por los pacientes a través de terceros de acuerdo a sus posibilidades. Esquemas con antraciclinas han sido igualmente útiles pero debemos tener en cuenta los efectos secundarios sobre todo en el grupo de edad donde se agrupa esta patología. Los alquilantes en forma global han dado una baja respuesta, pero debo anotar algunas referencias que reivindican a la Ciclofosfamida administrada en forma oral. Raghavan (28) con Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup>/día por 14 días, cada 28 días. Roemeling (4) administro 75 a 100 mg/día en forma continua. En cuanto a los esteroides sabemos que bloquean la síntesis de precursores de testosterona de la suprarrenal como dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y androstenediona. Muchos protocolos lo incluyen por diferentes motivos y por se pueden causar mejoría en el paciente (26,27).

Con el fin de garantizar la administración de un medicamento con bajo perfil toxicidad en un grupo etario mayor que ve comprometida su condición por un cáncer de próstata hormono resistente y que además tiene deterioro de su calidad de vida se plantea un ensayo clínico controlado donde un grupo recibe ciclofosfamida 100mg/m<sup>2</sup> día por 14 días más prednisona 10 mg en forma permanente y el otro grupo solo recibe prednisona 10 mg día. La evaluación se hará de acuerdo a los cambios del PSA, las masas medibles, gammagrafía ósea y determinación del nivel de calidad de vida de acuerdo a la escala EORTC QLQ C 30, cuyo uso fue aprobado por EORTC Study Group on Quality of life, Brussels, como se muestra en los documentos anexos al final.

## **2. MARCO TEORICO**

### **2.1 GENERALIDADES.**

El Cáncer de próstata es la neoplasia más común en el hombre y en 1996 produjo 41.000 muertes en los Estados Unidos. El aumento de la incidencia en el cáncer de próstata ha sido paralelo con los métodos de detección y las estrategias de tratamiento. Por ejemplo según datos de el American College of Surgeons' National Cáncer Database, el número de pacientes con cáncer de próstata reportados ha aumentado de 19.000 a 84.000 entre 1986 y 1993. La proporción de hombres diagnosticados con edades menores de 70 años ha aumentado de 38 a 47%.

### **2.2 BASES GENETICAS**

Los estudios de las bases genéticas del cáncer de próstata han suministrado nueva información del comportamiento biológico e historia natural de esta enfermedad. Se sabe que una gran fracción de los individuos con cáncer de próstata de inicio temprano, hasta un 5-10% pueden tener mutaciones hereditaria en las línea germinal que facilitan el inicio de la carcinogénesis. Sin embargo en la mayoría de los casos estos genes no están involucrados, y el cáncer inicia como resultado

de una serie de cambios somáticos adquiridos que afectan muchos genes en diferentes cromosomas. Algunos de los candidatos han sido identificados e incluyen los genes supresores *p53* (10q24-ter) y E-cadherin (16q22), el gen supresor de metástasis *KAI1* (11p11.2), el gen del receptor de andrógenos (Xq12), asociado a la falla de la terapia hormonal.

Los estudios además indican que el carcinoma de próstata acumula un gran y complejo patrón de cambios genéticos y que este patrón varía substancialmente de un tumor a otro. La heterogeneidad intratumoral es indudablemente un problema muy serio, como lo indican los estudios de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y los focos de cáncer que coexisten dentro del mismo espécimen de la prostatectomía que muestran diferentes grupos de cambios.(1)

### **2.3 ALTERACIONES GENETICAS EN CANCER DE PROSTATA HORMONORESISTENTE**

Diferentes hipótesis se han presentado por ejemplo, sobreexpresión de el oncogén *bcl-2*, el cual es supresor de apoptosis. Otras hipótesis incluyen la activación de mecanismos estimulatorios de crecimiento independientes de andrógenos o la selección de poblaciones celulares con receptores mutados a andrógenos(3)

### **2.3.1 LA TERAPIA HORMONAL INDUCE UNA SELECCIÓN GENÉTICA**

El número de aberraciones genéticas en los Ca de próstata recurrente es tres veces mayor que en el tumor primario y la prevalencia de ganancias y amplificaciones es casi cinco veces mayor. Los estudios con hibridación in situ fluorescente (FISH) confirman la ganancia de varios cromosomas y sugieren que hay una heterogeneidad célula a célula aumentada al tiempo de la recurrencia. Entonces el tumor hormono resistente recurrente es genéticamente avanzado y probablemente inestable. Mediante hibridación genómica comparativa (CGH) los cambios que se asocian más al Ca de próstata recurrente incluyen la pérdida de 5q, la ganancia de 7p, 8q y Xq. Genes candidatos son myc en el 8q24, el gen del receptor del factor de crecimiento epidermal en el 7p, en el 5q el gen de la  $\alpha$ catenin y de APC TSG y en Xq el receptor androgénico.

### **2.3.2 ALTERACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR ANDROGENICO**

Dado que el receptor androgénico (RA) es la clave en la dependencia a esteroides, se han buscado mutaciones en el RA pero se han encontrado pocas. En su lugar los estudios han sugerido que las células en las metástasis distantes pueden tener frecuentemente mutaciones en el RA aunque el tumor primario no las tenga. Taplin et al (30) estudió 10 lesiones metastásicas de carcinomas de próstata hormono resistente (CPHR) y encontró mutaciones en el RA en cinco de los pacientes. Todas las mutaciones se agrupaban en el dominio de unión hormonal del receptor y algunos llevaban a transactivación de el receptor con otros esteroides, tales como estrógeno y progesterona. Esto sugería que la terapia hormonal estaba seleccionando células tumorales haciendo que el tumor crezca durante el tratamiento.

Interesantemente algunos de los RA mutados son también activados por antiandrógenos (2). En este caso. La terapia puede promover el crecimiento celular. En 30-40 de los pacientes que han recaído después del tratamiento con flutamida, el suspender la droga resulta en una regresión del tumor (Síndrome por la suspensión de flutamida). Si este síndrome es causado por RA mutantes aun no ha sido determinado.

Otro mecanismo por el cual RA puede ser alterado : los estudios mediante CGH han sugerido que la ganancia, y aun los altos niveles de amplificación de la región cromosómica Xp11-q13, son frecuentes en las recurrencias pero no en el tumor primario. El gen RA se encuentra en esta región, Xq12. La hipótesis de este hecho es que la amplificación lleva a la expresión aumentada de RA y por tanto mejora la habilidad de las células de sobrevivir y crecer bajo condiciones donde la suplenencia de andrógenos es limitada.

