

## SUPRESIÓN ANDRÓGENA EN CÁNCER DE PRÓSTATA ¿TRATAMIENTO PALIATIVO?

**M<sup>a</sup>.J. Gil Sanz**

Servicio de Urología.  
Hospital Univ. Miguel Servet.  
(Prof. L.A. Rioja Sanz)  
Zaragoza.

**D**écada tras década hemos etiquetado a la supresión androgénica como una terapia paliativa del cáncer de próstata. ¿Es este calificativo correcto?

Si nos atenemos estrictamente a las definiciones lingüísticas<sup>1</sup>, *CURAR* es sanar, hacer desaparecer una enfermedad y *PALIAR* es aliviar el padecimiento, los síntomas causados por una enfermedad o cualquier efecto de ella.

Quizá el bloqueo androgénico no pueda considerarse curativo, pero tal vez sea menospreciarlo el considerarlo sólo un tratamiento paliativo. Este calificativo, sin duda, puede aplicarse a un analgésico que mitigue el dolor lumbar producido por una metástasis ósea, pero parece inadecuado para un tratamiento que no actúa sobre el síntoma sino sobre un mecanismo que controla el crecimiento celular tumoral, es decir sobre los andrógenos, bien disminuyendo su secreción por castración quirúrgica o por el bloqueo del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal como lo hacen los análogos de la LHRH o los estrógenos o bien por el bloqueo del receptor androgénico en la célula tumoral como lo hacen los antiandrógenos.

Claro está que el bloqueo androgénico va a aliviar los síntomas causados por el cáncer de próstata, y así puede conseguir, y todos lo hemos comprobado en ocasiones, eliminar el dolor óseo secundario a una metástasis vertebral, el edema de una extremidad inferior producido por la compresión de una metástasis ganglionar y también permitir al paciente recuperar la micción espontánea que había perdido por la extensión local del tumor o recuperar la permeabilidad de un uréter atrapado, y todo esto lo consigue no porque trate el síntoma como lo puede hacer un analgésico o cualquier tratamiento paliativo, sino porque el bloqueo androgénico es capaz de disminuir el volumen tumoral. Histológicamente se produce una regresión tumoral que incluye una reducción del tamaño celular, pérdida de la prominencia nucleolar y de la arquitectura glandular, vacuolización citoplasmática y apoptosis<sup>2</sup>. Se ha podido comprobar una reducción del tamaño tumoral mediante valoración por ultrasonidos, reducción que es más llamativa cuanto más se alarga el tratamiento hormonal<sup>3,4</sup>. Algunos autores han observado una disminución del volumen tumoral de aproximadamente un 40-50% durante los primeros tres meses de tratamiento<sup>5</sup>. Por tanto hay una reducción objetiva del volumen tumoral, no es sólo una respuesta subjetiva.

El problema de la oncología es que nos limitamos a definir a los tratamientos como curativos o como paliativos, y de esta forma al que no le podemos poner la etiqueta del primero le ponemos la del segundo. En otras especialidades no ocurre así y por poner un ejemplo, probablemente a ningún endocrinólogo especializado en diabetes se le ocurriría etiquetar a la insulina como un simple tratamiento paliativo y desde luego, no es curativo.

*Un problema fundamental que nos encontramos en las enfermedades oncológicas es lo que a su tratamiento se refiere es el desconocimiento de su etiología, que nos priva del principal tratamiento curativo de cualquier otra enfermedad, el etiológico. En la enfermedad oncológica y aún utilizando el tratamiento que consideremos más curativo para ella hacemos desaparecer el tumor que vemos, pero no estamos corrigiendo el problema intrínseco que ha hecho que el DNA de una célula en un determinado momento se haya alterado y escapándose a los mecanismos de defensa del organismo permita que esta célula se reproduzca desarrollando finalmente el tumor. Esto puede volver a ocurrir, por qué no, incluso después de que hayamos aplicado el tratamiento que pensábamos curativo.*

*Otro problema son las dificultades que tenemos en muchas ocasiones en medir la respuesta al tratamiento sobre todo en la enfermedad diseminada, que requiere repetir periódicamente pruebas de imagen de todas las lesiones mensurables, existiendo zonas de afectación como el hueso o patrones de afectación como la linfangitis en el pulmón, que se consideran no mensurables y que además dicha respuesta debería documentarse con criterios anatomopatológicos.*

*En el carcinoma de próstata nos encontramos con los dos problemas. El primero podría explicar en parte por qué pacientes con un tumor localizado sometidos a una prostatectomía radical sufren progresión y el segundo las dificultades de medir la respuesta del bloqueo androgénico dado que las metástasis óseas, difíciles de mensurar, son las más frecuentes en la enfermedad diseminada y aunque disponemos del privilegio de disponer de un marcador tumoral como es el PSA, la respuesta al tratamiento puede resultar difícil de medir con certeza.*

