

Eficacia y seguridad del dietilestilbestrol, en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración

Effectiveness and Safety of Diethylstilbestrol in the Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer

Jorge Eduardo Gómez Meza¹ Rodolfo Varela² Angie Ramírez³

¹ Departamento de Urología, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

² Departamento de Urología, Jefe del servicio de Urología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, CDMX, México

³ Department of Medico General, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Address for correspondence Jorge Eduardo Gómez Meza, MD, Calle 131 a #9-59 Apartamento 201 Torre F, Conjunto el Vergel del Country, Bogotá, Colombia (e-mail: jorgemeza99@gmail.com).

Urol Colomb 2018;27:42–47.

Resumen

Introducción y objetivos Existen múltiples opciones de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, entre ellas el Dietilestilbestrol (DES) sin embargo, su uso es controversial. Este estudio tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad del DES, en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en nuestra población.

Métodos y Materiales Se realizó un estudio de corte transversal, incluyendo los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que recibieron tratamiento con DES. Se realizó un análisis demográfico, bivariado, tomando como desenlace la respuesta del PSA (Ausente, Completa o Parcial), el tiempo medio de progresión del PSA y la presencia de eventos adversos asociados al medicamento.

Resultados Noventa y un pacientes incluidos al final del estudio. La distribución de respuesta del PSA fue así: Respuesta en 57 (63,7%) pacientes, (Completa 28% - 31,1% y parcial 29% - 32,2%). Ausente en 33 (36,7%) pacientes. El análisis bivariado no evidenció asociación entre las variables y los desenlaces propuestos. El tiempo medio de progresión del PSA fue de 10,43 meses (Log-rank $p = 0.001$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el tiempo medio a progresión en asociación con la respuesta al PSA (respuesta o ausente y la presencia de enfermedad metastásica), Log-rank $p = 0,789$, Log-rank $p = 0,218$, Log-rank $p = 0,780$ respectivamente. La tasa de complicaciones asociadas a DES fue del 4,4% y correspondió en todos los casos a trombosis venosa profunda.

Conclusiones El DES en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración continúa siendo una herramienta de tratamiento eficaz y con baja tasa de eventos adversos en nuestra población.

Palabras Claves

- ▶ cáncer de próstata
- ▶ resistencia a castración
- ▶ antígeno prostático específico
- ▶ dietilestilbestrol
- ▶ efectos adversos
- ▶ terapia hormonal

received
September 29, 2016
accepted
December 7, 2017

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639583>.
ISSN 0120-789X.
eISSN 2027-0119.

Copyright © 2018, Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Thieme Revinter Publicações Ltda., Rio de Janeiro, Brazil. Todos los derechos reservados.

License terms



Abstract

Introduction and Objectives There are multiple treatment options in patients with castration-resistant prostate cancer, including diethylstilbestrol (DES), but its use is controversial. This study aims to determine the efficacy and safety of DES in the treatment of patients with castration resistant prostate cancer in our population.

Methods and Materials A cross-sectional study was performed, including patients with castration resistant prostate cancer who were treated with DES. A demographic analysis was performed, bivariate analysis, taking as outcome PSA response (Complete or partial), the median time to PSA progression and the presence of adverse events associated with the drug.

Results 91 patients included at the end of the study. The distribution of PSA response was so; Response in 57 (63.7%) patients (Full 28 to 31.1% and partial 29 to 32.2%). Absent in 33 (36.7%) patients. Bivariate analysis evidenced no association between the variables and proposed outcomes. The median time to PSA progression was 10.43 months (log-rank $p = 0.001$), no statistically significant differences in the average time to progression was found in association with PSA response (response or absent and the presence of disease metastatic), Log-rank $p = 0.789$, log-rank $p = 0.218$, log-rank $p = 0.780$ respectively. The rate of complications associated with DES was 4.4% and corresponded in all cases to deep vein thrombosis.

Conclusions DES in patients with resistant prostate cancer castration continued to be an effective choice of tool of treatment with a low rate of adverse events in our population.