## 2.4 ESTUDIOS CLINICOS

Se agrupan aquí los pacientes con Ca de próstata que han presentado progresión de la enfermedad a pesar de un tratamiento hormonal adecuado (orquidectomía u hormona liberadora de LH con o sin antiandrógeno). Estos pacientes pueden ser sometidos a un segundo tratamiento hormonal (14) con dietilestilbestrol, estrógenos, ketoconazol, acetato de megestrol, prednisona e hidrocortisona, los cuales dan respuestas que van del 5 al 60% con una media de 30% y una respuesta subjetiva del 80% (rango del 17 al 81%). Estas respuestas son usualmente de corta duración y asociadas con efectos colaterales moderados. Los estudios con esquemas de quimioterapia pueden resultar controversiales ya que antes de incluir la disminución del PSA como objetivo terapéutico, las respuestas eran menor del 20% pero luego de su inclusión se han alcanzado respuestas hasta del 60% (17).

En un NIH Consensus Development Conference en 1987, Eisenberger, reportó una respuesta global del 31% (n=1683) con una variedad de agentes solos o combinados, pero solamente 8% tuvieron una verdadera respuesta parcial o completa y el resto una enfermedad estable. Los nuevos estudios tienen como parámetro el nivel de PSA con lo cual alcanza respuestas globales sobre el 20%. (Tabla 1 y 2)

**Tabla 1. AGENTES UNICOS**

<b>Droga</b>	<b>Ref</b>	<b>#</b>	<b>RC Y RP</b>	<b>SD</b>	<b>↓PSA≥50%</b>
Ciclofosfamida	Von Roemeling (4)	13	0	31%	31%
	Smith (17)	25	30%	0	63%
	Raghavan (23)	30	20%	39%	NR
	Raghavan (31)	20	30%	10%	30%
	Brandes (32)	20	5/7 (71%)	7/13(55%)	50%
Doxorrubicina	Fossa (33)	21	NR	NR	33%
Mitoxantrona	Kantoff(5)	13	0	0	15%
	Knopf (34)	10	30%	0	30%
Estramustine	Yagoda (35)	42	14%	24%	21%

**Tabla 2. TERAPIA COMBINADA**

<i>Droga</i>	<i>Ref</i>	<i>#</i>	<i>CR y PR</i>	<i>↓PSA≥50%</i>
Doxorrubicina+Ketokonazol	Sella (13)	23	7	57%
Doxorrubicina+Ciclofosfamida	Small(6)	35	33%	41%
Estramustine-Vinblastina	Seidman (36)	24	2	54%
	Amato (37)	22	8	50%
	Hudes (38)	36	30%	61%
5-FU+Doxorrubicina	Koch(7)	18	2	61%
Cy+5FU+IF $\alpha$ 2B	Haas (11)	8	0	50%
Nitrato de Galio+Doxorrubicina	Sullivan (39)	8	NR	25%
Mitoxantrona-Pred vs Prednisona	Tannock(8)	57		33%
		54		22%
DDP+Epirubicina	Aitken (40)	15	2	45%
5FU-DDP	Walther (41)	24	12%	33%

### 2.4.1 CICLOFOSFAMIDA (Cy)

La ciclofosfamida empleada como agente único ha mostrado una respuesta objetiva (Parcial y completa) hasta de un 14% pero si se incluye enfermedad estable el porcentaje alcanza 48%(9). Ciclofosfamida en altas dosis con factores de crecimiento produce respuesta (medidas por PSA) hasta de un 60%, pero con toxicidad moderada a severa dada por neutropenia febril..

Von Roemeling (4) administró ciclofosfamida vía oral en dosis de 75 a 100 mg/día. En 13 pacientes evaluables obtuvo una respuesta global de 31%, y otro 31% tuvo enfermedad estable. Llamativamente todos los que respondieron como aquellos con enfermedad estable, reportaron mejoría del estado funcional y de los síntomas. Los pacientes incluidos en este estudio tenían factores pronósticos desfavorables como un estado funcional promedio de 2, un gran porcentajes había recibido tratamiento previo hormonal de segunda línea, quimioterapia y radioterapia.

Abell (10) administró Cy 100 mg/m<sup>2</sup>/día por vía oral por 14 días cada 2 semanas, en promedio 3 ciclos (rango 1 a 10). 6 pacientes (30%) tuvieron una disminución del PSA mayor al 50% con duración promedio de 4 meses y 2 pacientes (10%) enfermedad estable, 5 (25%) pacientes presentaron disminución de los síntomas y en 6 (30%) permanecieron estables.

La ciclofosfamida en combinación no ha mostrado respuesta mayor que la ciclofosfamida sola. Un estudio randomizado comparó 1000 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida dado cada 3 semanas contra Cy 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> y methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup> (CAM) administrado cada 3 semanas. No se encontraron beneficios con respecto a sobrevida entre CAM y Cy sola (42).

En un estudio fase II, 35 pacientes fueron tratados con Doxorrubicina IV a 40 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y Cy 800 a 2000 mg/m<sup>2</sup> el día 1 seguido por G CSF del día 2 al 10. La respuesta objetiva fue observada en 4/12 pacientes (33%), en 12/29 (41%) la PSA disminuyó más del 50% y en 28% disminuyó más del 75%, siendo la sobrevida 10 y 17 meses en promedio respectivamente(6)

Cy oral combinada parece adicionar pocos beneficios que la Cy sola.

En el estudio de Haas (11) uso en 8 pacientes Cy 50 mg/m<sup>2</sup> día, Interferon  $\alpha$ 2B 6x10<sup>6</sup> MI 3 veces por semana por 9 dosis y 5 FU 250 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua por 21 días. 5/8 tuvieron mejoría del dolor y del consumo de analgésicos, 4 tuvieron un descenso sustancial del PSA y/o fosfatasa ácida. Como efectos secundarios 7/8 desarrollaron dosis limitante diarrea y mucositis y cuatro leucopenia moderada.

Kennet (12) presento en la ultima reunión de ASCO un protocolo con Cyclofosfamida 100 mg/día por 20 días, cada 30 días, Dietiestilbesterol 1 mg continuo, prednisona 20 md día por 20 días y luego 10 mg día continuo. Obtuvo una respuesta medida en PSA de 39% de 54 pacientes, la duración promedio de la respuesta fue de 6 m.