*Pero no deja de haber casos en los que sí hemos podido medir esa respuesta, tales como aquellos pacientes que con una cáncer de próstata se han sometido a una prostatectomía radical tras recibir terapia endocrina neoadyuvante y no ha aparecido tumor en la pieza. Esto ha sido observado por algunos autores hasta en el 5.6% de los casos<sup>4</sup>. Las interpretaciones más aceptadas de este hecho son que o bien el tumor inicial era mínimo o que los cambios celulares producidos por el bloqueo hormonal pueden enmascarar y así dificultar la precisión del patólogo. No se nos ha ocurrido concluir diciendo que se trata de un tumor en remisión completa gracias al tratamiento endocrino, como diríamos de la resección transuretral cuando encontramos pT0 en una pieza de cistectomía por tumor vesical infiltrante o de la quimioterapia cuando no encontramos tumor tras una linfadenectomía de masa residual en un tumor de testículo. Algunos autores concluyen que la desaparición del tumor con la terapia hormonal no necesariamente implica una buena evolución clínica, porque algunos de los pacientes pT0 en la pieza de prostatectomía sufren progresión bioquímica<sup>4</sup>. Pero tenemos que aceptar que este hecho no diferencia en nada al tumor prostático de los otros tumores ¿no progresan también tumores testiculares después de una linfadenectomía pT0 o tumores vesicales después de una cistectomía pT0?.*

También se ha podido medir la respuesta mediante TAC en pacientes con afectación ganglionar, observando en algunos casos una desaparición completa de las mismas. Dentro de los tumores urológicos, a excepción del de testículo con la quimioterapia, es en el de próstata en el que se han observado las respuestas más espectaculares en enfermedad ganglionar con la hormonoterapia. El problema es que muchas veces a los pacientes diseminados al sistema linfático o a distancia se les sigue sólo con el PSA y no con pruebas repetidas de imagen (TAC, gammagrafía) que nos darían una idea más fiel de la respuesta objetiva obtenida y de la duración de la misma.

Por otra parte, ¿podríamos calificar un tratamiento que es capaz de alargar la supervivencia<sup>6</sup> de forma significativa como un tratamiento paliativo?.

Está demostrado que el paciente metastatizado, aunque no lo curemos, vive más si le aplicamos el bloqueo androgénico (VACURG II<sup>7</sup>). Un tratamiento paliativo, es decir el que alivia el síntoma, no es capaz de alargar la supervivencia de forma significativa. En enfermedad con afectación linfática, Messing y cols.<sup>8</sup> reportan una serie de 98 pacientes sometidos de forma randomizada a terapia hormonal adyuvante o no a la prostatectomía, encontrando una diferencia significativa en la supervivencia global a favor de los que recibieron la hormonoterapia.

No hablemos ya del paciente que no está diseminado, que es capaz de vivir con su enfermedad y su terapia hormonal durante muchos años. Algunos lo achacarán, sin duda, a que es un tumor de crecimiento lento o quizás a que son casos seleccionados. En enfermedad localmente avanzada, Bolla y cols.<sup>9</sup> demuestran una mejoría en la supervivencia en pacientes que son tratados con terapia hormonal adyuvante a la radioterapia frente a los tratados con radioterapia sola. Incluso se está cuestionando en estos momentos si la terapia hormonal sola sería igual de eficaz en estos pacientes que la radioterapia más hormonoterapia. En este sentido, Fowler<sup>10</sup> reporta recientemente una supervivencia cáncer específica a 5 y 8 años del 92% y del 80% en 208 pacientes con tumor de próstata localmente avanzado (T3-T4) tratados con supresión androgénica, superponible a la reportada por otros autores con radioterapia y hormonoterapia combinadas<sup>11</sup>. En cuanto a los tumores localizados (T2) hay experiencias<sup>12</sup> que sugieren que un tratamiento largo y continuado de más de 6 años es muy eficaz en su control, apuntando la posibilidad de que en algunos casos sea incluso curativo, al no observar elevación del PSA 5 años después de haber suspendido el mismo.

Otra idea que nos hace pensar en que es sólo paliativo es el dogma que también vamos arrastrando década tras década de que "irremediablemente todos los cánceres de próstata se hacen a la larga hormonorresistentes con una media de 18 meses aproximadamente". Quizás esto sea más o menos cierto en el paciente ya diseminado, pero hay muchos otros pacientes que están siendo tratados en estadios más precoces: tumores localmente avanzados, progresión bioquímica post-tratamiento curativo o

tumores localizados en pacientes mayores que llevan años y años controlados y sin sufrir ningún tipo de hormonorresistencia. En nuestra serie de pacientes tratados con terapia hormonal presentada con motivo del Tema Monográfico del Congreso Nacional de Urología del 2001<sup>13</sup>, de 377 pacientes tratados entre 1986 y 2000, con una mediana de seguimiento de 38 meses (9-177), se habían hecho hormonorresistentes 149. De los 228 pacientes restantes, 127 (84 T1-2, 27 T3-4, 16 N+ o M+) llevaban más de 2 años de tratamiento y 40 (25 T1-2, 11 T3-4, 4 N+ o M+) llevaban más de 5 años, todos seguían respondiendo.

