

Estudio para evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata avanzado, bajo tratamiento combinado con acetato de buserelina más nilutamida

José Arturo Rodríguez-Rivera,* Fernando Gabilondo-Navarro,† Roberto Vega-Serrano,‡
Miguel Ángel Jiménez-Ríos,§ Jacinto Esteban-Maria,|| Juan Galán-Maraboto,||
Francisco Calderón-Ferro,¶ Rodolfo Rivas-Gómez,* Francisco A. Gutiérrez Godínez,††
Clotilde Ayala,‡‡ Rodolfo Solana‡‡

RESUMEN

La tasa de mortalidad por cáncer de próstata en México ascendió a 70 por cada 100,000 varones mayores de 50 años y aunque éste es considerado tradicionalmente una enfermedad del anciano, los métodos modernos de diagnóstico han resultado en una detección temprana y muchos hombres son tratados hoy día estando física y sexualmente activos. Las terapias actuales, que a menudo incluyen la castración médica o quirúrgica, provocan un deterioro en sus actividades físicas y sexuales, que finalmente repercuten en la esfera emocional; esto ha volcado la atención de los médicos, y sobre todo de los pacientes a su calidad de vida. El objetivo de este estudio es evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata avanzado bajo tratamiento supresor androgénico máximo, con la combinación de buserelina más nilutamida.

Material y métodos. Un total de 98 pacientes con cáncer de próstata avanzado fueron incluidos en este estudio, los cuales recibieron nilutamida una vez al día y un implante subcutáneo de acetato de buserelina cada dos meses durante un año; los cuestionarios de calidad de vida fueron aplicados en los meses -1, 2, 6 y 12. **Resultados.** Con respecto a la calidad de vida, los pacientes refirieron una disminución en sus actividades cotidianas normales, la micción mejoró en forma ostensible y manifestaron un incremento significativo en su índice de bienestar en la visita cuatro, que posteriormente decayó un poco, pero sin llegar a los niveles basales, mostrándose un beneficio en el corto plazo, las sensaciones y la fatiga mejoran en visita cuatro, para regresar a nivel basal en visita seis. El índice de sexualidad se ve menoscabado progresivamente en el tiempo, la vida social se ve incrementada al segundo mes de tratamiento en forma estadísticamente significativa, para posteriormente disminuir. El dolor óseo disminuyó, impactando importantemente en la calidad de vida de los pacientes. **Conclusión.** El bloqueo androgénico máximo con la combinación buserelina/nilutamida, es una alternativa a la castración quirúrgica y ha mostrado eficacia en el control del CaP avanzado, con tiempos de progresión y sobrevida más largos; es bien tolerada a largo plazo y no incrementa la frecuencia de eventos adversos específicos para cada fármaco, mejorando la calidad de vida de los pacientes en el corto plazo. La calidad de la vida es una consideración importante para los hombres con cáncer de próstata. Aunque el tratamiento para el cáncer metastásico de la próstata puede no

* Servicio de Urología Hospital General de Occidente, Guadalajara, México. † Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” México. ‡ Hospital La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

§ Instituto Nacional de Cancerología, México. || Hospital Universitario, Monterrey, México. ¶ Hospital “Manuel Gea González”, México. †† Hospital General de México. ‡‡ Grupo de Estudio Buserelina/Nilutamida en México.

prolongar la esperanza de vida, tiene un impacto profundo en su calidad de vida relacionada con la salud.

Palabras clave: Cáncer de próstata, bloqueo androgénico combinado, nilutamida, buserelina, calidad de vida.