#### **2.4.2 IFOSFAMIDA**

Los resultados han mostrado utilidad limitada

#### **2.4.3 DOXORRUBICINA**

Produce respuestas entre el 5 y 22%. En un estudio con Doxorrubicina 20mg/m<sup>2</sup> semanal y ketokonazol 400 mg 3 veces al día, 57% de 23 pacientes tuvieron disminución del PSA mayor al 50% y de 11 pacientes con enfermedad medible, 64% tuvieron respuesta parcial. De los 23 pacientes 17 tuvieron mejoría de la gamagrafia osea, 26% presentaron mucositis grado III y neutropenia, eritema acral en 35% de los pacientes (13).

Una combinación de doxorrubicina 20 mg/m<sup>2</sup> semanal con prednisona 5 mg dos veces al día produjo mayor respuesta subjetiva y enfermedad estable (56%) que los pacientes que recibieron prednisona sola (23%). La sobrevida global no mostró diferencias. (14)

#### **2.4.4 EPIRRUBICINA**

Produce una respuesta objetiva entre 9% y 38%. En un estudio de 77 pacientes valorables quienes recibieron Epirubicina a dosis de 30 y 40 mg/m<sup>2</sup>, hubo una respuesta parcial de 7 y17% y enfermedad estable de 27 y25% respectivamente (14).

En otro estudio de 20 pacientes menores de 70 años, tratados con DDP 60 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, Epirubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 y estramustine 10 mg/kg/d oral cada 3 semanas por seis ciclos. Entre 17 pacientes evaluables se encontraron 7 RP y 8 SD (15)

#### **2.4.5 MITOXANTRONA**

Tiene actividad moderada. Kantoff trato 15 pacientes con una infusión continua de 14 días (1 a 1.5 mg/m<sup>2</sup>/d) cada 28 días, 33% de los pacientes manifestaron respuesta subjetiva y 13% tuvieron disminución del PSA mayor al 50% (16)

Tannock presento un estudio en 161 pacientes randomizados a recibir mitoxantrona y prednisona o prednisona sola 10 mg día. Se observo una respuesta paliativa en 23 de 80 pacientes quienes recibieron prednisona mitoxantrona y 10 de 81 del segundo grupo. Siete pacientes de cada grupo redujo la medicación analgésica en más del 50%. La duración de la paleacion fue más larga en el primer grupo (43 y 18 semanas). No hubo diferencias en la sobrevida.

#### **2.4.6 MITOMICINA C**

Se han reportado respuesta hasta de un 21%. En un estudio con 40 pacientes con mitomicina C (10 mg/m<sup>2</sup> día uno, cada 28 días) con cisplantino 70 mg/m<sup>2</sup> en el día 2, dado cada 28 días. Se reporto una respuesta objetiva del 40% y 69% de los pacientes mostraron mejoría del dolor. Toxicidades reversible incluyeron anemia 13%, leucopenia en 4%. Sin embargo se ha sugerido que estos resultados sean evaluados en estudios randomizados comparando con agentes solos antes de recomendar su uso.

#### **2.4.7 ESTRAMUSTINE**

Inhibe el ensamblaje de los microtubulos uniéndose a la proteína asociada a microtubulos (MAP). En un resumen de 18 ensayos clínicos de estramustine en 634 pacientes se mostró una respuesta global de el 19% (excluyendo pacientes con enfermedad estable). En un estudio el MSKC usando estramustine como única droga reporto una respuesta objetiva del 19%, pero con menos toxicidad que otros agentes (43)

En un estudio con 36 pacientes tratados con estramustine (600mg/m<sup>2</sup> en el día 1a 42) y vinblastina (4 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 6 semanas) 61% de los pacientes tuvieron una disminución del PSA mayor al 50% y 12 de 28 pacientes con lesiones metastasicas dolorosas tuvieron marcada mejoría del dolor. La toxicidad fue leve consistiendo principalmente en leucopenia con solo 3 episodios de toxicidad grado III y IV. Otros efectos tóxicos reversibles fueron cardiovascular en 10,5%, edema de extremidades en 31% y sensibilidad en glándulas mamarias 26%. (17)

Estramustine con Vincristina no mostró que aumente la respuesta que puede alcanzar el estramustine solo (18). En un estudio en 42 pacientes con estramustine 15 mg/m<sup>2</sup>/día y etopoxido 50 mg/m<sup>2</sup>/día por 21 días cada 28 días. En 20 pacientes con enfermedad medible, 3 tuvieron RC, 6 RP. De 32 pacientes

con enfermedad limitada al hueso 8 mostraron mejoría y 12 estabilidad en la gammagrafía ósea. El 25 % tuvo una disminución del PSA de al menos 75% y 54% de al menos un 50%. (19)

#### **2.4.8 CISPLATINO**

Ha mostrado actividad moderada. Walter trato(24 pacientes con 5 FU (900 mg en infusión continua por 5 días seguida por 300 mg/m<sup>2</sup> diariamente por 3 días) y cisplatino (30 mg/m<sup>2</sup> diariamente por 3 días, en los días 6 a 8) y reporto una disminución de PSA mayor del 50% en 33% de los pacientes. La mayor dosis toxicidad limitante fue la neuropatía periférica. La nefrotoxicidad no fue la dosis limite pero una mayor dosis podía causarla en esta población. El carboplatino se ha usado y en 29 pacientes se les administro a dosis de 250,320, 400 mg/m<sup>2</sup> dependiendo de la función renal. Hubo una RP en 7%, teniendo a la mielosupresion como la principal toxicidad. En otro estudio 24 pacientes fueron tratados con carboplatino (140 mg/m<sup>2</sup>/semanal) por 8 ciclos. Se reportaron 17% de RP e igualmente la mielosupresion fue la principal dosis limite.

#### **2.4.9 OTROS AGENTES**

Otros agentes con actividad mínima a moderada en cáncer de próstata hormono resistente se han empleado, por ejemplo amonafide(20), 5 FU(23), Floxuridina (21), nitrato de galio, methotrexate, taxol (22), mitoguazone. Interferon alfa a dosis de 5 millones SC tres veces por semana tiene poca actividad en el cáncer de próstata. La mezcla de vinblastina (4mg/m<sup>2</sup>/semanal) y etoposido (10 mg/m<sup>2</sup>/semanal) por 6 dosis dado cada 8 semanas, ha producido respuesta del 20% pero con toxicidad importante. Estudios preliminares con navelbine han mostrado que hay un incremento en el estado funcional y disminución de la PSA pero se requieren otros estudios.

