

Cáncer de próstata en pacientes anticoagulados, su tratamiento con acetato de leuprolide por vía subcutánea.

Dr. FRATTINI, G.; FERNANDEZ, M.; DE BATTISTA, N.; CAPONI, H.; VAREA, S.; RODRIGUEZ CONSOLI, J.

RESUMEN: El presente trabajo expone un análisis retrospectivo de tres casos de adenocarcinoma de próstata que se presentaron en pacientes anticoagulados por diversos motivos (tromboembolismo pulmonar, valvulopatía, etc.) y a quienes se decidió tratar con supresión hormonal completa.

Las drogas administradas fueron el acetato de leuprolide en dosis de 1 mg/día administrado por vía subcutánea, y la flutamida en tres tomas diarias de 250 mg.

Este tipo de terapia fue seleccionada por tratarse de estadio tumoral D2 en 2 pacientes y, en el tercer caso por ser un tumor aparentemente limitado a la glándula pero sin contar con diagnóstico anatomopatológico.

Se halló que en todos los casos los controles de antígeno prostático específico descendieron notablemente, así como también los valores de testosterona (solo evaluados en dos pacientes). Se observó además que las metástasis remitieron, en los sujetos que las presentaban.

En lo referente a las complicaciones del tratamiento con acetato de leuprolide no se registró ninguna relacionada con la vía de administración.

Se concluye que este tipo de terapia es una alternativa a tener en cuenta en aquellos pacientes anticoagulados en quienes la orquiectomía o la administración de la forma depot de la droga pueden estar contraindicadas.

(Revista Argentina de Urología, Vol. 58, Nº 3, Pág. 115, 1993)

Palabras Clave: Próstata - Cáncer de próstata - Tratamiento con acetato de leuprolide por vía subcutánea en pacientes anticoagulados.

INTRODUCCION

El adenocarcinoma de la próstata es una de las dos neoplasias más frecuentes en el hombre y cerca del 40-50% se diagnostican cuando se hallan en estadios tumorales avanzados (C y D) ^{1 2 3}.

En el caso de la enfermedad metastásica, numerosos estudios clínicos han demostrado que el bloqueo androgénico completo es la terapéutica más adecuada para este estadio ^{4 5 6}.

Actualmente el urólogo cuenta con varias opciones para suprimir o bloquear la acción de los andrógenos y

en los últimos años ha cobrado atención creciente el uso de análogos LHRH con ese objetivo 4.

Existen situaciones clínicas donde la elección de la terapia hormonal representa un verdadero desafío. Tal es el caso de aquellos pacientes en tratamiento anticoagulante y para quienes la orquitectomía o la aplicación de medicación intramuscular puede estar contraindicada.

El objetivo del presente informe es el de analizar los resultados del tratamiento de estos pacientes con acetato de leuprolide (un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas) por vía subcutánea 7.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron en forma retrospectiva tres paciente en anticoagulación oral con dicumarínicos que recibieron acetato de leuprolide como parte del tratamiento de supresión hormonal para el adenocarcinoma de próstata.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata, durante los años 1990 a 1993.

Se evaluaron los motivos de la anticoagulación y su tiempo de duración, la forma de presentación y diagnóstico del tumor así como la estadificación inicial y el tipo de terapia antineoplásica administrada.

Se consignaron las complicaciones derivadas del tratamiento, su tolerancia y la respuesta terapéutica.

RESULTADOS

Caso N° 1:

Paciente de 77 años, sexo masculino.

Ingresó al servicio de clínica médica por cuadro de disnea y regular estado general en julio de 1992.

Se le diagnosticó tromboembolismo pulmonar y se le inició tratamiento anticoagulante.

Durante ésta internación, presentó episodio de retención aguda de orina por lo que se solicitó interconsulta al servicio de urología hallando en el examen físico una próstata aumentada de tamaño y consistencia a predominio del lóbulo izquierdo.

Se le practicó dosaje de antígeno prostático específico (APE), fosfatasa ácida prostática (FAP), fosfatasa alcalina (FAL) y se le efectuó una punción biopsia transperineal de próstata (PBP).

Los resultados de estos estudios fueron:

- APE: 500 ng./ml. (V.N.: 0,5 a 6)
- FAP: 7,1 UI/1 (V.N.: 0 a 2,56)
- FAL: 257 UI/1 (V.N.: 73 a 207 UI/1)
- PBP: Material insuficiente

En agosto de 1992 fue reinternado por presentar hematuria macroscópica. Se lo estudió con: Urograma Excretor y Ecografía renal que mostraron hidronefrosis leve

(sus creatininemias fueron normales); y con cistocopia normal. Se repitió entonces la PBP cuyo informe fué: adenocarcinoma grado II.

