

## CASUÍSTICA Y TRATAMIENTOS DE LOS TUMORES DEL RIÑÓN

Dr. Rebaudi, A. S. - Dr. Alvarinhas, F. - Dr. Rebaudi, D.

Tomamos para la presente comunicación el período comprendido entre 1978 y 1984. La casuística que presentamos consta de 31 pacientes estudiados en el Servicio; 29 de los cuales fueron operados.

Sólo tomaremos 24 casos pasibles de ser clasificados.

El tumor de riñón es infrecuente, aproximadamente 2,5 % a 3 % de todos los tumores malignos.

Ataca preferentemente al hombre, pudimos confirmarlo con nuestra estadística: hombres, 20; mujeres, 4.

Es común entre los 40 y 60 años. En nuestra casuística la edad promedio fue de 54 años. En cuanto al lado no hemos encontrado diferencias significativas entre el derecho e izquierdo.

### Síntomas y signos

En las historias clínicas se remarcaron, como datos computables, los síntomas o signos semiológicos predominantes de la impronta tumoral, la tríada compuesta por hematuria, dolor y tumor que clásicamente se describe es evidentemente tardía, y cuando se ha presentado en nuestros pacientes todos ellos tenían metástasis. Por consiguiente, deben tenerse en cuenta los síntomas por separado y valorar más los extraurinarios.

Todos los enfermos tratados por nosotros tenían síntomas urológicos, excepto un caso de hipertermia.

En cuanto a la sintomatología por separado con que concurren a nuestra consulta los pacientes, es la siguiente:

A. Hematuria de gran importancia .....	1
B. Hematuria moderada .....	10
C. Hematuria escasa .....	2
D. Dolor .....	8
E. Tumor .....	4
F. Hipertermia .....	1

Como el diagnóstico de tumor por los signos y síntomas y estudios realizados era evidente, en nuestra casuística no nos vimos en la necesidad de buscar síndromes paraneoplásicos.

Como estudios sistemáticos en estos pacientes, hemos realizado el urograma excretor, con nefrotomografía; en 95 % de los casos fueron positivas como orientación diagnóstica, por presentar: 1) aumento de tamaño renal; 2) cambios en los ejes renales; 3) modificación del contorno renal; 4) disminución de la función; 5) modificaciones en la estructura pielocalicial, parcial o total; a) desplazamiento por invasión, y c) amputación.

Hemos completado el estudio con ecografía, tomografía axial computada, arteriografía y, cuando se sospecha por el cuadro clínico la invasión venosa, la cavografía; comenzando la inyección de sustancia de contraste a nivel de la íliaca externa para luego introducir el catéter en la cava con todos los cuidados necesarios para evitar la movilización de coágulos o émbolos neoplásicos.

En varios casos, por problemas de infraestructura hospitalaria, debimos modificar nuestra metodología de estudios y después del urograma realizar la aortografía antes de la ecografía y la T.C.

La uretróscopia se realizó en algunos de nuestros pacientes, y como paso previo en el momento de la hematuria, para descartar patología baja y para determinar el lado de la hematuria.

No hemos tenido necesidad de efectuar pielografía ascendente, retroneumoperitoneo o linfografía para llegar al diagnóstico definitivo y planificar el tratamiento o técnica operatoria.

En resumen, nuestra sistemática de estudio ante la sospecha de tumor de riñón, ha sido la siguiente:

Urograma y nefrotomografía: comprobada la existencia de masa ocupante, solicitamos ecografía y tomografía axial computada; completamos el estudio en caso de necesidad, con arteriografía panorámica y selectiva renal y cavografía. No efectuamos Papanicolaou, linfografía, pielografía ascendente, retroneumoperitoneo y linfografía.

Para tratar de clasificar el estadio de los tumores renales, la clasificación T.N.M. propuesta por la U.I.C.C. no nos pareció práctica y nos resultó más fácil utilizar la que se emplea en el Roswell Park Memorial Institute.

#### Estadio I:

Tumor que no modifica el tamaño ni forma del órgano.

- Rodeado de parénquima renal.
- Contactando con la cápsula renal.

#### Estadio II:

Tumor que deforma el riñón.

- Sin invasión de la grasa perirrenal.
- Con invasión de la grasa perirrenal.

#### Estadio III:

Con invasión hilar.

- Invasión de la vena renal.
- Invasión linfática regional.

#### Estadio IV:

Extensión a otros órganos.

- Invasión de órganos vecinos.
- Metástasis a distancia.

Por los estudios previos y luego con la operación macroscopia y microscopia de la pieza, clasificamos a nuestros pacientes en:

<b>Estadio I:</b>		<b>Estadio III:</b>	
a) .....	1	a) .....	3
b) .....	5	b) .....	1
<b>Estadio II:</b>		<b>Estadio IV:</b>	
a) .....	7	a) .....	1
b) .....	4	b) .....	2
		Total .....	24

Dieciséis tumores superaron los 5 cm de diámetro, el mayor tenía 20 cm. Calculamos la sobrevida en base al gráfico nº 1.