ABSTRACT

*The rate of mortality by prostate neoplasms in Mexico exceeded the 70 by each 100,000 men older than 50 years of age, and although the prostate cancer is traditionally considered a disease of the old one, the modern methods of diagnosis have been in an early detection and many men are treated nowadays being physical and sexually active. The present therapies, that often include the medical or surgical castration, cause a deterioration in his physical activities and sexuality that finally repel in the emotional sphere, this has overturned the attention of the physicians and mainly of the patients to the quality of life. The objective of this study is to evaluate the quality of life in patients with advanced prostate cancer under treatment with hormone therapy using the combination of buserelin plus nilutamide. **Material and methods.** 98 patients with advanced prostate cancer was including within this study, the patients received nilutamide once at day and subcutaneous implants of buserelin acetate every two months, during 12 months, the questionnaires of quality of life were applied in month -1, 2, 6 and 12. **Results.** With respect to the quality of life, the patients referred a diminution in their normal daily activities, the micturition improved in obvious form, the patients showed a significant increase in their index of well-being in the visit four, that later decayed slightly but without arriving at the basal level, being a benefit in the short term, the sensations and the fatigue improves in visit four, to return at basal level in visit six. The sexuality index is reduced progressively in the time, the social life, is increased on the second month of treatment, statistically significant, to diminish later. The bone pain diminished, hitting importantly in the quality of life of the patients. **Conclusion.** The hormone therapy with the combination buserelina/nilutamide, is an alternative to the surgical castration, has shown effectiveness in the control of the advanced CaP, with times of long progression and life expectancy, the combination is well tolerated for long term and it does not increase the frequency of specific adverse events for each drug, improving the quality of life of the patients in the short term. The quality of the life is an important consideration for the men with prostate cancer. Although the treatment for the advanced prostate cancer can not prolong the life expectancy, has a deep impact in the quality of life related to the health.*

Key words: Prostatic neoplasms, hormone therapy, combined androgen blockade, nilutamide, buserelin, quality of life.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años ha surgido un gran interés en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata, y aunque el principal objetivo del tratamiento continúa siendo aumentar la expectativa de sobrevida, los investigadores, los clínicos y los mismos pacientes le están poniendo más atención al impacto que tienen, no únicamente en la sobrevida, sino también en la calidad de vida, los nuevos abordajes terapéuticos de la enfermedad. Este creciente interés se ve influido porque hoy día se diagnostica a pacientes más

jóvenes como portadores de esta enfermedad, lo que condiciona que su expectativa de sobrevida sea mayor, pero también con un marcado énfasis en la calidad de vida que podrán obtener. Para muchos de éstos su principal preocupación es la calidad de vida cuando tienen que decidir entre las distintas variables de tratamiento que se les ofrecen. Cuando se trata de cáncer de próstata en estadio avanzado, donde la ablación androgénica es la piedra angular del tratamiento, la preocupación sobre la calidad de vida aumenta, a sabiendas que el tratamiento no logrará la curación del paciente y en cambio éste sí impactará en

forma importante las funciones cotidianas y el bienestar personal. Así, los médicos y sus pacientes necesitan familiarizarse con el creciente número de publicaciones en relación con la calidad de vida y el cáncer de próstata.

El concepto de la calidad de vida incluye no solamente los síntomas de la enfermedad o de un tratamiento dado y de su impacto en el estado funcional, sino también el grado de molestias asociadas, definidas típicamente como el grado de incomodidades ligadas a limitaciones funcionales o a síntomas importantes.

En México, el cáncer de próstata es la segunda causa de morbilidad y mortalidad, con una tasa, en el 2000, de 71.74 por 100,000 varones mayores de 50 años.¹ A pesar de los métodos modernos de rastreo, la mayoría de estos pacientes aún son diagnosticados en los estadios avanzados, frecuentemente con metástasis a ganglios linfáticos o al hueso², las cuales representan 65% de las metástasis distantes.^{3,4} De los casos reportados en la República Mexicana en el 2000, 99.8% eran invasores y sólo 0.2% eran *in situ*.¹

En el cáncer de próstata avanzado, especialmente en pacientes con metástasis a hueso, la terapia endocrina ablativo-androgénica mejora inicialmente la condición del paciente hasta en 80% de los casos, si el tumor es andrógeno-dependiente.⁴ La mejor respuesta para el tratamiento endocrino es observada en el primer año de terapia.⁵ El tratamiento hormonal no lleva a una cura del cáncer prostático, pero la mayoría de los pacientes obtienen beneficios clínicos de la remisión inicial del tumor, especialmente aquellos con metástasis óseas,^{6,7} lo que se refleja en una mejor calidad de vida.

