

TRABAJOS ORIGINALES

Tratamiento con dietilestilbestrol en pacientes refractarios a la castración por analogos LH-RH

Treatment with diethylstilbestrol in patients who had failed to androgen deprivation by lhrh agonists

Dr. Juan Kamei Vera

La Serena

■ RESUMEN

Introducción: El objeto de este trabajo clínico es estudiar la eficacia de la administración de Dietilestilbestrol (DES) oral en pacientes con cáncer de próstata avanzado y que han presentado refractariedad al tratamiento con análogos LH-RH y además evaluar los efectos colaterales atribuibles a su uso.

Material y métodos: Entre Noviembre de 2010 y Mayo de 2012 se ingresaron en forma consecutiva al estudio 15 pacientes con cáncer prostático avanzado, refractarios a manejo con análogos LH-RH. Edad promedio de los pacientes 69,4 años. Rango 57-80. Se registró el tipo de tratamiento realizado, detallando el manejo hormonal previo al que fueron sometidos. Se consideró refractariedad a los análogos, la detección de 2 alzas consecutivas del APE durante la administración de éstos. Se indicó a los pacientes 1mg. de DES al día. La evaluación del tratamiento se hizo cada 30 días con determinación de APE y registro de efectos colaterales.

Resultados: De los 15 pacientes, 8 (53,3%) disminuyeron su APE inicial, 6 de ellos (40%) lo hicieron en más de un 50% de su valor y 2 (13,3%) disminuyeron el APE pero en menos de un 50%. 7 pacientes (46,6%) no disminuyeron su valor de APE y fueron considerados como fracasos. Como efectos colaterales del tratamiento tuvimos 13 pacientes (86,6%) que presentaron hipersensibilidad de los pezones, pero solo 2 requirieron tratamiento sintomático. 4 pacientes (26,6%) desarrollaron ginecomastia leve a moderada y no tuvimos ninguna complicación cardiovascular en los 15 pacientes estudiados.

Conclusión: Consideramos de acuerdo a nuestros resultados que el DES oral es efectivo como tratamiento en los pacientes que han fallado o son refractarios a la deprivación androgénica por análogos LH-RH, con una baja morbilidad, buena aceptación de los pacientes y de muy bajo costo.

Palabras claves: Cáncer de próstata avanzado refractario a análogos LH-RH, Dietilestilbestrol

■ ABSTRACT

Introduction: The object of this clinical trial is to study the effectiveness of the administration of Diethylstilbestrol (DES) oral in patients with advanced cancer of prostate and that has presented resistance to the treatment with analogs LH-RH and in addition to evaluate the collateral effects attributable to its use.

Material and methos: Between November of 2010 and May of 2012 15 patients with advanced prostate cancer, refractory to handling with analogs LH-RH entered themselves in consecutive form the study. Age average of the patients 69, 4 years, Rank 57-80. The type of made treatment was registered, detailing previous the hormonal handling which they were put under. Resistance to the analogs, the detection of 2 consecutive rises of the PSA was considered during the administration of this one. 1 mg. was indicated to the patients of DES to the day. The evaluation of the treatment was made every 30 days with determination of PSA and registry of collateral effects.

Results: Of the 15 patients, 8 (53,3%) diminished their initial PSA, 5 of them (40%) did in more of a 50% of their value and 2 (13,3%) diminished the PSA but in less of a 50%. 7 patients (46,6%) did not diminished their value of PSA and were considered like failures. As collateral effects of the treatment we had 13 patients (86,6%) who presented hypersensitivity of the nipples, but single 2 required symptomatic treatment, 4 patients (26,6%) developed ginecomastia weighs moderate and we did not have any cardiovascular complication in the 15 studied patients.

Conclusion: We considered according to our results that the oral DES is effective like treatment in the patients who have

failed or ar refractory to the androgenic deprivation by analogs LH-RH, with a low morbidity, good acceptance of the patients and very low cost.