Ante este diagnóstico se iniciaron exámenes de estadificación (gamagrafía ósea, RX tórax, hepatograma, etc.) hallándose metástasis múltiples (estadío clínico D2).

El 1/9/92 ingresó nuevamente al servicio de clínica médica por presentar trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo.

Durante esta internación se indicó tratamiento con flutamida por vía oral, 750 mg./día en 3 tomas y a los 15 días de iniciada ésta se comenzó con la aplicación de acetato de leuprolide 1 mg./día subcutáneo.

En octubre de 1992 se realizó dosaje de testosterona plasmática: 0,27 (V.N. 3 a 10 ng./ml.).

Los controles de laboratorio posteriores fueron:

- FAP (11/92): 3,4 UI/1
- APE (12/92): 10 ng./ml.
- FAP (3/93): 1,5 UI/1
- FAL (3/93): 281 UI/1
- APE (3/93): 2,5 ng./ml.

La gamagrafía realizada en marzo de 1993 mostró metástasis en remisión. El paciente mejoró su estado general, aumentó de peso y no presentó dolores óseos.

Al cumplirse 6 meses de tratamiento al paciente se le aplicó solo la medicación y no ha presentado complicaciones relacionadas con ésta y la anticoagulación.

Caso N° 2:

Paciente de 65 años que consultó por primera vez al servicio de urología en enero de 1992 presentando cuadro de dolor testicular derecho. El examen físico, así como el examen de orina y la ecografía testicular fueron normales. Se solicitó, sospechando un dolor referido, un urograma excretor que mostró ausencia de función renal derecha.

La ecografía renal realizada posteriormente evidenció una marcada hidronefrosis con disminución del espesor del parénquima. Se programó entonces efectuar una cistoscopia y una pielografía ascendente derecha.

En la cistoscopia se observó una sobre elevación del hemitriángulo derecho con importante edema mucoso sin poderse individualizar el meato ureteral de ese lado. Se tomó una biopsia endoscópica de la zona (a) y se practicó una punción biopsia transperineal (b) del área prostática debido a que el paciente había tenido una adenomec-tomía prostática retropúbica tres años atrás y la loge se palpaba irregular e indurada.

A la espera de recuperación funcional renal se colocó una nefrostomía percutánea derecha.

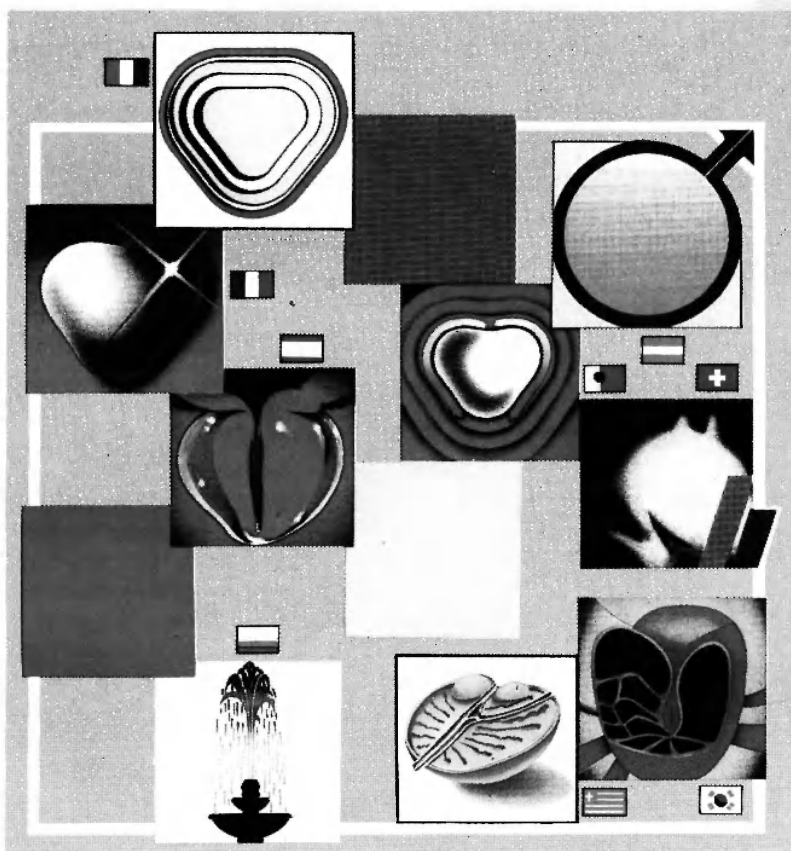
Los informes de ambas biopsias fueron: (a) infiltración por adenocarcinoma y (b) adenocarcinoma de próstata.

Se decidió entonces realizar una TAC abdominopél-vica y estudios de estadificación.