La terapia endocrina original del cáncer de próstata fue la orquiectomía o el tratamiento estrogénico, buserelina, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) fue desarrollado en los 80 y al igual que los otros análogos pronto necesitaron de la administración de un tratamiento concomitante sistémico con antiandrógenos, nilutamida, bicalutamida o flutamida, para prevenir los efectos del aumento inicial de testosterona, que se ha observado ocurre desde las primeras 24 horas.^{6,8}

El concepto de la supresión androgénica completa, en vez de la supresión parcial, fue adoptado como una mejor herramienta en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado.⁹

Factores pronósticos como estadio clínico, extensión de las metástasis, niveles de antígeno prostático específico (APE), testosterona sérica pretratamiento, estado de desempeño y dolor, nos ayudan a definir a subgrupos de pacientes con una enfermedad más agresiva y para optimizar el tratamiento basados en el pronóstico para el paciente.^{3,10,11} La calidad de vida de los pacientes tratados por cáncer ha ganado más atención de parte de los médicos,¹² diversos cuestionarios nos ayudan a evaluar los cambios.^{13,14}

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del tratamiento combinado de buserelina bimestral y nilutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado, sin tratamiento previo en la calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODO

De marzo de 1998 a agosto de 2000, un total de 98 pacientes con cáncer de próstata avanzado fueron incluidos en este estudio multicéntrico, abierto, prospectivo y no aleatorizado. Los criterios de inclusión fueron: varones entre 40 y 80 años de edad con cáncer de próstata diagnosticado histológicamente dentro de los 12 meses previos a su ingreso al estudio, estadio T 1-4 N0-3 M 1 o T 1-4 N 1-3 M 0, APE elevado, expectativa de vida de por lo menos seis meses y firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: orquiectomía bilateral, prostatectomía radical, radioterapia, tratamiento supresor androgénico previo, haber recibido cualquier otro fármaco en estudio tres meses previos a su inclusión, historia de abuso de alcohol o drogas, función hepática alterada con elevación de aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) por arriba de 100 U/L, bilirrubina total > 3 mg/dL, gamma glutamil transpeptidasa > 200 U/L, función renal alterada con creatinina > 3.5 mg/dL, alteraciones psiquiátricas, depresión o condiciones mentales que no le permitan con-

testar cuestionarios o entender los alcances de este estudio.

Los pacientes recibieron 300 mg de nilutamida una vez al día por un mes y después 150 mg diarios hasta completar un año de tratamiento. El mismo día de inicio del tratamiento oral se les aplicó un implante subcutáneo de 6.6 mg de acetato de buserelina, aplicación que se repitió cada dos meses hasta completar un año. Aquellos pacientes que recibían durante el desarrollo del estudio cualquier tipo de tratamiento médico o quirúrgico para el cáncer de próstata o sus metástasis, fueron excluidos. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta presentar progresión objetiva, intolerancia al medicamento o retiro de su consentimiento.

Los cuestionarios de calidad de vida fueron aplicados en las visitas 1, 4, 6 y 9 (mes 1, 2, 6 y 12, respectivamente), todos los análisis para cuestionarios de calidad de vida se plantean para los pacientes que tienen estas visitas.

El cuestionario de calidad de vida se divide en dos partes, la primera consta de ocho preguntas de carácter general y las siguientes son de carácter particular para investigar el nivel de calidad de vida del paciente en la última semana anterior a la visita (Anexo 1). En cada pregunta, las posibles respuestas fueron “nada”, “poco”, “moderado” o “severo” y para cada grupo se calificó esta escala con 0%, 25, 75 y 100%, de acuerdo con la contribución a la calidad de vida. El promedio de cada grupo se convirtió en un índice de calidad de vida y se analizó mediante un modelo estadístico de medidas repetidas para evaluar su cambio con respecto a la visita basal.

El análisis estadístico utilizó la escala nominal y la prueba binomial o la de χ^2 cuando aplicaba. Para las variables de escala cuantitativa continua se utilizó la prueba de t pareada o la prueba Wilcoxon, cuando los datos no se encontraban normalmente distribuidos. Todas las pruebas estadísticas se evaluaron con valor $\alpha = 0.05$, potencia de 80% y distribución de dos colas.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 98 pacientes con cáncer prostático avanzado con intención de

ser tratados con buserelina más nilutamida. La edad media para la población completa fue de 70.1 años (± 7.6) (rango de 39.8 a 82.4 años). La detección del cáncer había sido hecha con un promedio de 2.3 meses (0 a 71.6 meses), 81% mediante biopsia transrectal, 12% por resección transuretral de próstata (RTUP) y 3% por ambas. De los pacientes, 77.3% tenían metástasis al momento de su inclusión en el estudio. Cincuenta y un pacientes (52%) tenían enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus (13.7%) o hipertensión arterial (22.1%).