Keywords

- ▶ prostate cancer
- ▶ castration resistance
- ▶ prostate-specific antigen
- ▶ diethylstilbestrol
- ▶ adverse effects
- ▶ hormonal therapy

Introducción

El cáncer de próstata (CaP), se constituye como el segundo cáncer más común en hombres.^{1,2} En el escenario del paciente con cáncer de próstata con resistencia a la castración (CPRC), existen múltiples estudios con diversos medicamentos y estrategias de secuenciación. En la actualidad, el uso de un fármaco olvidado como el dietilestilbestrol (DES), se encuentra cada vez más limitado debido a la incidencia de complicaciones de predominio cardiovascular y al entendimiento de la biología del receptor de andrógenos que ha favorecido la aparición de nuevos medicamentos como Abiraterona, Enzalutamida y Radio 223 con un mejor perfil de seguridad, pero a expensas de un alto costo y aumento en la supervivencia que varía entre 4 y 10 meses.³⁻¹⁰

El DES es una alternativa en el manejo escalonado de esos pacientes, con un costo significativamente menor y posibles resultados de supervivencia equiparables.^{6,11,12}

Este estudio tiene como objetivo determinar la eficacia y seguridad del DES en pacientes con CPRC en un centro de referencia.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con muestreo no probabilístico, en pacientes con CPRC metastásico y no metastásico y tratados con DES 1 mg + ASA 100mg entre marzo del 2013 y septiembre del 2014, en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá,

Colombia. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos en la historia clínica y con un seguimiento menor a 6 meses.

Los desenlaces principales evaluados fueron la respuesta serológica del antígeno prostático específico (PSA) y el tiempo a progresión bioquímica. Adicionalmente, se evaluó la tasa de complicaciones asociados con el tratamiento.

Para el seguimiento bioquímico se tuvieron en cuenta las siguientes variables: PSA al inicio de tratamiento; respuesta del PSA: respuesta completa (RCPSA) definido como la reducción mayor o igual al 50% del PSA con relación al PSA inicial, respuesta parcial (RPPSA) definido como la reducción del PSA menor al 50% en relación con el PSA inicial; tiempo a progresión (TMP) definido como el tiempo en el cual se evidencia progresión del PSA (aumento del PSA en un 50% sobre el nadir en pacientes con RCPSA y el aumento del 25% sobre el nadir en pacientes con RPPSA). Todas las respuestas del PSA y evidencia de progresión fueron confirmadas con un segundo valor.

Resultados

Se encontraron 197 registros de pacientes con diagnóstico de CPRC que recibieron DES 1 mg + ASA 100 mg. De esos se excluyeron 107 pacientes que no cumplieron los criterios planteados: 19 pacientes por datos incompletos en el registro de historia clínica, 1 paciente por intolerancia al medicamento posterior a la primera dosis y 87 pacientes por seguimiento clínico menor a 6 meses, para un total de 90 pacientes incluidos para el análisis (–Fig. 1). (imagen adjunta).

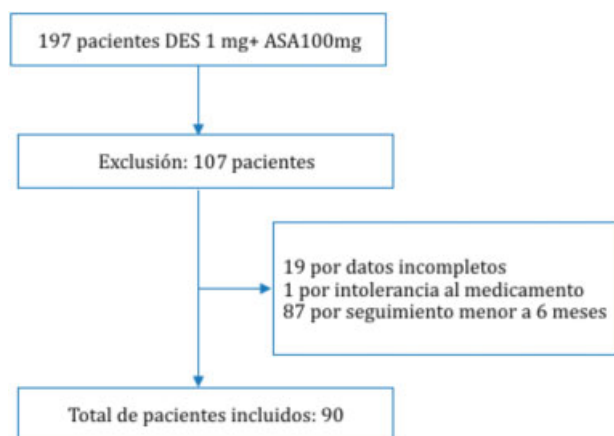


Fig. 1 Selección de pacientes.