PERMIXON

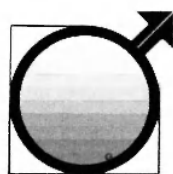
Serenoa Repens Bagó

Inhíbe la 5 alfa reductasa.

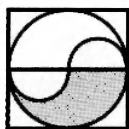


*Alivia los
síntomas*

*Reduce el
adenoma*



**Internacionalmente,
el antiprostático integral.**



Bajo licencia de
P.F. Médicament



**BagóPharma
Internacional**

Instilación de un éxito terapéutico

en carcinoma *in situ* de vejiga con o sin tumores papilares.

IMMUCYST BCG TERAPEUTICA



 **CONNAUGHT**
LABORATORIES LIMITED
A PASTEUR MÉRIEUX COMPANY

REPRESENTADO POR:



INSTITUTO MERIEUX ARGENTINA

UNA SOCIEDAD PASTEUR MÉRIEUX

Tacuari 163 (1071) Buenos Aires - Argentina. Teléfonos y Fax: 334-6165/2507/0913
Telex: 18660 DELPHI AR para usuario INSTMERIEUX

Los estudios mostraron un APE de 550 ng/ml, metástasis múltiples y una gran masa ganglionar paravesical derecha que comprometía el ureter y comprimía los vasos ilíacos homolaterales.

A los 15 días el paciente es internado en el servicio de clínica médica por cuadro de tromboembolismo pulmonar secundario a trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho. Se inicia entonces terapia anticoagulante.

El cateter de nefrostomía se retiró al no evidenciarse recuperación de la función renal derecha.

Como tratamiento de supresión hormonal se inició flutamida 250 mgr. cada 8 hs y a las 2 semanas comenzó con Acetato de Leuprolide subcutáneo 1 mg/día.

El dosaje de testosterona a los 30 días fué: 0,62 ng/ml.

A los meses se solicitó: FAL: 200 UI/l, FAP: 3,9 UI/l y APE: 44 ng/ml.

El paciente no presentó ninguna complicación relacionada con el tratamiento.

Caso Nº 3:

Paciente de 80 años con antecedentes de puente aortocoronario y estenosis aórtica con reemplazo valvular por lo que recibía anticoagulación oral desde marzo de 1989.

En octubre de 1990 consultó al servicio de urología por hematuria. Se realizó cistoscopia y urograma excretor sin hallar patología.

El tacto rectal evidenció una próstata con nódulo indurado en lóbulo derecho. La ecografía transrectal demostró un área hipoeoica con zonas heterogéneas sospechosas de tumor.

Los marcadores solicitados fueron: FAP: 0,80 UI/l, FAL: 121 UI/l, APE: 150 ng/ml.

Se practicó una biopsia transperineal de próstata cuyo informe fué: hiperplasia nodular. Se tomó una nueva biopsia, la que nuevamente mostró ausencia de malignidad prostática.

El segundo dosaje de APE fué de 110 ng/ml.

Los estudios de estadificación solicitados no mostraron evidencia de diseminación metastásica.

Se decidió iniciar supresión hormonal con Flutamida (750 mg/día) y acetato de Leuprolide (1 mg/día subcutáneo).

La Flutamida debió ser suspendida a los 4 meses de terapia por presentar intolerancia gastrointestinal (diarrea).

Los controles de Antígeno Prostático fueron:

- A los 3 meses: 29 ng/ml
- A los 6 meses: 2,8 ng/ml
- A los 9 meses: 3 ng/ml
- A los 18 meses: 1 ng/ml

Ningún estudio de estadificación (gamagrafías óseas, etc.) realizado en ese período demostró progresión tumoral.

Tampoco se observó en este paciente ninguna complicación relacionada con la aplicación del acetato de leuprolide subcutáneo.

El cuadro 1 expone las características de presentación de los tres casos analizados. En el cuadro número dos se muestran la evolución de los marcadores y dosajes hormonales realizados pre y postratamiento.

TABLA 1

CARACTERISTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
EDAD	77	65	80
MOTIVO ANTICOAGUL.	T.E.P. T.V.P.	T.E.P. T.V.P.	BY PASS VALVULOPATIA
DIAGNOSTICO BIOPSIA PROSTATATA	ADENOCA.	ADENOCA.	ADENOCA?
ESTADIO INICIAL	D2	D2	B-C?
APE (ng/ml)	500	550	150
FAP (UI/L)	7,1	-	0,8
FAL (UI/L)	257	300	121

TEP - TROMBOEMBOLISMO PULMONAR TVP - TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

DISCUSION

El presente informe expone una situación clínica poco habitual donde un paciente con cáncer de próstata no tratado se halla anticoagulado por diversos motivos.

En los casos 1 y 2, se contaba con un diagnóstico anatómopatológico de adenocarcinoma y con estudios de estadificación que mostraban diseminación metastásica (estadio D2) por lo que el tratamiento adecuado era la supresión hormonal ^{4,6}.