Con respecto al objetivo del estudio en relación a la calidad de vida, los pacientes refirieron una disminución en sus actividades cotidianas normales, con valores marginales que en el análisis multivariado corresponde en las cuatro pruebas aplicadas a $p = 0.3618$. Respecto a la micción, ésta mejoró en forma ostensible, $p < 0.001$ (Figura 1). En las preguntas sobre el bienestar los pacientes manifestaron un incremento significativo en su índice en la visita cuatro, que en la visita seis decayó levemente, pero sin llegar a los niveles basales, mostrándose un beneficio en el corto plazo, $p = 0.019$ (Figura 2). Las sensaciones y la fatiga mejoran en visita cuatro, para regresar a nivel basal en visita seis ($p < 0.002$) (Figuras 3 y 4). El índice de sexualidad se ve menoscabado progresivamente en el tiempo, $p = 0.005$ para el mes seis y no significativa para el mes dos. La vida social se ve incrementada al segundo mes de tratamiento en forma estadísticamente significativa ($p = 0.013$) para posteriormente disminuir (Figura 5).

Se reportaron 92 eventos adversos en 52 pacientes (53.1%). Los más frecuentes fueron: bocanoras, incapacidad para adaptarse a los sitios oscuros, náusea, cefalea y aumento de sensibilidad en los pezones.

DISCUSIÓN

En este estudio se incluyeron 98 pacientes con cáncer avanzado de próstata, enfermedad nodal (N1, M1a), enfermedad visceral (M1c) y enfermedad ósea (M1b). Ochenta pacientes cumplieron

Anexo 1. Cuestionario de calidad de vida.

Debido a su presente condición (enfermedad)	Sí	No		
Necesita ayuda para comer, vestirse, bañarse o ir al baño	1	2		
Se tiene que quedar en la cama o en la silla la mayor parte del día	1	2		
Se tiene que quedar dentro de su casa la mayor parte del día.	1	2		
Tiene usted problemas, ya sea para caminar una distancia corta o para subir un piso de escaleras	1			
Tiene usted problemas cuando sale a caminar o al subir varios pisos de escaleras	1	2		
Tiene usted algún problema al doblarse, levantar o saltar	1	2		
Está usted limitado de alguna manera al hacer su trabajo o cualquier trabajo en casa	1	2		
Lo mantiene su condición actual incapacitado para hacer su trabajo o sus actividades en la casa	1	2		
Durante la semana pasada		Nada Poco Regular Mucho		
Tuvo que orinar más frecuente que lo normal para usted	1	2	3	4
Tuvo dificultad para controlar la orina	1	2	3	4
Orina con sangre	1	2	3	4
Tuvo dolor al orinar	1	2	3	4
Tuvo dolor en otras partes del cuerpo	1	2	3	4
Tomó algún tratamiento para el dolor	Sí 1	No 2		
Cuánto le ayudó	1	2	3	4
Tuvo falta de apetito	1	2	3	4
Tuvo náusea	1	2	3	4
Vomitó	1	2	3	4
Se sintió con energía para desarrollar sus actividades	1	2	3	4
Se sintió físicamente bien	1	2	3	4
Se sintió cansado	1	2	3	4
Necesitó descanso	1	2	3	4
Tuvo algún problema para dormir	1	2	3	4
En general, se sintió enfermo	1	2	3	4
Limitó su condición el interés por el sexo	1	2	3	4
Estuvo limitado en su capacidad para tener relaciones sexuales	1	2	3	4
Interfirió su condición para disfrutar el sexo	1	2	3	4
Se sintió tenso	1	2	3	4
Se sintió irritable	1	2	3	4
Se sintió solo	1	2	3	4
Estuvo preocupado	1	2	3	4
Se sintió deprimido	1	2	3	4
Ha interferido su condición con su familia o con su vida social	1	2	3	4
Ha interferido su tratamiento médico con su familia o con su vida social	1	2	3	4