La edad media de los pacientes fue 75,3 años (52–90 años). El estadio clínico tumoral fue cTx (42,2%), seguido del estadio cT3a (23,3%). En cuanto al puntaje de Gleason bióptico se encontró que un 43,3% tenían un valor desconocido y un 27,8% tuvieron Gleason >7. Se encontró enfermedad metastásica en el 74,4% de los casos. La media de fosfatasa alcalina fue de 306 U/L y la media de PSA al inicio de fue 327,4ng/ml y el 91,1% de los pacientes tenían castración con orquidectomía simple bilateral.

El 95,6% de los pacientes recibió tratamiento con antiandrogenos siendo la bicalutamida el más frecuente. El 47,8% de los pacientes tuvieron al menos 2 tratamientos hormonales previos al DES. (► **Tabla 1**)

Se evidenció progresión bioquímica en 73% de los pacientes, con un tiempo medio a la progresión de 10,43 meses. En el 52,3% de los pacientes se realizó cambio de

Tabla 1 Características demográficas

Característica		n= 90 (%)
Edad (años)	75,3 (52 - 90)	
PSA(ng/mL)	327,4 (3,5 - 3329)	
Testosterona	6,099 (0 - 104)	
Estadio clínico	T1	6 (6,5%)
	T2	11 (12,2%)
	T3	21 (23,3%)
	T4	14 (15,6%)
	Tx	38 (42,2%)
Gleason	< 7	16 (17,8%)
	7	10 (11,1%)
	> 7	25 (27,8%)
	Desconocido	29 (43,3%)
Metástasis		
	M1	67 (74,4%)
	M0	23 (25,6%)
Seguimiento (meses)	9,33 (6 - 18)	

Tabla 2 Resumen de tratamientos realizados

Características tratamiento		n = 90 (%)
Tratamiento inicial	Prostatectomía radical	16 (17,8%)
	Radioterapia	8 (8,9%)
	Linfadenectomía clasificatoria	2 (2,2%)
	Ninguno	64 (71,1%)
Orquidectomía	Sí	82 (91,1%)
	No	8 (8,9%)
Antiandrogeno	Bicalutamida	76 (88,4%)
Primario	Flutamida	3 (3,2%)
	Ciproterona	7 (8,1%)
Antiandrogeno	Flutamida	33 (36,7%)
Secundario	Bicalutamida	6 (6,7%)
	No recibió	51 (56,7%)
Tratamientos previos al DES	0	4 (4,4%)
	1	30 (33,3%)
	2	43 (47,8%)
	3 o más	13 (14,4%)

terapia, siendo el tratamiento adicional más frecuentemente usado fue acetato de abiraterona (31,8% de los casos). La tasa de complicaciones fue baja (4,4%) y todas fueron trombosis de miembros inferiores. (► **Tabla 2**)

Con respecto a la tasa de respuesta bioquímica al DES se encontró respuesta en 63,7% de los pacientes, siendo completa en 31,1% y parcial en 32,2% (► **Tabla 3**).

En el análisis bivariado y multivariado no se encontró ninguna característica asociada con la tasa de respuesta bioquímica. ► **Tabla 4**.

El tiempo medio a la progresión bioquímica fue de 10,43 meses. No se encontró tampoco asociación entre la presencia de enfermedad metastásica, la respuesta inicial del PSA (Aumento del PSA, disminución o igual), respuesta al PSA (completa o parcial) con el tiempo a recaída bioquímica (Log-

Tabla 3 Respuesta PSA

Desenlaces oncológicos		
Recaída bioquímica	Sí	46 (73%)
	No	17 (27%)
Tiempo a la recaída meses		10,4 (3–8)
Cambio de tratamiento	Abiraterona	28 (31,8%)
	Docetaxel	18 (20,5%)
	No	42 (47,7%)
Complicaciones	Sí	4 (4,4%)
	No	86 (95,6%)
Tipo de complicación	TVP	4 (100%)

Tabla 4 Análisis bivariado multivariado en relación a la respuesta de PSA con el uso de DES