Y en el peor de los casos, que esto fuera cierto y la mayoría se hicieran hormonorresistentes, por qué en lugar de decir que el bloqueo androgénico es sólo paliativo, no decimos que el bloqueo androgénico no puede curar este tumor porque parte de su población celular no es andrógeno dependiente y evidentemente nunca va a poder eliminarla. Pero no por esto este tratamiento es ineficaz, es eficaz para un subgrupo de células del tumor; pero el problema es el propio tumor, su heterogeneidad, no el tratamiento que estamos aplicando. Será necesario aplicar otro tratamiento adyuvante al hormonal, para que desaparezca la otra población celular.

Esto también ocurre en otros tumores, por ejemplo el testicular. Si un tumor no seminomatoso con varios componentes (carcinoma embrionario, teratoma, tumor del saco vitelino) con afectación retroperitoneal es sometido a quimioterapia y posterior cirugía de masa residual y el anatomopatólogo nos informa que en la masa residual hay teratoma, no concluimos diciendo que la quimioterapia es sólo paliativa, sino que interpretamos que ha quedado teratoma porque no es sensible a la quimioterapia, que incluso podría haber podido crecer con la misma (Growing síndrome). Lo que es preciso en este paciente es asociar dos tratamientos coadyuvantes, la quimioterapia que va a curar unas poblaciones celulares (carcinoma embrionario, saco vitelino) y la cirugía que va a curar la población teratomatosa quimiorresistente (léase hormonorresistente en cáncer de próstata).

Tras lo expuesto, invitamos a todos los urólogos a hacerse de nuevo la pregunta que encabezaba nuestro relato ¿Es correcto llamar paliativo a un tratamiento que actúa sobre el crecimiento tumoral, disminuye objetivamente el volumen tumoral y permite alargar la supervivencia del paciente?

¿Cómo definiría la comunidad científica oncológica el descubrimiento en el año 2003 de lo que Charles Huggins genialmente nos aportó en 1941?

La eficacia de la manipulación hormonal y la constatación de sus efectos ¿no sería calificada como uno de los descubrimientos del siglo?

¿Qué valoración haría la Urología de un agente que lograra en el cáncer vesical o en el cáncer renal diseminados la mitad de los efectos que hoy podemos ofrecer a nuestros pacientes con cáncer prostático avanzado?

Quizá el sentido peyorativo que hoy se identifica con paliativo como algo parcial y temporal, merecería otra denominación más contundente. Reflexionemos sobre ello.

## REFERENCIAS

1. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la Lengua Española, XXII edición, Ed. Espasa, Madrid 2001.
2. GOLDSTEIN NS, BEGIN LR, GRODY WW et al.: Minimal or no cancer in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1995; **19** (9): 1.002-1.009.
3. VAN DER KWAST TH, TETU B, CANDAS B et al.: Prolonged neo-adjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumour volume: three versus six months of endocrine therapy. *Urology* 1999; **53**: 523-529.
4. LORENTE JA, ARANGO O, BIELSA O et al.: A longer duration of neo-adjuvant combined androgen blockade prior to radical prostatectomy may lead to lower tumour volume of localised prostate cancer. *Eur Urol* 2003; **43**: 119-123.
5. LABRIE F, CUSAN L, GÓMEZ JL et al.: Downstaging by combination therapy with flutamide and an LHRH agonist before radical prostatectomy. *Cancer Survey* 1995; **23**: 149-156.
6. DEMERS RY, TIWARI A, WEI J et al.: Trends in the utilization of androgen-deprivation therapy for patients with prostate carcinoma suggest an effect on mortality. *Cancer* 2001; **92** (9): 2.309-2.317.
7. BYAR DP AND CORLE DK.: Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988; **7**: 165.
8. MESSING EM, MANOLA J, SAROSDY M et al.: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; **34**: 1.781-1.788.
9. BOLLA M, GONZÁLEZ D, WARDE P et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; **337** (5): 295-300.
10. FOWLER JE, BIGLER SA, WHITE PC, DUNCAN WL.: Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002; **168**: 546-549.
11. SHIPLEY W, LU JD, PILEPICH MV et al.: Does neoadjuvant hormone treatment compromise subsequent androgen suppression in prostate cancer patients who fail initial radiation therapy: a secondary analysis of RTOG 86-10. *Intl J Rad Oncol Biol Phys* 2000; **48**: 169.
12. LABRIE F, CANDAS B, GÓMEZ JL, CUSAN L.: Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology* 2002; **60**: 115-119.
13. GIL P, GIL MJ, ALLEPUZ C et al.: Tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente. Experiencia del Hospital Universitario Miguel Servet. A. Resultados. En: Allepuz C, Gil MJ y Gil P. Tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente. Tema Monográfico LXVI Congreso Nacional de Urología. Ene Ediciones, Madrid 2001; 105-112.