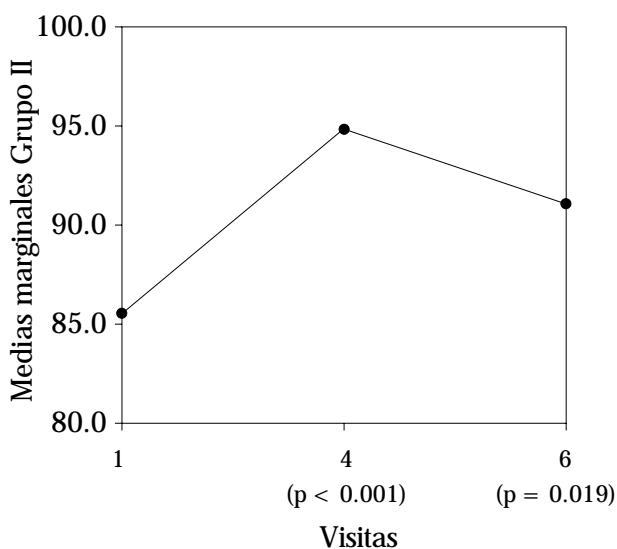


Figura 1. Incremento significativo del índice de micción.

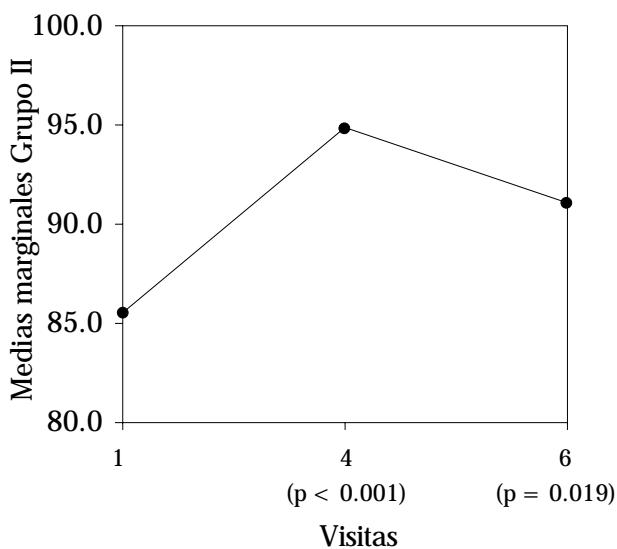


Figura 2. Incremento significativo del índice de bienestar en el corto plazo.

todos los criterios de elegibilidad, los cuales conforman la población Paciente Protocolo Correcto (PP). Para un análisis estadístico válido de eficacia se requerían 69 pacientes PP en quienes la evaluación de EORTC resultó en un 71.3% de pacientes que presentan remisión parcial o total; este porcentaje está por debajo de lo publicado en 1991 por Migliari en Italia en 15 pacientes seguidos a seis meses,¹⁵ pero coincide con lo reportado

por Janknegt¹⁶ y rebasa a 50% de remisión completa o parcial que se reportó en el metanálisis de siete estudios de Bertagna.¹⁷

La calidad de vida se reportó disminuida en las actividades diarias en 33.4% de los pacientes reportados por Jiménez-Ríos,¹⁸ nuestros pacientes mostraron en general una disminución de dicha actividad, pero sin significancia estadística,

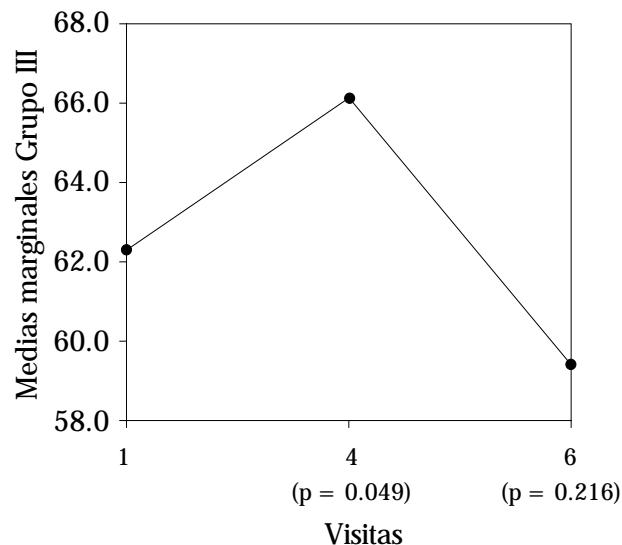


Figura 3. Aumento en el estado de sensaciones al mes 2, pero disminución por debajo de la basal en el mes 6.