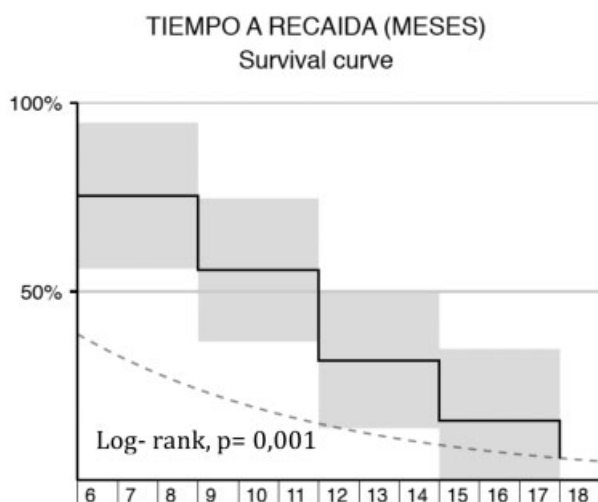
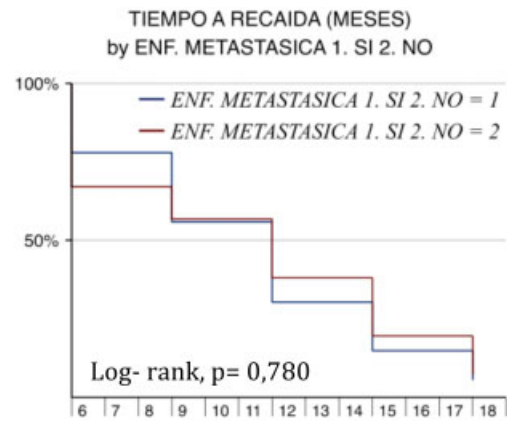
	Bivariado	Multivariado
Edad	$p = 0,477$	$p = 0,293$
Estadio Tumoral	$p = 0,795$	$p = 0,935$
Puntaje de Gleason	$p = 0,833$	$p = 0,524$
F. Alcalina	$p = 0,766$	$p = 0,849$
Testosterona	$p = 0,506$	$p = 0,573$
Enf. Metastásica	$p = 0,766$	$p = 0,438$
Terapia inicial	$p = 0,061$	$p = 0,061$
Orquidectomía	$p = 0,959$	$p = 0,733$
No de tratamientos	$p = 0,814$	$p = 0,523$
Análogo LHRH	$p = 0,882$	$p = 0,639$
Antiandrógeno primario	$p = 0,794$	$p = 0,690$
Antiandrógeno secundario	$p = 0,862$	$p = 0,884$
PSA inicial	$p = 0,232$	$p = 0,350$

Abreviaturas: p, Chi-cuadrado.

rank $p = 0.780$; Log-rank $p = 0.789$; Log-rank $p = 0.218$ respectivamente) (►Fig. 2–4).

Discusión

Con el análisis final del EORTC 30805, el cual comparaba la Orquidectomía con Orquidectomía mas acetato de ciproterona y DES a baja dosis (1 mg/día), en pacientes con enfermedad metastásica, se evaluó la eficacia clínica y la tasa de complicaciones del DES a baja dosis. La media de seguimiento en este estudio multicentrico y prospectivo fue de 4 años, encontrando ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes brazos en cuanto a tiempo, progresión y supervivencia global. La incidencia de muertes relacionadas con eventos

**Fig. 2** Tiempo a recaída bioquímica en pacientes tratados con DES.**Fig. 3** Estimación del tiempo de recaída con enfermedad metastásica y no metastásica.

cardiovasculares en el brazo DES fue 14,8%, casi el doble que en el brazo de Orquidectomía 8,3%. Una proporción similar fue encontrada en cuanto a la tasa de complicaciones cardiovasculares, edema y fenómenos tromboembólicos. Otro estudio, donde se incluyeron 106 pacientes con cáncer de próstata avanzado, con tiempo medio de seguimiento de 21 meses, evidenció efectos secundarios cardiovasculares en 8 de 106 pacientes. No hubo muertes relacionadas con eventos cardiovasculares y se presentó un evento trombo embólico. La supervivencia global fue comparable a otros estudios con otro manejo hormonal. En conclusión, esos estudios demuestran la eficacia clínica del DES a baja dosis, sin embargo, también evidencia la posibilidad de encontrar efectos cardiovasculares secundarios entre un 8% a un 21%.^{6,13,14}

Nuestro estudio muestra que el uso de DES es una alternativa eficaz y segura para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, los resultados con respecto a las tasas de respuesta global que fue de un 63%, respuesta total del 31,1%, y parcial del 32,2% respectivamente.