#### **2.4.10 SURAMINA**

Es una naptilurea polisulfonada usada inicialmente contra la enfermedad del sueño en Africa. Su mecanismo de acción consiste en impedir la unión de varios factores de crecimiento a su receptor. Su rango terapéutico esta entre 100 y 300 mcg/ml en plasma y tiene una vida media de 55 días. Se debe acompañar de hidrocortisona ya que produce insuficiencia suprarrenal. Myers (24) administro una infusión continua de suramina con el fin de alcanzar una concentración sérica de 300 mcg/ml al final de 14días y se esperaba 8 semanas antes del siguiente ciclo. De esta manera en 38 pacientes de los cuales 17 tenían enfermedad medible, 3 tuvieron desaparición de la masa, 3 RP, 5 tuvieron disminución del PSA mayor del 75% y en uno se normalizo. En los otros 21 pacientes en 8 la PSA disminuyo más del 75% y se normalizo en 5 (25%).

Reino en 42 pacientes empleo el siguiente esquema, en el día 1 prueba con 200 mg y una dosis de carga de 1000 mg/m<sup>2</sup>, en el día 2, 3, 4, 5 recibieron infusiones

de una hora de 400, 300, 250 y 200 mg/m<sup>2</sup> respectivamente. Posteriormente se les administro una infusión de una hora de 275 mg/m<sup>2</sup> en los días 8, 11,15, 19, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 67 y 78. El tratamiento se discontinuó por toxicidad o enfermedad progresiva. 2 pacientes con enfermedad pulmonar previa murieron, en 5 se suspendió por toxicidad (nefrotoxicidad grado IV,2, sicosis inducida por esteroides, 1). 3 pacientes de los 18 que recibieron todas las dosis de suramina desarrollaron fatiga y letargia severa. 24/36 con PSA elevada tuvieron una disminución mayor al 50% y 18 una disminución mayor del 75% que duraron más de 4 semanas. 12/23 pacientes sintomáticos tuvieron mejoría del dolor. La supervivencia promedio en 23 pacientes evaluables fue de 18.8 meses (44)

### **3. JUSTIFICACION**

El Instituto Nacional de Cancerología atiende en promedio 116 casos nuevos de pacientes con cáncer de próstata cada año, con un porcentaje alto de pacientes con enfermedad avanzada los cuales aproximadamente 2 años después de la manipulación hormonal se harán resistentes, teniendo en promedio una sobrevida de 6 meses que se ve afectada por dolor y deterioro en su calidad de vida.

### **4. OBJETIVO GENERAL**

Comparar la eficacia y toxicidad del esquema Ciclofosfamida oral más prednisona versus prednisona sola en el tratamiento del cáncer de próstata andrógeno independiente.

#### **4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar los resultados en forma independiente para los pámetros evaluados : cambios en el PSA, en la gamagrafía ósea, en enfermedad medible, escala del dolor y calidad de vida.
2. Determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta paliativa (disminución del consumo de analgésicos y del dolor)
3. Determinar la respuesta en calidad de vida de cada grupo.
4. Determinar el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión con el tratamiento instaurado.
5. Determinar la duración de las respuestas y la sobrevida global.
6. Determinar la toxicidad asociada a cada uno de los tratamientos.

### **5. HIPOTESIS**

El tratamiento con Ciclofosfamida y prednisona oral es más activo en pacientes con cáncer de próstata andrógeno independiente que el tratamiento con prednisona sola, produciendo remisión sintomática y objetiva sin efectos secundarios severos.

## 6. DISEÑO METODOLOGICO

Se trata de un ensayo clínico donde un grupo recibe ciclofosfamida y prednisona y el otro grupo recibe solamente prednisona.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$\alpha : 0.05 \quad Z\alpha : 1.96$$

$$\beta : 0.20 \quad Z\beta : 0.84$$

Proporción de mejoría calidad de vida con esquema ciclofosfamida y prednisona :  
60% :  $P_1$

Proporción de mejoría calidad de vida con esquema prednisona sola :  
30% :  $P_2$

$$P : \frac{p_1 + p_2}{2} = \frac{0.3 + 0.6}{2} = 0.45 \Rightarrow Q : 0.55$$

$$p_1 = 0.6 \quad : \quad q_1 = 0.4$$

$$p_2 = 0.3 \quad : \quad q_2 = 0.7$$

$$n = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{p_1q_1 + p_2q_2})^2}{(p_1 + p_2)^2}$$

$n = 42$  pacientes por grupo

### TABLA DE NUMEROS ALEATORIOS

#### Casos

2	3	4	7	8	10	11	15	16	17
18	21	23	29	32	34	35	36	38	40
41	45	46	51	52	59	60	63	65	66
67	68	69	73	75	76	79	80	81	82
87	88	89	93	94	95	96	97	98	99

## Controles

1	5	6	9	12	13	14	19	20	22
24	25	26	27	28	30	31	33	37	39
42	43	44	47	48	49	50	53	54	55
56	57	58	61	62	64	70	71	72	74
77	78	83	84	85	86	90	91	92	100

### 6.1 CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con cáncer de próstata D2 histológicamente confirmado que han progresado bajo tratamiento hormonal con niveles séricos de testosterona dentro del rango de castración (<30 ng/ml). La progresión ha sido documentada objetivamente por lo menos por uno de los siguientes criterios : a) Elevación del PSA >50% de el nadir alcanzado durante el tratamiento en al menos tres determinaciones sucesivas con un intervalo mínimo entre ellas de dos semanas, b) Nuevas lesiones metastásicas en la gamagrafía ósea ó c) Incremento > 25% de una lesión tumoral medible.
2. Los pacientes con bloqueo androgénico combinado deben haber suspendido el antiandrógeno y aquellos oridectomizados (médica o quirúrgicamente) haber recibido un antiandrógeno (Flutamida) y documentado progresión antes de considerar su ingreso al estudio.
3. Escala Funcional  $\leq 2$  del Grupo Cooperativo Oncológico del Este.
4. Paciente con expectativa de vida mayor de 3 meses.
5. Laboratorio con los siguientes criterios : Hb > 10, Hcto > 30, plaquetas > 100.0000, Creatinina < 2, transaminasas y bilirrubinas con valores inferiores a 1,5 veces el limite superior.