Key words: Advanced prostate cancer, Resistance to analogs LH-Rh, Diethylstilbestrol

■ INTRODUCCIÓN:

La aparición de la refractariedad a la terapia con análogos de la hormona liberadora de Hormona luteinizante (análogos LH-RH) como tratamiento habitual del Cáncer de Próstata avanzado, representa un dilema para el urólogo y un estado de angustia y preocupación tanto para el paciente, como para el médico tratante, dado que en la mayoría de los casos, ella se presenta en pacientes que llevan un largo tiempo de tratamiento, control y seguimiento y por consiguiente tienen un lazo afectivo y emocional que va más allá de una relación medico-paciente tradicional. Ello se debe a que a partir de este momento, las alternativas de tratamiento son escasas y la mayoría de ellas de alto costo y con severo deterioro de la calidad de vida del enfermo. Preocupado del tema, revisamos la literatura actual sobre el tratamiento del Cáncer de Próstata refractario al manejo convencional con análogos LH-RH. Basados y motivados por los nuevos estudios de investigación^{1, 2} y clínicos^{3, 4} sobre la eficacia, mecanismos de acción y seguridad del uso de Dietilestilbestrol (DES) en dosis bajas, decidimos utilizar el DES en dosis de 1 mg diario para el tratamiento de éstos pacientes. El objeto de este trabajo es presentar nuestra experiencia inicial con esta terapia.

■ MATERIAL Y METODOS

Entre Noviembre de 2010 y Mayo de 2012 ingresamos en forma consecutiva en un estudio prospectivo a 15 pacientes de nuestra consulta privada, diagnosticados con un cáncer de Próstata avanzado y quienes luego de un período de tratamiento de castración farmacológica con análogos LH-RH se han hecho resistentes a estos medicamentos. En este grupo de estudio se encuentran tanto los pacientes que al momento del diagnóstico presentaban un cáncer

prostático fuera del alcance de un tratamiento local curativo por su extensión extraprostática, comorbilidades que excluían un tratamiento más agresivo o que presentaban ya una diseminación neoplásica a distancia al momento del diagnóstico inicial, como también los pacientes que habían sido previamente sometidos a prostatectomía radical o radioterapia con intención curativa y quienes habían tenido una recidiva bioquímica del cáncer por lo que se les había dejado con tratamiento hormonal complementario. El promedio de Edad de los pacientes es de 69,4 años. Rango 57-80 años. En todos los pacientes se tuvo la confirmación del diagnóstico histopatológico del cáncer prostático, a todos se les efectuó anamnesis, detallando el tipo de tratamiento previo al que fueron sometidos y especialmente la forma de manejo hormonal realizado y la duración de éste, examen físico, exámenes de bioquímica sanguínea y determinación de Antígeno prostático específico APE.

Consideramos como existencia de refractariedad al tratamiento con análogos LH-RH la determinación de dos alzas consecutivas del APE, en un plazo de 21 días entre el primer y segundo exámen, desde el nadir de éste alcanzado previamente.

A todos los paciente se les indicó como tratamiento, la administración de Dietilestilbestrol oral (DES) en dosis de 1 mg. al día y se decidió registrar la eficacia del medicamento con determinaciones de APE al mes de iniciado el tratamiento y luego cada 30 días. En éstos controles mensuales además se tabularía también la aparición de efectos colaterales atribuibles al fármaco.

■ RESULTADOS

Las características de los 15 pacientes con refractariedad a la castración hormonal con análogos LH-RH ingresados en

Paciente	Edad	Tratamiento previo	Tiempo de uso de Análogos LH-RH
1	63	Radioterapia	27 meses
2	75	Hormonoterapia	45 meses
3	71	Hormonoterapia	39 meses
4	63	Prostatectomía Radical	25 meses
5	71	Radioterapia	36 meses
6	77	Hormonoterapia	67 meses
7	79	Hormonoterapia	58 meses
8	61	Prostatectomía Radical	47 meses
9	72	Hormonoterapia	51 meses
10	65	Radioterapia	38 meses
11	76	Hormonoterapia	55 meses
12	80	Hormonoterapia	69 meses
13	57	Prostatectomía Radical	41 meses
14	56	Radioterapia	41 meses
15	76	Hormonoterapia	53 meses

Tabla Nº 1: Características de los pacientes refractarios a castración farmacológica por análogos lh-rh

el estudio se presentan en la Tabla Nº 1.