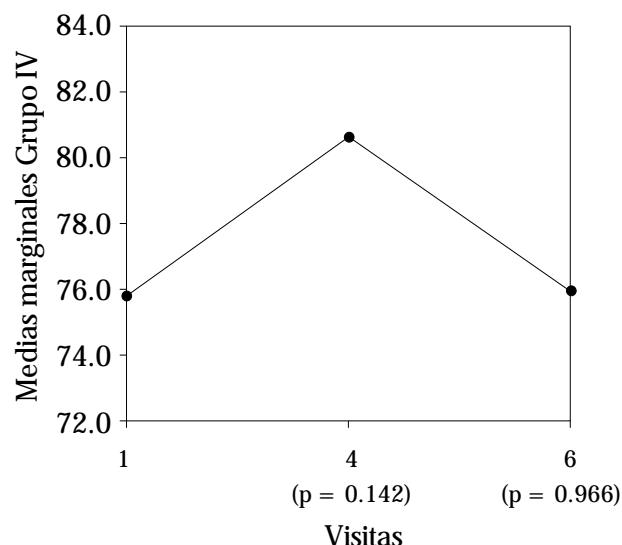


Figura 4. Se observa que no existen cambios significativos en el índice de fatiga, $p = 0.127$.

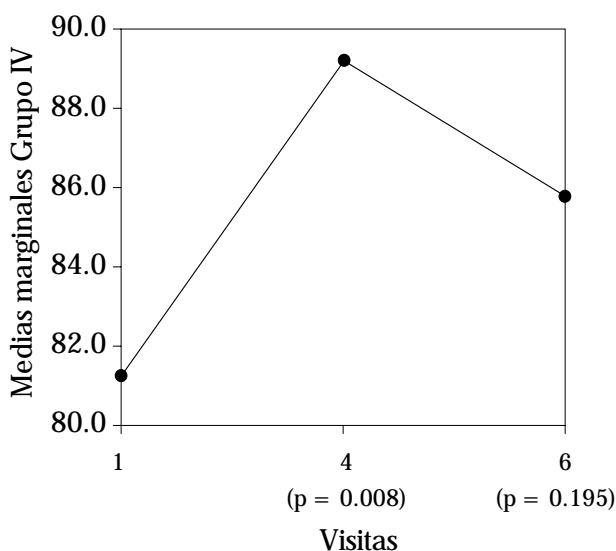


Figura 5. Incremento significativo de la vida social en visita 4 y regresa a nivel basal en visita 6.

encontrándose una mejora en la calidad de vida respecto a las micciones, las cuales se restablecen casi a la normalidad, pero lo más importante es que el bienestar que perciben los pacientes a los dos meses de iniciado el tratamiento, es crucial en su calidad de vida, aunque decaiga un poco, sin significancia estadística a los seis meses del tratamiento; esto se ve influenciado por el menoscabo progresivo en su vida sexual. La combinación de buserelina con nilutamida reduce significativamente el dolor óseo y el consumo de analgésicos concomitantes; estos hallazgos coinciden con lo reportado por Du Plessis¹⁹ y representan otro aspecto importante en la calidad de vida. Las sensaciones generales y la fatiga también mejoran a los dos meses para caer a niveles basales a los seis.

CONCLUSIÓN

No hay tratamientos curativos actualmente disponibles para el cáncer metastásico de próstata. La terapia de ablación androgénica, descrita originalmente por Huggins y cols. en 1941, sigue siendo la piedra angular del tratamiento y es considerada como una medida²⁰ paliativa, porque la meta fundamental de la terapia en estos pacientes es a menudo el alivio de los síntomas,

tales como dolor óseo, que en la calidad de vida relacionada con la salud es particularmente importante. Los estudios han revelado que el cáncer avanzado sintomático de próstata tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente. Curran y cols. estudiaron la calidad de vida relacionada con la salud en hombres con cáncer de próstata avanzado,²¹ encontrando que los pacientes con cáncer hormonorresistente, parecen tener resultados perceptiblemente peores que hombres con enfermedad sensible a la hormona, en los dominios de la función y calidad de vida global.

