

# EXPERIENCIA CON FLUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER AVANZADO DE PROSTATA

METREBIAN, Sergio  
GOYANES, Manuel  
ROCA, Daniel

(Servicio de Urología - Hospital Privado)

## RESUMEN

Treinta pacientes con diagnóstico de carcinoma prostático avanzado fueron tratados con Flutamida, 750 mgs/día, en un período de control que va desde los 2 a 22 meses.

Buena respuesta se obtuvo en el 53.33% de los pacientes, progresión de la enfermedad se objetivó en el 30% de los enfermos, con una incidencia de 16,66% de fallecidos.

Evaluación de las reacciones adversas, la relación con el Score de Gleason, y la combinación con otros métodos terapéuticos son analizados.

## INTRODUCCION

Desde hace 40 años Huggins y Hodges demostraron la dependencia androgénica parcial de la mayoría de los cánceres prostáticos y el efecto beneficioso de la orquiectomía o los estrógenos orales en gran parte de los pacientes con enfermedad metastásica.

Desde entonces numerosos estudios confirmaron estos resultados. Mejores criterios en la selección de pacientes, dilucidación de los efectos colaterales y algunas limitaciones de la terapia endocrina han sido definidos.

Actualmente existe un renovado interés en el manejo endocrino paliativo de pacientes con cáncer prostático, interés que es estimulado particularmente por el advenimiento de nuevas drogas, que ofrecen una disminución de los efectos colaterales y gran aceptación por parte de los pacientes.

Dentro de ese espectro, los antiandrógenos o antagonistas de los andrógenos son sustancias que inhiben la actividad biológica de los andrógenos en uno o más sitios del organismo, independientemente de la vía de administración o la dosis empleada.

La flutamida, antiandrógeno no es esteroide, utilizado para el tratamiento paliativo de tumores andrógenos dependientes, como el cáncer de próstata, actúa produciendo:

- a - Bloqueo competitivo del receptor citoplasmático para DHT (Dehidrotestosterona).
- b - Inhibición de la traslocación del complejo Receptor DHT (Dehidrotestosterona).

## MATERIALES Y METODOS

Desde octubre de 1986 a marzo de 1988, 30 pacientes con carcinoma prostático fueron tratados en el Servicio de Urología del Hospital Privado.

La edad de los enfermos osciló entre los 55 y 84 años, con un promedio de 65 años.

Todos presentaban adenocarcinomas de próstata histológicamente confirmados, en 3 de los cuales existió evidencia de metástasis en mediastino, piel y hueso.

Veintinueve presentaban enfermedad en Etapa D1 - D2, con metástasis en ganglios, tejidos blandos y hueso.

Un paciente presentó Estadío D0, con elevación de Fosfatasa ácida sin evidencia diagnóstica demostrable de metástasis.

Cuatro pacientes habían recibido previamente tratamiento hormonal con estrógenos.

Tres pacientes fueron sometidos a linfadenectomía regional.

Dos pacientes recibieron previamente radioterapia externa en el tumor primario.

Dos pacientes fueron tratados con Radioterapia.

Seis enfermos fueron sometidos a resección endoscópica de próstata, debido a síntomas obstructivos importantes.

Once pacientes fueron sometidos a orquiectomía simultánea con el inicio del tratamiento.

La metodología inicial para la evaluación del paciente comprendió:

- Evaluación clínica.
- Estudios de laboratorio: Hemograma, eritrosedimentación, hepatograma, fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina, creatinina y urea sérica.
- Estudios radiológicos:
  - Urograma de excreción.
  - Rx. de tórax
  - Rx. ósea dirigida.
- Centellograma óseo total.
- TAC de abdomen y pelvis.
- Cuando estuvo indicado se realizó cistofibroscofia.

La biopsia prostática se realizó por vía perineal, de ambos lóbulos, evaluados por separado.

En el estudio anatomopatológico se cuantificó el grado de diferenciación con el Sistema de Gleason.

La flutamida fue proporcionada en cápsulas de 250 mgs por vía oral, 3 veces por día, con una dosis total de 750 mgs.

El tratamiento se mantuvo hasta observar recaída y duró entre 2 y 20 meses.

El seguimiento se hizo mensualmente al comienzo y dependiendo de la respuesta este intervalo fue prolongado posteriormente.

**RESULTADOS**

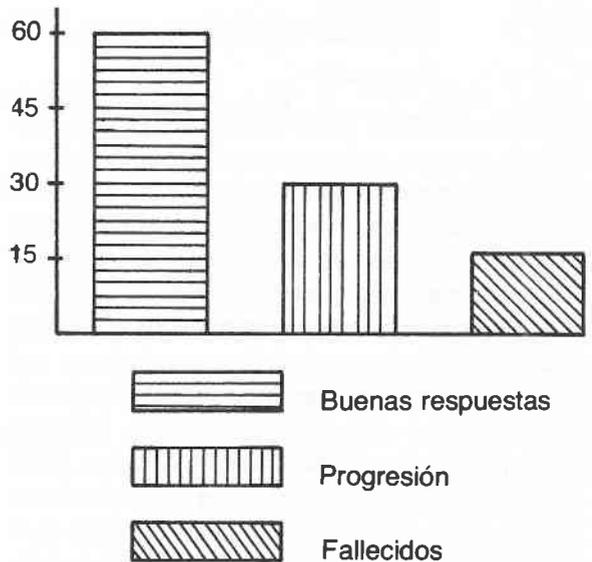
El criterio de respuesta se definió como positivo cuando existió:

- Disminución del dolor al menos durante 3 meses.
- Alivio de la obstrucción uretral.