### 6.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Cáncer previo, excepto cáncer de piel no melanoma
2. Radioterapia en las últimas 4 semanas, o tratamiento con estroncio 89 en los dos últimos meses

3. Enfermedad concomitante como IAM menor de 6 meses, insuficiencia cardíaca no compensada, insuficiencia renal con depuración de creatinina menor a 40 ml/min, Úlcera gástrica o duodenal activa, Diabetes Mellitus.
4. Intolerancia de la vía oral o contraindicación para el uso de la misma
5. Paciente de difícil seguimiento
6. Pacientes que hayan recibido previamente esteroides ó quimioterapia como esquema de tratamiento para el cáncer de próstata o los que han recibido esteroides por otro motivo desde el diagnóstico de cáncer de próstata.

### **6.3 METODOS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCION DE DATOS**

Los métodos para recolección de datos son la entrevista, examen físico, análisis de paraclínicos.

Los instrumentos formularios con la información del paciente, tabla de seguimiento de paraclínicos, escala EORTC QLQ C 30 (29) (Ver anexo), escala de 5 cubos para valoración del dolor durante las 24 horas previas. Promedio de consumo de analgésicos en la semana previa en dosis equivalentes de morfina, tabla de criterios de toxicidad de la OMS (45)

## **4 PROCEDIMIENTOS**

- Entrevista con el paciente determinando si cumple criterios de inclusión
- Aleatorización
- Explicación del estudio y solicitud de autorización (ver anexo) -
- Estabilización de la medicación analgésica
- Determinación del nivel de calidad de vida, mediante cuestionario EORTC QLQ C30
- Se le practicará al inicio Cuadro hemático, Glicemia, BUN, Creatinina, Transaminasas, Bilirrubinas, Fosfatasa alcalina, Tac abdominopélvico, Gamagrafía ósea, PSA, testosterona
- Cada mes se realizará control clínico determinación de PSA, Cuadro Hemático, Parcial de orina, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, y cada 3 meses TAC abdominopélvico (solo a los pacientes con enfermedad medible o sospecha clínica) y Gamagrafía ósea
- Prescripción de ciclofosfamida 100mg día 1 a 14 por vía oral. Metoclopramida 10 mg vo cada 8 horas. El esquema se repite cada 28 días, permanente hasta que haya progresión o toxicidad.
- Prescripción de prednisona 10 mg vo día en forma permanente

- Al paciente se le instruirá para mantenerse hidratado por vía oral y vigilar la presencia de hematuria. Los pacientes con hematuria macroscópica que se sospeche sea secundaria a la ciclofosfamida se retirarán del estudio
- Cuando se presente leucopenia menor a  $3.0 \times 10^9$  /l, plaquetas menor a  $100 \times 10^9$  /l el tratamiento se demorará hasta que el recuento llegue a lo normal. El tratamiento no se retrasará en caso de anemia pero el paciente se transfundirá para mantener hemoglobina mínimo en 10 mg/ml
- El paciente continuará en seguimiento por el servicio de Cuidados Paliativos y se establecerá periódicamente el equivalente a morfina de la medicación opioide recibida.

## 6.5 EVALUACION DE LA RESPUESTA

- Se valorará en forma independiente cada parámetro: dolor, consumo de analgésicos, calidad de vida, PSA, lesiones medibles, gammagrafía ósea
- En la valoración del dolor mediante la escala de cubos, se considerará como respuesta una disminución de dos puntos que se mantenga mínimo en dos controles (4 semanas) sin aumento del consumo de analgésicos
- En el consumo de analgésicos se considerará como respuesta una disminución mayor del 50% sin aumento del dolor que se mantenga mínimo en dos controles (4 semanas).
- Determinación de la calidad de vida mediante la escala EORTC QLQ C 30
- Respuesta completa (RC) desaparición de toda la evidencia radiológica, isotópica y serológica de enfermedad por al menos 4 semanas
- Respuesta parcial (RP) la suma de los productos de 2 diámetros perpendiculares mayor al 50% durante al menos 4 semanas. Disminución del 50% de las lesiones blásticas en la gammagrafía ósea. Disminución del PSA mayor o igual al 50% sostenida al menos por cuatro semanas
- Enfermedad progresiva se definió por la presencia de cualquiera de las siguientes características (1) Aumento del producto de los diámetros perpendiculares mayor a 25%, o aparición de nuevas lesiones (2) La aparición de dos o más nuevas lesiones en la gammagrafía ósea o la necesidad de radioterapia. (3) Aumento de PSA en 3 determinaciones consecutivas con un valor del 50% ó más del nadir alcanzado (al menos dos semanas entre determinaciones), (4) Incremento del dolor en la escala mayor o igual a 2, comparado con el nadir (5) Incremento en el consumo de analgésicos mayor igual al 25%. Los últimos dos se deben mantener al menos en dos controles.
- Enfermedad estable: no cumple criterios de progresión ni de respuesta parcial.

## 6.6 CAUSAS DE RETIRO DEL ESTUDIO

- Aumento de dolor un punto por encima del inicial que se sostiene por lo menos 4 semanas.
- Aumento del consumo de analgésico >25% del inicial que se mantiene por lo menos 4 semanas
- Deterioro de la calidad de vida
- Progresión de la enfermedad
- Necesidad de radioterapia
- Enfermedad concomitante severa de novo (pe IAM, ECV etc)
- Toxicidad severa no tratable
- Paciente no cooperador
- Voluntaria

## **7. VARIABLES**

**EDAD:** Variable numérica

**ESTADO FUNCIONAL:** Variable ordinal, de acuerdo al Grupo Cooperativo del Este (ECOG)

O	Sin síntomas
I	Con síntomas pero con habilidad ambulatoria conservada
II	Reposo en cama menos del 50% del día
III	Reposo en cama más del 50% del día
IV	Reposo en cama en forma permanente requiriendo asistencia diaria para el mantenimiento.

### **SITIOS DE METASTASIS**

Variable nominal, incluye hueso, ganglios, vísceras, otros. Para lo cual se practicará trimestralmente gamagrafía ósea, TAC abdominopélvico

### **FECHAS**

Variable numérica, incluye fecha de documentación de hormono resistencia, fecha de inclusión en el estudio, fecha de muerte o ultimo control.