Por otra parte, se ha demostrado que los mejores resultados en cuanto a la sobrevida se obtienen con la combinación de algún antiandrógeno más la supresión (quirúrgica o médica) de los esteroides testiculares ⁸. Es por ello que se indicó en ambos casos la flutamida y se optó por el acetato de leuprolide en administración subcutánea diaria dado que el riesgo de complicaciones tromboembólicas era elevado en caso de suspenderse la anticoagulación para realizar la orquiectomía o aplicar la forma depot de la droga.

En ambos casos, los controles de estadificación luego de iniciado el tratamiento mostraron remisión de las metástasis tanto por gamagrafía como por los marcadores tumorales. Este hecho certificó la efectividad de la terapéutica indicada.

Otro hecho de importancia es que los niveles de testosterona en los dos pacientes descendieron a niveles de castación, hecho atribuible exclusivamente al acetato de

leuprolide ya que la flutamida no disminuye la concentración de la hormona ^{9 10}.

En el caso número 3 se analizó un presunto tumor de próstata en estadio B-C clínico, pero sin diagnóstico anatómopatológico. Esta circunstancia hizo cuestionable la indicación de cualquier terapia radical (en este caso la radioterapia, dado la edad y los antecedentes médicos del paciente).

La supresión hormonal con leuprolide surgió entonces como una alternativa válida de tratamiento, y se optó por la vía subcutánea de administración ya que el paciente se hallaba antioagulado. Los controles de antígeno prostático luego de iniciada la terapia avalan la utilidad de la droga en esta situación.

En los tres casos, la estrogenerapia estaría contraindicada por su elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares ^{4 7 11 12 13}.

Cabe destacar, que en todos los casos, la aplicación del agonista LHRH la realizó el mismo paciente sin presentar complicaciones locales, lo que permite cierto grado de independencia en el tratamiento.

TABLA 2

EVOLUCION DE LOS MARCADORES

	CASO 1			CASO 2			CASO 3		
	FAP	FAL	APE	FAP	FAL	APE	FAP	FAL	APE
INICIAL	7,1	257	500	-	300	550	0,8	121	150
3 MESES	3,4	-	10	3,9	200	44	-	-	29
6 MESES	1,5	281	2,5	-	-	5	-	-	2,8
18 MESES	-	-	-	-	-	-	-	-	1

CONCLUSION

- El Acetato de Leuprolide administrado diariamente por

vía subcutánea es una droga útil en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de próstata y anticoagulados ya que no presenta complicaciones relacionadas con su aplicación y es efectiva en la supresión hormonal del testículo.

BIBLIOGRAFIA

1. Boring, C.C. y col.: Cancer statistics, 1991. CA 41:19, 1991.
2. Murphy, G.P. y col.: The national survey of the prostate in the United States by the American College of Surgeons. J. Urol. 127: 928, 1982.
3. Johansson, J.E. y col.: Natural history of localised prostate cancer: a population -based study in 223 untreated patients. Lancet 1: 799, 1989.
4. Stamey, T. y Mc Neal, J.: Adenocarcinoma of the prostate. En Campbell's Urology, 6ta. edición. W.B. Saunders Company, Philadelphia U.S.A. 1992, Cap 29, pág. 1159 a 1221.
5. Khoury, S: Previously untreated Stage C and D prostatic cancer: Management. En S. Khoury Urology. Ed. FIIS et RGP Boissy le Cutte, France, 1990. Pág. 522 a 523.
6. Ramella, G.: Cáncer de próstata avanzado (D2) - Hormonoterapia. Rev. Arg. Urol. 56: 18, 1991.
7. The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for emetastaci prostate cancer. N. Eng. J. Med. 20: 1281, 1984.
8. Crawford, E. y col.: Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. Cancer 66: 1039, 1990.
9. Turina, E. y col.: Monoterapia con antiandrógenos en el cáncer avanzado de próstata: variaciones de la testosterona sérica y de la histología testicular. Rev. Arg. Urol. 57: 8, 1992.
10. Kruger, H. y col.: Hormonal profile during treatment of prostatic cancer with LhRh depot (ICI 118630) of flutamide alone and undercombined therapy. Pr. Clin. Biol. Res. 243 A: 423, 187.
11. Griffiths, K y col.: Oestrogens and the prostate. En S. Khoury Urology. Ed. FIIS et RGP: Boissy le Cutte, France, 1990. Pág. 293 a 323.
12. Byar, D. y col.: The Veterans Administration Cooperative Urological Reserach Group's Studies oon cancer of the prostate. Cancer 32: 1126, 1973.
13. Bailar, J. y col.: Estrogen treatment for cancer of the pros-