La respuesta global en estudios iniciales como el de Smith y colaboradores fue de 42,8%, Ramaswamy y colaboradores muestra un descenso de los niveles de PSA global del 65% similar a nuestro estudio, con una tasa de respuesta total del 23%, comparado con un 31,1% en nuestro estudio. Clemos y Wilkins muestran tasas de respuesta del 38,8% y del 28,9% respectivamente, adicionalmente discriminan las tasas de respuesta en total y parcial, mostrando para el grupo de Clemons una respuesta total en un 38% y parcial de un 32,7%, el grupo de Wilkins discrimina sus tasa de respuesta en descenso del PSA entre el 25%-50% y <25%, los resultados fueron del 16% y 32% respectivamente.

El estudio más reciente Grenader y colaboradores es el que presenta resultados más favorables, con una tasa de respuesta total del 63% y tiempo de progresión mayor a un año en un 31% de los pacientes. Por lo tanto, nuestros resultados son consistentes con los encontrados por esos grupos.^{6,13,15,16}

El tiempo medio de progresión de nuestro trabajo fue de 10,43 meses, los reportados por la literatura van de 4,6 meses

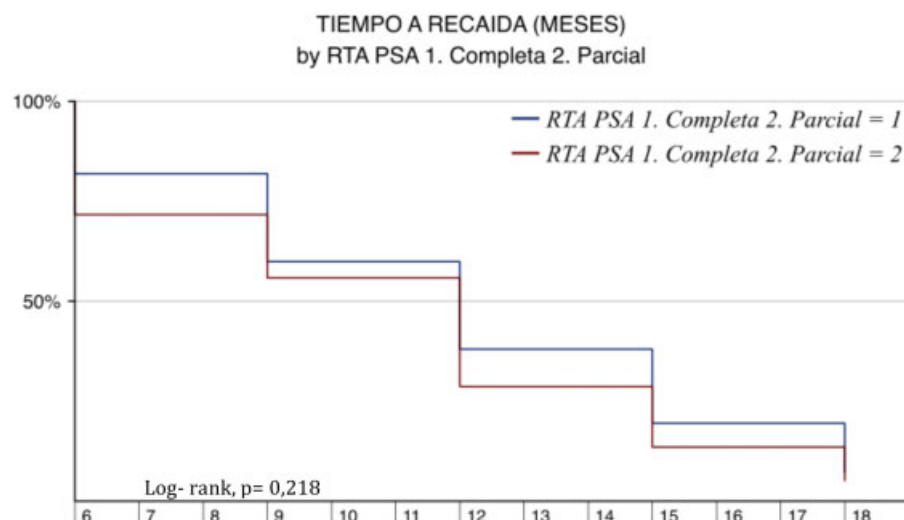


Fig. 4 Estimación del tiempo de recaída según la respuesta del PSA.

para el estudio de Wilkins y 7,5 meses para el estudio de Clemons, en ese aspecto nuestras respuestas son más favorables para los pacientes con DES.⁶

En el desenlace de ausencia de respuesta, nuestros resultados fueron del 35,6%, el único estudio que presenta datos acerca de ese desenlace fue el grupo de Clemons con un 29% asociando a un aumento de los niveles del receptor estrogénico alfa el cual podría promover la progresión tumoral.⁶

En la evaluación de complicaciones asociadas al tratamiento con DES, el presente estudio mostró una tasa de complicación de un 4,4% y ellas fueron tromboembólicas, la principal trombosis venosa profunda, hallazgo concordante con los estudios anteriormente mencionados. Smith y colaboradores tienen una tasa del 5% de trombosis venosa profunda, Ramasawamy y colaboradores tienen una tasa de complicaciones del 5% y de ese porcentaje una tercera parte corresponde a complicaciones tromboembólicas, la que se presentó con dosis de 3 mg de DES, pero con dosis de 1mg no hubo complicaciones reportadas.^{15,16}