### **CONCENTRACIONES SERICAS**

Variable numérica, incluye PSA (Antígeno Prostático Especifico), testosterona, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, creatinina.

### **TOXICIDAD SEGUN CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

Variable ordinal, ver tabla adjunta.

### **CALIDAD DE VIDA**

Variable nominal, de acuerdo al cuestionario de calidad de vida del EORTC QLQ C30. Ver cuestionario adjunto

### **DOLOR**

Variable ordinal, de acuerdo a la escala visual análoga con cubos.

### **CONSUMO DE ANALGESICOS**

Variable numérica, se hace conversión a dosis equivalentes de morfina.

## 8. CRONOGRAMA

1. UROLOGIA                      Diagnóstico de paciente con andrógeno independiente
2. ONCOLOGIA                    Valoración Inicial, solicitud de paraclínicos
3. CUIDADO PALIATIVO        Control de síntomas del paciente
4. ONCOLOGIA                    Entrevista, valoración de paraclínicos, establece nivel de calidad de vida, Graduación del dolor y consumo de analgésicos, Inicia tratamiento
5. ONCOLOGIA Y CUIDADO PALIATIVO: Control cada 4 semanas con paraclínicos.
6. UROLOGIA : Pacientes que salen del estudio regresan al servicio de Urología

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Kallioniemi OP and Visakorpi T. **Genetic Basis and Clonal Evolution of Human Prostate Cancer.** *Advances in Cancer Research.*, 1996 ; 68 : 225-255
2. Small EJ and Srinivas S. **The Antiandrogen Withdrawal Syndrome.** *Cancer.* 1995 Oct ; 76(8) : 1428-1434.
3. Dong JT, Isaacs WB and Isaacs JT. **Molecular advances in prostate cancer.** *Current Opinion y Oncology*, 1997 ; 9 :101-107
4. von Roemeling, H.A.G. Fisher and Horton. **Daily oral cyclophosphamide is effective in Hormone Refractory Prostate Cancer : a ph-III Pilot study.** *Proceedings of ASCO*, 1992 March :11 :213
5. Kantoff PW, Bryant P, Reiker P et al. **14 day Constant Infusion Mitoxantrone HCL for Hormone Refractory Carcinoma of the Prostate(HRCaP) : a Pilot Dose Finding Study.** *Procceding of ASCO*, 1991 March ; 10 : 175
6. Small EJ, Srinivas S, Madhavan S et al. **Use of Doxorubicin and Dose-Escalated cyclophosphamida with Granulocyte Colony Stimulating Factor in the Treatment of Hormone Refractory Prosate Cancer (HRCP).** *Proceedings of ASCO*, 1995 March ;14 :243
7. Koch P, Bayer G, McGovern J et al. **Continuos infusion 5-Flouruocilo (5FU) and Weekly Doxorrubcin for Hormone Resistant Prostate Cancer.** *Proceedings of ASCO*, 1992 ; 11 :207
8. Tannock IF, Osaba D, Stockler MR et al. **Chemotherapy With Mitoxantrone Plus Prednisone or Prednisone Alone for Symtomatic Hormone-Resistant Prostate Cancer : A Canadian Randomized Trial with Palliative End Points.** *Journal Of Clinical Oncology* 1996 Jun ; 14(6) :1756-1764
9. Yagoda A, Petrylak D. **Cytotoxic Chemotherapy for Advanced Hormone-Resistant Prostate Cancer**, 1993 Feb : 71(3) : 1098-1109
10. Abell FL, Wilkes L, Huben S, Velagapudi S et al. **Oral Cyclophosphamida for Hormone Refractory Prosate Cancer.** *Proceedind Of ASCO* 1995 March ; 14 : 243

11. Haas C, Smith A, Lee A et al. **Hormone Refractory Prostate Cancer ; Phase I-II Treatment with cytoxan, Interferon alfa 2B and infusional 5-Fluorouracil.** Proceedings of ASCO 1992 March ; 11 : 214
12. Pianta KJ, Esper PS y Smith D. **The oral regimen of Cytoxan, prednisone and diethylstilbestrol is an active, non-toxic treatment for patient with hormone refractory prostate cancer.** Proceedings of ASCO , 1997; 16:310a
13. Sella A, Kilbourn R et al. **A phase study of ketoconazole combined with weekly Doxorubicin in patients with hormone refractory prostate cancer results in high response rate.** Proceedings of ASCO, 1992; 11:219
14. Kreis W. **Current Chemotherapy and Future Directions in Research for the Treatment of Advanced Hormone-Refractory Prostate Cancer.** Cancer Investigation, 1995; 13(3): 296-313.
15. Veronesi A, Dal Bo V. et al. **Combination Chemotherapy in non elderly patients with hormone refractory prostatic Carcinoma.** Proceedings of ASCO, 1992; 11:211
16. Kantoff PW, Bryant P et al. **14 day constant infusion mitoxantrone HCL for hormone refractory carcinoma of the prostate: a pilot dose finding study.** Proceedings of ASCO, 1991; 10:175
17. Mani Sridhar, Vogelzang N. **Is off-protocol chemotherapy for androgen independent carcinoma of prostate warranted?** Hematology/Oncology Clinics of North America, 1996; 10(3):749-768
18. Soloway MS, Dekernion JB et al. **Comparison of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced, hormone refractory, previously irradiated carcinoma of the prostate.** The Journal of Urology, 1981 May; 125: 664-667
19. Pianta KJ, Redman BC et al. **Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide.** Cancer Supplement, 1995 April; 75(7): 1920-1926
20. Craig J and Crawford E. **Phase II Trial of Amonafide in advanced prostate cancer: A Southwest oncology group study.** Proceedings of ASCO, 1989 march; 8:147
21. Glode M, Crawford E, Majeski S et al. **Sinusoidal floxuridine infusions for treatment of advanced hormone refractory prostate cancer.** Proceedings of ASCO, 1994 march; 13:250