De los 15 pacientes tratados con 1 mg. de DES al día, 8 pacientes (53,3%) presentaron una disminución del APE desde su valor inicial; 6 pacientes (40%) disminuyeron su APE en más de un 50%; 2 pacientes (13,3%) disminuyeron su APE en menos de un 50% y 7 pacientes (46,6%) no lo hicieron, sino que presentaron un incremento del APE. A los pacientes que presentaron dos alzas consecutivas del APE les suspendimos la administración del DES y los consideramos como fracasos. El detalle lo vemos en la Tabla Nº 2.

En cuanto a la existencia de efectos colaterales derivados de la ingesta del DES. De los 15 enfermos estudiados, 13 pacientes (86,6%) relataron hipersensibilidad de los pezones, pero solo 2 de ellos requirieron tratamiento sintomático, 4 pacientes (26,6%) desarrollaron ginecomastia leve a moderada y ninguno presentó alguna complicación cardiovascular clínicamente detectable. Ver Gráfico Nº 1

■ DISCUSIÓN:

La aparición de resistencia al tratamiento con análogos LH-RH en los pacientes con cáncer de próstata avanzado,

COMPLICACIONES EN 15 PACIENTES TRATADOS CON 1 MG DE DIETILESTILBESTROL

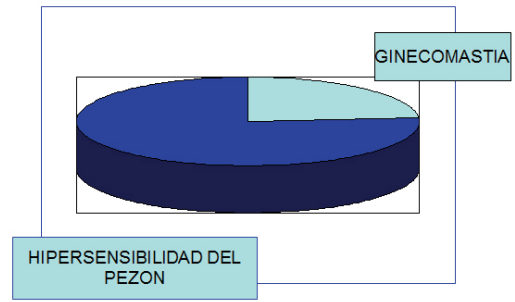


Gráfico Nº 1

como decíamos en la introducción de nuestro estudio clínico, constituye un dilema para el urólogo, ya que las alternativas de tratamiento son escasas y las terapias más recientes, que han demostrado alguna efectividad, como el quimioterápico Docetaxel, tienen un alto costo financiero, fuera del alcance de la mayoría de nuestros pacientes y que además produce un modesto aumento de la sobrevida de éstos enfermos, de

Pac.	Ttto. Hor. previo	APE Inicial	APE 1 mes	APE 2 mes	APE 3 mes	APE 6 mes	APE 9 mes	APE 12 mes	APE 15 mes
1	Análogo	125	27	18 85,6%	18	18			
2	Análogo	36	15	6 83,4%	6	6	8	8	10
3	Análogo	29	7	7 79,4%	7	7	8		
4	Análogo	45	10	10 77,8%	12	12			
5	Análogo	21	9	5 66,7%	5	6	7	12	
6	Análogo	7	3	3 57,2%	3	3			
7	Análogo	14	10	8 42,9%	9	8			
8	Bloqueo combinado	13	12	10 23,1%	10	10			
9	Análogo	37	50	63					
10	Bloqueo combinado	23	31	44					
11	Bloqueo combinado	52	66	79					
12	Bloqueo combinado	123	156	189					
13	Análogo	17	26	28					
14	Bloqueo combinado	51	67	89					
15	Bloqueo combinado	29	37	55					

Tabla nº 2: Determinación del antígeno prostático específico (APE) post- administración de 1 mg. de dietilestilbestrol (DES) en pacientes refractarios a castración por análogos LH-RH.

alrededor de 2 meses⁵, pero con efectos colaterales severos, especialmente graves y difíciles de tolerar por éstos, dado que en su mayoría son pacientes mayores, con su metabolismo y capacidad de recuperación de la agresión de una quimioterapia disminuido y muchas veces con comorbilidades asociadas que limitan y hacen más riesgosa aún la administración de éstas drogas, afectando gravemente su calidad de vida. Por parte del paciente y sus familiares, existe la comprensible angustia y preocupación de ver como su APE, que representa la medida de control de su cáncer va continuamente en aumento y presionan él o muchas veces su familia al médico por una nueva forma de tratamiento para su enfermedad, que controle este aumento del APE. A todo esto debemos sumar que la refractariedad al tratamiento con estos fármacos se produce en pacientes que en su mayoría son asintomáticos y por lo mismo más reticentes a aceptar lo avanzado e irreversible de su enfermedad.