- Disminución del tamaño e induración del tumor primario o de las metástasis.
- Reversión de hallazgos anormales en los controles de laboratorio, centellograma óseo y o Rx de tórax.

De los 30 pacientes evaluados, 16 (53,33%) tuvieron buena respuesta, 9 (30%) presentaron progresión de la enfermedad y 5 (16,66%) fallecieron.

Veinticinco pacientes están vivos (83,33%); de éstos, 5 con progresión de la enfermedad abandonaron el protocolo y están sometidos a quimioterapia; de éstos, 1 falleció.



Hubo una relación directa entre el Score de Gleason, la progresión de la enfermedad y el fallecimiento de los pacientes:

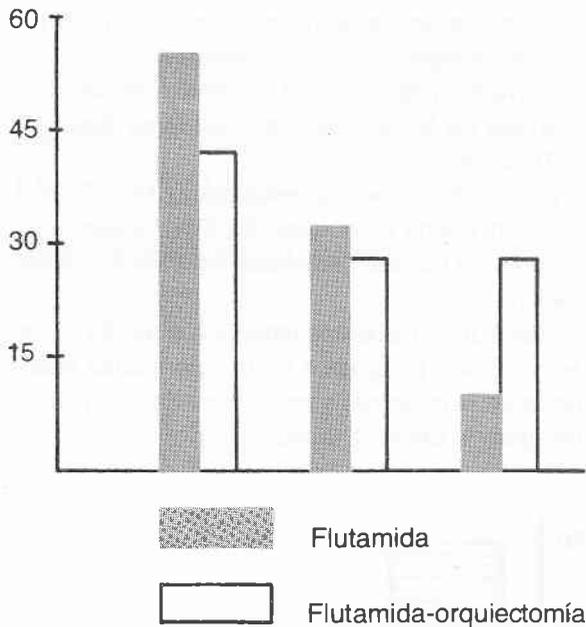
- Enfermedad progresiva 75%, Score de Gleason 6/7.
- Fallecidos 80%, Score de Gleason 7/8.

Cuatro pacientes recibieron tratamiento previo con estrógenos, los resultados luego de la incorporación al plan flutamida son:

- 2 tienen buena respuesta (Gleason 4/6).
- 1 paciente con progresión (Gleason 4).
- 1 paciente falleció (Gleason 6).

Asociación entre orquiectomía-flutamida y o flutamida sólo, obtuvieron los siguientes resultados:

Resultados	Buenos	Progresión	Fallecidos
Flutamida .....	11 (57.90 %)	6 (31.66 %)	2 (9,50 %)
Flutamida-orquiectomía .....	5 (41.45 %)	3 (27.28 %)	3 (27.28 %)



#### Efectos secundarios:

- No se observaron efectos adversos sobre ninguno de los valores hemáticos.
- Ginecomastia se presentó en el 80% de los pacientes que no fueron sometidos a radioterapia previa a ese nivel.
- Tres pacientes presentaron prurito intenso en los primeros días de ingesta.
- Un paciente presentó flebotrombosis.
- No existieron complicaciones cardiovasculares.
- Dos pacientes con función sexual conservada previo al tratamiento, presentaron disfunción sexual a los 4 y 10 meses posteriores al comienzo del mismo.

#### COMENTARIOS

Flutamida demostró ser un antiandrógeno potente, funcionalmente específico para estructuras sexuales accesorias dependientes de andrógenos (Vesículas seminales, próstata).

La utilización en pacientes con carcinoma prostático metastásico nos permitió elaborar las siguientes observaciones:

a - La respuesta sola o asociada con orquiectomía, varía según las distintas series:

- Iwain y Proust: 66 % respuesta.
- Stolier y Albert: 39 % respuesta.
- Proust y Caldo: 85 % respuesta.
- Estudio actual: 53,33 % respuesta.

Resultados que no difieren de los obtenidos con los tratamientos paliativos convencionales (orquiectomía-estrógenos), pero se

diferencian con respecto a éstos últimos, en que disminuye el número de complicaciones cardiovasculares.

- b - Hubo una relación directa entre efectividad del tratamiento y el Score de Gleason, observándose que los pacientes que progresaron o fallecieron presentaron un Score superior a 6.
- c - Los pacientes que tratados con flutamida progresaron, no respondieron a otros tipos de terapéutica.
- d - Los pacientes con función sexual previa, mantuvieron un funcionamiento normal durante un limitado período de tiempo.

#### CONCLUSION

Flutamida, antiandrógeno no esteroide, ofrece al médico una alternativa eficaz en pacientes con carcinoma prostático avanzado, sin los riesgos potenciales de complicaciones cardiovasculares de los estrógenos, asociados a orquiectomía o en el futuro, a los agonistas LH-RH.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Neri R.O., Monahan M. Efectos de los antiandrógenos no esteroide sobre la hiperplasia prostática canina. *Endocrinology* 1972; 91:427-437.
- 2) Sogani P.C., Whitmore W.F. jr. Carcinoma prostático avanzado: terapia con flutamida después de la terapia convencional. *Urology* 1975; 6:164-166.
- 3) Proust G.R., Irwin R.J. Cáncer prostático y SCH 13521: H. Alteraciones histológicas y el eje hipofiso-gonadal. *J. Urol.* 1975; 113:834-840.
- 4) Stolier B., Albert D.J. SCH 13521 en el tratamiento del carcinoma avanzado de próstata. *J. Urol.* 1974; 111:803-807.