22. Roth B, Yeap B, Wilding G et al. **Taxol in advanced hormone refractory prostate cancer: an ECOG phase II trial**, 1992 march; 11:196
23. Kuzel TM, Tallman MS, Shevrin D et al. **A phase II study of continuous infusion 5 fluorouracil in advanced hormone refractory prostate cancer. An Illinois Cancer Center Study**. Cancer, 1993 Sep; 72(6): 1965-8
24. Myer Ch, Cooper M, LaRocca R et al. **Suramin: a novel Growth factor Antagonist With Activity in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer**. Journal of Clinical Oncology, 1992 Jun; 10(6): 881-889
25. Small E. **Prostate Cancer**. Current Opinion in Oncology, 1997; 9(3) : 277-286
26. Storlie J, Buckner J, Wiseman G, et al. **Prostate Specific Antigen Levels and Clinical Response to Low Dose Dexamethasone for Hormone-Refractory Mestastatic Prostate Carcinoma**. Cancer, 1995 Jul; 76(1): 96-100
27. Tannock Y, Gospodarowicz M, Panzarella T et al. **Treatment of Metastatic Prostatic Cancer With Low Dose Prednisone: Evaluation of Pain and Quality of life as Pragmatic Indices of Response**. Journal of Clinical Oncology, 1989; 7 (5): 590-597
28. Raghavan D, Cox K, Pearson S, et al. **Oral Cyclophosphamide for the Management of Hormone refractory Prostate Cancer**. British Journal of Urology, 1993; 72: 625-628
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. **The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-life Instrument for Use in International Clinical Trial in Oncology**. Journal of the National Cancer Institute, 1993; 85 (5): 365-376
30. Taplin M, Bebley G, Shuster T et al. **Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer**. The New England Journal of Medicine, May 1995 ; 332(21) : 1393-1398
31. Raghavan D. **Non hormone chemotherapy for prostate cancer. Principles of treatment and application to the testing of new drugs**. Semin Oncol, 1990 ; 15 (371)
32. Branes LJ, Bracken SP, Ramsey CW. N, **N-diethyl-2-[4-(phyelmethyl)phenoxy] ethanamine in combination with cyclophosphamide : An active, low-toxicity regimen for metastatic**

- hormonally responsive prostate cancer.** Journal of Clinical Oncology, 1995 ; 13 :1398
33. Fossa SD, Urnes T, Kaalhus O. **Weekly low-dose Adriamycin in hormone-resistant metastatic cancer of the prostate.** Scand J Urol Nephrol, 1987 ; 21(13)
  34. Knopf R, Knopf K, Ganesh L, et al. **Pilot study of low dose weekly mitoxantrone as a single agent in widely metastatic hormone-refractory prostate cancer.** Proceedings of ASCO, 1993 ; 12 :250
  35. Yagoda A, Smith JA, Soloway et al. **Phase II study of estramustine phosphate in advanced hormone refractory prostate cancer with increasing prostate specific antigen levels.** Proc Am Urol Assoc, 1991 ; 384
  36. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, et al. **Estramustine and vinblastina : Use of PSA as a clinical end point for hormone refractory prostatic cancer.** J Urol 147 :931, 1992
  37. Amato RJ, Logothetis CJ, Dexeus FH et al. **Preliminary results of a phase II trial of estramustine and vinblastine for patients with progressive hormone refractory prostate cancer.** Proceedings of ASCO, 1991 ; 186
  38. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL et al. **Phase II Study of Estramustine and Vinblastine, Two Microtubule Inhibitors, in Hormone-Refractory Prostate Cancer.** Journal of Clinical Oncology, November 1992 ; 10(11) : 1754-1761
  39. Sullivan W, Guthrie T, Gaddis, et al. **Gallium nitrate and doxorubicin Therapy of hormone refractory prostate cancer.** Proceedings of ASCO, 1993 ; 250
  40. Aitken SE, Huan SD, Adams M, et al. **Epirubicin plus cisplatin in hormone-refractory prostate cancer.** Proceedings of ASCO, 1993 ; 245
  41. Walther PJ, Keane TE, Walker AN, et al. **Treatment of metastatic hormone-refractory prostate carcinoma with cisplatin and continuous infusion 5 FU.** Proceedings of ASCO, 1990 ; 308
  42. Saxman S, Ansari R, Drasga R, et al. **Phase II trial of cyclophosphamide versus cyclophosphamide, doxorubicin and methotrexate in hormone-refractory prostate cancer.** Cancer, 1991 ; 15 : 2488
  43. Scher S, Sternberg CN. **Chemotherapy of urologic malignancy.** Seminar in Urology, 1985 ; 3 :329

44. Reyno LM, Egorn MJ, Eisenberger MA et al. **Development and Validation of a Pharmacokinetically Based Fixed Dosing Scheme for Suramin.** Journal of Clinical Oncology, September 1995 ; 13(9) : 2187-2195
45. Miller AB, Hoogstrate B, Staquet M et al. **Reporting Results of Cancer treatment Treatment.** Cancer, 1981 ; 47 : 207-214

## INFORMACION DEL PACIENTE

HC

NOMBRE

EDAD

FECHA DX CANCER

FECHA DX ANDROGENO INDEPENDENCIA

FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO

FECHA ULTIMO CONTROL

ANTECEDENTES

ESTADO FUNCIONAL

EXAMEN FISICO

CLASIFICACION DEL DOLOR

CONSUMO DE ANALGESICO. CONVERSION DOSIS EQUIVALENTES DE MORFINA

OBSERVACIONES



## AUTORIZACION

**Manifiesto que he sido informado por los médicos tratantes que presento un carcinoma de próstata metastásico, andrógeno independiente, me han explicado lo que esto significa y he aceptado ser tratado con quimioterapia con objetivo paliativo, además he sido informado de los posibles efectos secundarios y he tenido la oportunidad de hacer las preguntas pertinentes. Se que mi participación es voluntaria y puedo retirarme del tratamiento cuando lo desee.**

**En constancia firmo**

---

**cc No.**

### EORTC QLQ-C30 USER'S AGREEMENT

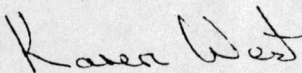
The EORTC Quality of Life Study Group grants permission to Mr. J.O. Sanchez Castillo to employ the EORTC QLQ-C30 in an academic quality of life study entitled: *"Oral Cyclophosphamide and Oral Prednisone Combination Versus Prednisone Alone in Hormone-Refractory Prostate Carcinoma Patients"*

The Study Group will supply Mr. J.O. Sanchez Castillo, with: (1) the QLQ-C30 in the currently available languages; and (2) the standard algorithms for scoring the QLQ-C30. Use of the EORTC QLQ-C30 in the above-mentioned investigation is subject to the following conditions:

1. Mr. J.O. Sanchez Castillo confirms that this study is being conducted without direct or indirect sponsorship or support from pharmaceutical, medical appliance or related, for-profit health care industries.
2. Mr. J.O. Sanchez Castillo will not modify, abridge, condense, translate, adapt or transform the QLQ-C30 or the basic scoring algorithms in any manner or form, including but not limited to any minor or significant change in wording or organization of the QLQ-C30.
3. Mr. J.O. Sanchez Castillo will not reproduce the QLQ-C30 or the basic scoring algorithms except for the limited purpose of generating sufficient copies for its own use and shall in no event distribute copies of the QLQ-C30 to third parties by sale, rental, lease, lending, or any other means. Reproduction of the QLQ-C30 as part of any publication is strictly prohibited.
4. Analysis and reporting of QLQ-C30 data by Mr. J.O. Sanchez Castillo should follow the written guidelines for scoring of the QLQ-C30 as provided by the EORTC Study Group on Quality of Life.
5. This agreement holds for the above mentioned study only. Use of the QLQ-C30 in any additional studies of Mr. J.O. Sanchez Castillo will require a separate agreement.

Signed and dated by:

Signed and dated by:

PP- 

3 March 1998  
Christiane van Pottelsberghe  
EORTC Quality of Life Group

Mr. J.O. Sanchez Castillo  
Santafé de Bogota, Colombia



## EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas de usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales: \_\_\_\_\_

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):      ●●●●●●●●

Fecha de hoy (día, mes, año):                      31 ●●●●●●●●

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentada en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

### Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

	absoluto poco			
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñida?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansada?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nerviosa?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupada?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimida?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

**Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted**

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Pésima

Excelente

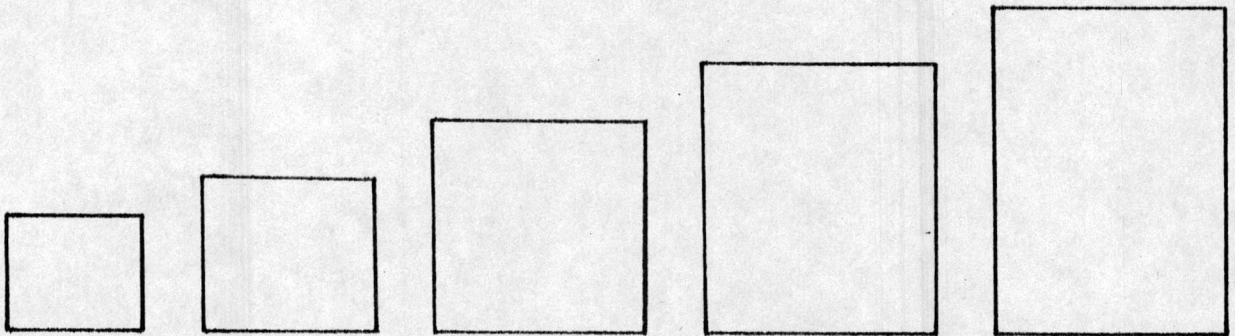
30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

Pésima

Excelente

ESCALA DE CUBOS PARA VALORACION DEL DOLOR



**Grados de toxicidad según la OMS.**

	<i>Grado 0</i>	<i>Grado 1</i>	<i>Grado 2</i>	<i>Grado 3</i>	<i>Grado 4</i>
<b>Hematología</b>					
Hemoglobina (g/100 ml)	≥ 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leucocitos (1.000/cmm)	≥ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Granulocitos (1.000/cmm)	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquetas (1.000/cmm)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hemorragia	No	Petequias	Pequeña	Hemorragia	Gran hemorragia
<b>Sistema gastrointestinal</b>					
Bilirrubina	≤ 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Got/Gpt	≤ 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Fosfatasa alcalina	≤ 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Oral	No	Eritema	Eritema, úlceras Puede comer sólidos	Úlceras Sólo dieta líquida	Alimentación no posible
Náuseas/vómitos	No	Náuseas	Vómitos transitorios	Vómitos que precisan trat.	Vómitos intratables
Diarrea	No	< 2 días	Tolerable > 2 días	Intolerable Requiere tratamiento	Deshidratación
<b>Sistema renal</b>					
Urea	≤ 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Creatinina	≤ 1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Proteinuria	No	1-, < 0,3 g/100 ml	2-3-, 0,3-1,0 g/100 ml	4-, > 1,0 g/100 ml	S. nefrótico
Hematuria	No	Microscópica	Macroscópica	Macroscópica más coágulos	Nefropatía obstructiva
<b>Sistema respiratorio</b>					
	No	Disnea excepcional	Disnea de esfuerzo	Disnea	Requiere cama
Fiebre	No	< 38 °C	38-40 °C	> 40 °C	Fiebre - hipotensión
Alergia	No	Edema	Broncoespasmo No necesita trat. parenteral	Broncoespasmo Necesita trat. parenteral	Anafilaxis
<b>Piel</b>					
	No	Eritema	Prurito, descamación Vesículas	Descamación humeda, úlceras	Dermatitis exfoliativa, necrosis
<b>Cabello</b>					
	No	Minima caída	Moderada alopecia	Alopecia completa pero reversible	Alopecia no reversible
<b>Sistema cardíaco</b>					
Ritmo	No	Taquicardia sinusal > 110	Unifocal PVC Arritmia	Multifocal PVC	Taquicardia ventricular
Función	No	Asintomático	Sintomático, no necesita trat.	Sintomático, responde al trat.	Sintomático, no responde al trat.
Pericarditis	No	Asintomático	Sintomático, no precisa drenarse	Tamponada, precisa drenarse	Tamponada trat. quirúrgico
<b>Sistema neurológico</b>					
Conciencia	Alerta	Letargia transitoria	Somnolencia < 50%	Somnolencia > 50%	Coma
Periférico	No	Parestesias y/o ROT disminuidos	Parestesias severas y/o debilidad	Parestesias intolerables y/o fallo motor	Parálisis
Estreñimiento	No	Leve	Moderado	Distensión abdominal	Distensión y vómitos
Dolor	No	Leve	Moderado	Severo	Intratable
<i>Performance status</i>	Normal	Ayuda	En cama < 50%	En cama > 50%	En cama 100%

Instituto Nacional de Cancerología



INC002945