El impacto negativo del cáncer prostático avanzado sintomático se puede invertir, por lo menos temporalmente, con el inicio de la terapia de ablación androgénica. Albertsen y cols. observaron que los pacientes en remisión bajo tratamiento con un análogo de la hormona luteinizante, en combinación con antiandrógeno como flutamida, tienen una calidad de vida general, que es indistinguible de la de una población emparejada de control de hombres de la misma edad sin CaP;²² asimismo, observaron que el impacto de la terapia de supresión androgénica en la calidad de vida relacionada con la salud, es también una consideración importante al aconsejar a pacientes asintomáticos con respecto al inicio temprano del tratamiento hormonal.

Herr y O'Sullivan²³ compararon a pacientes que recibieron terapia hormonal contra otro grupo que sólo fue observado, ambos con cáncer avanzado de próstata asintomático, y aunque las poblaciones estaban altamente seleccionadas y esto puede haber predisposto los resultados, la calidad de vida relacionada con un mejor estado de salud fue mayor entre los pacientes que eligieron diferir el tratamiento comparado con los que optaron por la intervención temprana. En detalle, los hombres que recibieron terapia temprana tenían más fatiga y deterioro emocional, que los que retrasaron el tratamiento. Este estudio indica que los pacientes deben considerar los efectos deletéreos de la terapia de ablación hormonal sobre la calidad de vida al contemplar el tratamiento temprano.

Una vez que la terapia se inicie en pacientes con enfermedad avanzada, éstos y los médicos se

esfuerzan en elegir los regímenes de tratamiento que optimizan la calidad de vida. Los estudios que comparaban la castración quirúrgica y médica no han demostrado ninguna diferencia en la calidad de vida.²⁴

El bloqueo androgénico máximo con la combinación buserelina/nilutamida, representa como ventajas: ser una alternativa a la castración quirúrgica, ha mostrado eficacia en el control del CaP avanzado, con una respuesta positiva al tratamiento en 86% de los pacientes.¹⁵ La nilutamida impide el efecto “flare-up” de la buserelina y no necesita ser transformada en metabolito activo. En ratas el aumento de peso prostático causado por la buserelina, se inhibe y revierte con nilutamida. Los rangos de riesgo de progresión y muerte por cáncer se ven significativamente reducidos cuando se agrega nilutamida a la orquiectomía quirúrgica o farmacológica con un valor $p < 0.01$. Con tiempos de progresión y sobrevida más largos ($p < 0.05$).²⁵ Recientemente, se ha resaltado su utilidad cuando otro tipo de bloqueo androgénico falla.²⁶

Los metanálisis de los estudios disponibles muestran una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida a cinco años a favor del bloqueo androgénico combinado.²⁷

La combinación buserelina más nilutamida es bien tolerada a largo plazo y no incrementa la frecuencia de eventos adversos específicos para cada fármaco, mejorando la calidad de vida de los pacientes en el corto plazo.

En resumen, la calidad de vida es una consideración importante para los hombres con cáncer de próstata. Aunque el tratamiento para el cáncer metastásico de próstata puede no prolongar la esperanza de vida, sí tener un impacto profundo en la calidad de vida relacionada con la salud.

Al discutir las opciones terapéuticas para el cáncer de próstata, los pacientes deben ser enterados de los efectos colaterales potenciales de varios tratamientos y su impacto en la calidad de vida, tomando en consideración que estudios previos han encontrado discrepancias respecto al puntaje de calidad de vida que le asignan los médicos en comparación con el punto de vista del paciente, sobre todo porque el médico le da menor valor al impacto de la en-

fermedad y su tratamiento en el paciente.²⁸ Los médicos necesitan hacer una clara distinción entre la incidencia de la disfunción y la incomodidad que una buena cantidad de pacientes pueden experimentar, pues estos resultados son a menudo altamente variables. Al discutir las opciones terapéuticas para el cáncer de próstata, a los pacientes se les deben presentar los efectos potenciales de varios tratamientos en la calidad de vida relacionada con la salud.