Al realizar una revisión de la literatura sobre el manejo de éstos enfermos, nos motivamos por las nuevas investigaciones tanto básicas^{1, 2, 6} como clínicas^{3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12}, sobre los mecanismos de acción del DES, diferentes a nuestro conocimiento general sobre su clásico mecanismo de acción de feedback negativo en el eje Hipotálamo- Hipófisis- Gonadal, que produce finalmente una castración farmacológica en el enfermo, equivalente a una castración quirúrgica, logrando con ello una detención de la progresión e incluso en algunos casos una involución parcial del cáncer, tal como lo demostraron Hodges y Higgins en 1940, distinguidos con el premio Nobel por estas investigaciones y cuyo descubrimiento ha sido el pilar fundamental en que se ha basado el tratamiento del cáncer de próstata avanzado desde esa fecha hasta nuestros días.

Desde entonces y por décadas la castración quirúrgica y mayoritariamente la castración hormonal por administración de estrógenos, y de ellos, el de uso más difundido fue el DES pero en dosis de 5 mg. al día, con la cual se conseguía una disminución de la testosterona a niveles de castración quirúrgica, constituyeron el tratamiento único y prácticamente exclusivo del cáncer avanzado de próstata. Hasta que en la segunda mitad de la década de los 60, un trabajo cooperativo que reunió la información de 14 hospitales en los Estados Unidos de Norteamérica U.S.A. de la Administración de Veteranos, mostró entre sus conclusiones que el DES era muy efectivo en el control del cáncer de próstata pero que en dosis de 5 mg. al día producía un aumento significativo de las complicaciones cardiovasculares de carácter grave en estos enfermos, motivo por el cual se restringió drásticamente su uso, regresándose a la castración quirúrgica, con un generalizado rechazo de ella de parte de muchos pacientes, especialmente en nuestros países latinos por su carácter mutilante y una clara afrenta a su virilidad. En la segunda mitad de la década de los 80, se descubre el primer análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante, Análogo LH-RH, el Leuprolide, el que demostró tener una capacidad de privación androgénica, a niveles de castración comparables a la orquiectomía total y a 3mg. de DES, pero sin los riesgos

de accidentes cardiovasculares producidos por el DES. Los médicos oncólogos y los urólogos en particular habían quedado muy impactados y preocupados por el primer estudio cooperativo de la Administración de Veteranos de USA que mostró las complicaciones cardiovasculares producidas por el uso de 5 mg. de DES y por ello acogieron y difundieron ampliamente el empleo de este nuevo fármaco y desde ese momento los análogos LH-RH se han constituido en el tratamiento Standard y habitual de los pacientes con cáncer avanzado de la próstata y el DES prácticamente desapareció del mercado farmacéutico norteamericano, ya que en 1995 dejó de ser producido y distribuido por el laboratorio Elly en ese país.

El amplio uso de los análogos LH-RH en los últimos años en Chile para el tratamiento de los pacientes con cáncer avanzado de próstata, por estar éstos incluidos en el sistema AUGEM ministerial de atención de estos pacientes, y el más difundido aún APE como medida de control del tratamiento de éste cáncer, ha hecho que estemos viendo con más frecuencia la consulta de enfermos que aunque encontrándose en su mayoría asintomáticos, presentan una elevación en aumento de su APE y solicitan alguna forma de tratamiento para ello. Al analizar nuestros resultados, vemos que el DES fue efectivo en disminuir el APE en más de la mitad de los pacientes (53,3%) que se habían hecho refractarios al tratamiento con análogos LH-RH, incluso un 40% de ellos lo disminuyó en más de un 50% de su valor inicial, lo que consideramos como una buena respuesta y probablemente una meta a cumplir a futuro como patrón de efectividad del medicamento en nuevas investigaciones, además apreciamos que en la mayoría de los pacientes que disminuyeron en forma importante su APE, esta respuesta se ha mantenido en el tiempo, demostrando así que el DES tiene varios mecanismos de acción distintos al estrictamente hormonal, que es la acción exclusiva que tienen los análogos LH-RH y éstos diferentes mecanismos de acción del DES serían de acuerdo a diferentes estudios publicados en la literatura, una acción estimuladora de la apoptosis de las células cancerosas, otra acción antiangiogénica en la extensión del cáncer prostático, como también se ha descrito una acción directa del DES en la célula cancerosa prostática y habrían otras formas y vías de acción de este fármaco aún no dilucidadas en estudios de investigación realizados a la fecha.