La tasa más alta reportada de complicaciones tromboembólicas fue de Grenader y colaboradores llegando a ser del 9% relacionada directamente con la interrupción de la tromboprofilaxis. El estudio de Clemons y Wilkins respectivamente, informan tasa de complicación de un 4,8% y 3,7% que fueron tromboembólicas.^{6,14,17}

En cuanto a los factores predictores establecidos en el estudio de Wilkins en donde encontraron la presencia de metástasis como factor predictor de respuesta al medicamento ($p = 0.045$), en nuestro estudio esa variable no tuvo relación con la respuesta de PSA.

Los resultados de nuestro estudio para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia con DES en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, son comparables con los reportados previamente en la literatura, lo cual hace que implementar esa terapia sea razonable por los resultados oncológicos y menores costos, la tasa de eventos adversos es baja y puede prevenirse con la administración concomitante de aspirina.

Limitaciones

Este estudio presenta múltiples limitaciones, entre ellas la más importante, su carácter retrospectivo, el cual puede incidir en sesgos de selección y de información. Adicionalmente se observó en las historias clínicas, que muchos de los pacientes no contaban con registro de datos completos, o tenían un seguimiento y/o manejo individual que no seguía los parámetros que indica la literatura, eso fue motivo de exclusión de una gran cantidad de pacientes. Igualmente por el carácter de la recolección de los datos, no fue posible contar con seguimiento imagenológico que permitiera determinar progresión bajo este parámetro.

Por otro lado en este estudio, encontramos una baja tasa de complicaciones, la cual es similar a la descrita en la literatura por otros autores, sin embargo, ella también podría estar atribuida al subregistro en la historias clínicas.

Conclusiones

En pacientes seleccionados, el uso de DES en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico y no metastásico, constituye una herramienta de manejo eficaz y segura con tasa de complicaciones bajas (4,4%) de eventos tromboembólicos como lo evidencia nuestro estudio, con una dosis de 1mg acompañado de ASA 100 mg día.

Se requieren estudios prospectivos y aleatorizados, para el uso de DES en este grupo de pacientes.

Referencias

- 1 Saad F, Miller K. Treatment options in castration-resistant prostate cancer: current therapies and emerging docetaxel-based regimens. *Urol Oncol* 2014;32(02):70-79
- 2 Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer Epidemiol* 2013;37(03):233-239

- 3 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(02):138–148<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3683570&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>[Internet]
- 4 Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. American Urological Association (AUA) Guideline GUIDELINE American Urological Association Early Detection of Prostate Cancer. 2013:1–28
- 5 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(03):213–223
- 6 Clemons J, Glodé LM, Gao D, Flaig TW. Low-dose diethylstilbestrol for the treatment of advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; 31(02):198–204
- 7 Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(02):429–438
- 8 Aggarwal R, Weinberg V, Small EJ, Oh W, Rushakoff R, Ryan CJ. The mechanism of action of estrogen in castration-resistant prostate cancer: clues from hormone levels. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7(03):E71–E76
- 9 Shore ND, Cookson MS. Proper Sequencing of Treatment for Castrate Resistant Prostate Cancer. *Urol Pract* 2014;1(01):2–6
- 10 Wilkins A, Shahidi M, Parker C, et al. Diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E727–E735
- 11 Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58(02, Suppl 1):108–113
- 12 Scherr DS, Pitts WR Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170 (05):1703–1708
- 13 Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(02):81–89
- 14 Turo R, Smolski M, Esler R, et al. Diethylstilboestrol for the treatment of prostate cancer: past, present and future. *Scand J Urol* 2014;48(01):4–14<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256023>[Internet]
- 15 Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, Brown SCW, O'Reilly P, Collins GN. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. *Urol Int* 2005;75(03):217–221
- 16 Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52 (02):257–260
- 17 Grenader T, Plotkin Y, Gips M, Cherny N, Gabizon A. Diethylstilbestrol for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer: retrospective analysis of a single institution experience. *Oncol Rep* 2014;31(01):428–434