Incluyendo la calidad de vida en la toma de la decisión clínica y terapéutica, podemos ayudar a nuestros pacientes a optar, en forma más consciente e informada, por el tratamiento a utilizar.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Compendio de Cáncer 2000, Mortalidad/Morbilidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. www.epi.org.mx, 2000.
2. Caspar RF. Clinical uses of gonadotropin-releasing hormone analogues. *Cadian Medical Association Journal* 1991; 144: 153-8.
3. Soloway MS. The importance of prognostic factors in advanced prostate cancer. *Cancer* 1990; 66: 1017-21.
4. Studer UE, Altwein J, Bartsch G. Apekte zu den möglichen hormonellen Therapies des Prostatacarcinoms (Aspects to the possible hormonal therapies of prostatic cancer). *Urologe A* 1991; 30: 310-6.
5. Peeling B. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchietomy and Diethylstilbestrol in the treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33(Suppl. 5): 45-52.
6. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouquet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R, et al. Prevention of the transient adverse effects of gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989; 321(7): 413-8.
7. Schulze H, Senge T, Leitartikel: Das local fortgeschrittene Prostatacarcinom (Editorial: the locally advanced prostatic cancer) *Urologe A* 1992; 31(Suppl. 1): 2-3.
8. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing analogue induced surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Journal of Urology* 1990; 144: 934-41.
9. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lefebvre FA, Cusan L, Monfette G, Laberge JG, Emond JP, Raynaud JP, Husson JM, Fazekas ATA. New hormonal treatment in cancer of the prostate: combined administration of an LHRH agonist and antiandrogen. *J Steroid Biochem* 1983; 19: 999.
10. DeVoogt HJ, Siciu S, Sylvester R, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer. *Journal of Urology* 1989; 141: 883-8.

11. Soloway MS, Ishikawa S, Van der Zwaag R, Todd B. Prognostic factor in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1989; 33(Suppl. 5): 53-6.
12. Newling DW. What is progression in prostate cancer? *The Prostate Supplement* 1992; 4: 139-43.
13. Fossa SD, Aaronson N, Newling D, Van Cangh PJ. Quality of life and treatment of hormone resistant prostatic cancer. *European Journal of Cancer* 1990; 26 (11/12): 1133-6.
14. Fossa SD, Kasa ST, Calais de Silva F, Suciu S, Hengeveld M. Quality of life in prostate cancer patients. *The prostate Supplement* 1992; 4: 145-8.
15. Migliari R, Scarpa RM, Campus G, De Lisa A, Zucca I, D'Atri M, Serra A, Usai E. Evaluation of efficacy and tolerability of nilutamide and buserelin in the treatment of advanced prostate cancer. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1991; 63 (1): 147-53.
16. Janknegt RA. Total androgen blockade with the use of orchectomy and nilutamide (Anandron) or placebo as treatment of metastatic prostate cancer. Anandron International Study Group. *Cancer* 1993; 72(Suppl. 12): 3874-7.
17. Bertagna C, De Gery A, Hucher M, Francois JP, Zanirato J. Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer. A meta-analysis of seven randomized double-blind trials (1,056 patients). *Br J Urol* 1994; 73 (4): 396-402.
18. Jimenez-Rios MA, Martinez-Cervera PF, Zonana-Farca E, Aragon-Castro MA, Sedano-Lozano A, Hernandez-Toriz N, Calderon-Ferro F, Valenzuela-Flores G, Vasquez-Ramos V, Suchil-Bernal L. Estudio de eficacia y seguridad de nilutamida en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. *Rev Mex Urol* 2003; 63: 130-6.
19. Du Plessis DJ. Castration plus nilutamide vs castration plus placebo in advanced prostate cancer. A review. *Urology* 1991; 37 (Suppl. 2): 20-4.
20. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
21. Curran D, Fossa S, Aaronson N, Kiebert G, Keuppens F, Hall R, et al. Baseline quality of life of patients with advanced prostate cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group (GUT-CCG). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1809.
22. Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE Jr. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1997; 49: 207.
23. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000; 163: 1743.
24. Litwin MS, Shpall AI, Dorey F, Nguyen TH. Quality of life outcomes in long-term survivors of advanced prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 327.
25. Fiet J, Dore JC, Go AL, Ojasoo T, Raynaud JP. Multivariate analysis of plasma hormones in patients with metastatic prostate cancer receiving combined LHRH-analog and antiandrogen therapy. *Prostate* 1993; 23(4): 291-313.
26. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003; 169(5): 1742-4.
27. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999; (4): i-x, 1-246, 11-36, passim.
28. Penson DF, Litwin MS, Aaronson NK. Health related quality of life in men with prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 1653-61.