Nuestro segundo objetivo del estudio, era evaluar la toxicidad del DES en dosis de 1 mg. al día. Respecto a ello comprobamos una mínima presencia de efectos colaterales, tales como solo 4 casos de ginecomastia (26,6%) la cual fue de carácter leve a moderado y que no incomodó mayormente a los enfermos, la sensibilidad de los pezones fue la complicación más frecuente y la presentaron 13 pacientes (86,6%) pero solo 2 de ellos, solicitaron tratamiento para este síntoma.

Otro aspecto que podemos destacar del análisis de nuestros resultados es el fracaso del DES en la mayoría de los pacientes que habían recibido previamente un tratamiento hormonal combinado de análogos LH-RH asociado con antiandrógenos o que habían tenido más de un tratamiento hormonal previo,

ya que solo 1 de 6 pacientes (16,6%) con tratamiento hormonal combinado, disminuyeron su APE con la administración de DES. Esto nos hace postular que los pacientes que se han hecho refractarios a su tratamiento hormonal combinado, no son candidatos a ser tratados con DES como tratamiento hormonal de segunda línea.

Por último, fue muy satisfactorio comprobar en nuestra investigación, la excelente tolerancia y recepción de los pacientes al fármaco, por su mínima morbilidad, fácil administración y con un mínimo gasto mensual en la adquisición del DES en nuestro país.

■ CONCLUSIÓN:

El tratamiento con 1 mg diario de DES, es efectivo como alternativa de terapia hormonal de segunda línea en pacientes con cáncer prostático avanzado refractarios a la deprivación androgénica con análogos LH-RH, con una baja morbilidad, buena tolerancia, sin complicaciones cardiovasculares de gravedad y a muy bajo costo.

■ BIBLIOGRAFIA;

1. - Robertson, C.N., Roberson, K.M., Padilla, G.M., O'Brien, E.T., Cook, J.M., Kim, C.S. et al: Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst*, 1996; 88:908.
2. - Shultz, P., Link, T.A., Chaudhuri, L. and Fittler, F.: Role of the mitochondrial bc1-complex in the cytotoxic action of diethylstilbestrol-diphosphate toward prostatic carcinoma cells. *Cancer Res*, 1990;50:5008.
3. - Malkowitz, S: B: The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology*, suppl, 2001;58:108
- 4.- Smith, D.C., Redman, B.G., Flaherty, L.E., Li, L., Strawderman, M. and Pienta, K.J.: A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52:2575.
5. - Eisenberger, M.A., Caducci, M.: Experience with cytotoxic chemotherapy in Campbell-Walsh *Urology* 2007: 9th ed.
6. - Loose-Mitchell, D.S. and Stancel, G.M.: Estrogens and progestins. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. Edited by J: G. Hardman and L.E. Limbird. New York: McGraw-Hill, 2001; chapt 58, pp.1597-1634
7. - Burns-Cox, N., Basketter, V., Higgins, B and Holmes's.: Prospective randomized trial comparing diethylstilbestrol and flutamide in the treatment of hormone relapsed prostate cancer. *Int J Urol*, 2002:431.
8. Chang, A., Yeap, B., Davis, T., Blum, R., Hahn, R., Khanna, O. et al: Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *J Clin Oncol*, 1996;14:2250.
9. - Rosenbaum, E., Wygoda, M. and Gips, M.: Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *J Clin Oncol*, suppl 2000; 1372,349a.
- 10.- Farrugia, D., Ansell, W., Singh, M., Philp, T., Chingwundoh, F. and Oliver, R.T.: Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing

hormone-releasing hormones analogues and orchidectomy. *BJU Int*, 2000;85:1069.

11. - Klotz, L., McNeill, J. and Fleshner, N.: A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol*, 1999, 161:169.

12. - Whitesel, J.A.: The case for diethylstilbestrol. *J Urol*, 2003;169:290.