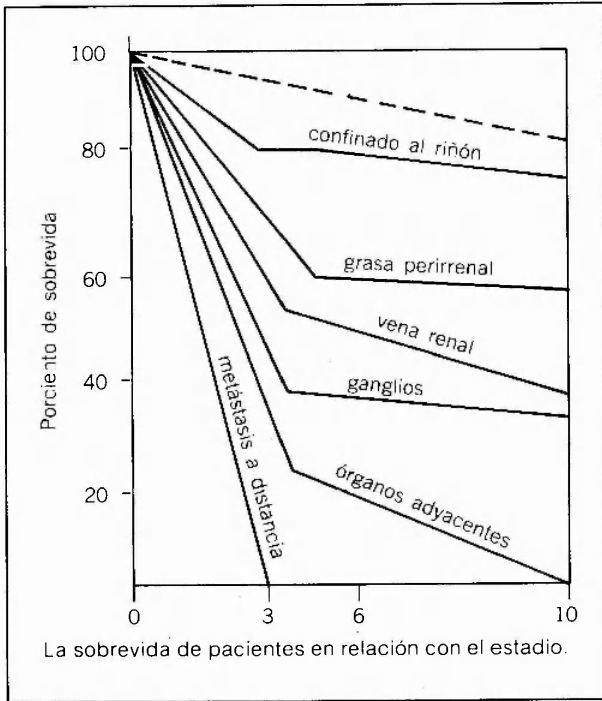
Los 24 casos fueron clasificados como adenocarcinomas a células claras por el Servicio de Anatomía Patológica.

La sobrevida de los pacientes en relación con el estadio la calculamos en base al gráfico nº 2.

## Tratamiento

La cirugía, sobre todo ampliada, es el único tratamiento hasta ahora de relativa eficacia en los tumores renales.

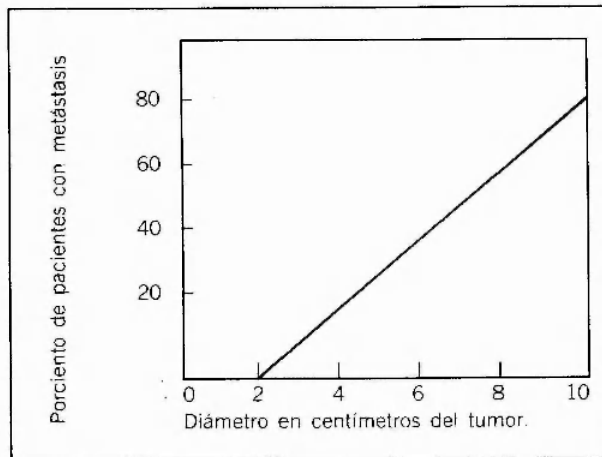
GRAFICO N° 1



Robson Churchill-Anderson.

"Resultados de las nefrectomías radicales por carcinomas renales". J. Urol., vol. 101, 1469, pág. 297.

GRAFICO N° 2



Diámetro del tumor en centímetros. El gráfico muestra la relación entre la frecuencia de la metástasis con el diámetro del tumor. Libro del Dr. Belt: "Enfermedades renales".

Hemos procedido en algunos casos a la embolización preoperatoria de la arteria renal; no encontramos beneficio con esta técnica y sí nos ha dificultado el abordaje del pedículo.

La hemos dejado para aquellos casos no operables, o para tratar de detener la hematuria a fin de mejorar el estado general del paciente en el preoperatorio.

## Vía de abordaje

Nos hemos guiado por el criterio predominante actualmente en la mayoría de las escuelas urológicas: la vía anterior transperitoneal. No obstante un número importante de pacientes fue intervenido por la vía toracoabdominal, además de esta vía de abordaje, fueron realizadas por medio de diversas incisiones hasta que finalmente hemos adoptado para la cirugía ampliada renal la incisión de Czerney-Kocher-Kausch, o también llamada laparotomía anterior en Charnela.

Para nosotros esta incisión cumple con todas las condiciones exigidas:

- 1) proporciona un acceso amplio directo y cómodo a la zona operatoria;
- 2) reúne las máximas condiciones anatómicas y funcionales a los fines propuestos;
- 3) permite cumplir con las expresas especificaciones de la cirugía oncológica programada;
- 4) es de reconstrucción satisfactoria y anatómica, funcional y no eventrógena;
- 5) es adecuada al órgano y su patología;
- 6) es de ejecución sencilla, rápida, limpia y neta;
- 7) es de ampliación posible y lógica, programable o extemporánea;
- 8) no produce trastornos funcionales posoperatorios, y
- 9) se adapta al tipo somático del paciente.

En lo referente a la técnica quirúrgica seguida en estos casos en el Servicio de Urología, el abordaje del pedículo renal se efectúa con criterio eminentemente oncológico.

Variamos los gestos quirúrgicos según se trate de riñón derecho o izquierdo, pero en ambas circunstancias, con pautas oncológicas precisas, no tocar el órgano asiento de la tumoración con ninguna maniobra de movilización hasta no haber procedido a la devascularización del mismo; sección, primero, de la arteria renal, y luego, de la vena renal.

Para ello, cuando se trata de nefrectomía derecha, procedemos a ligar la arteria renal derecha en el espacio intercavo aórtico (ligadura y no sección de la arteria), que se seccionará luego detrás de la vena cava inferior cuando se haya ligado y seccionado la vena renal. Para efectuar estas maniobras llegamos al área intercavo-aórtica, luego de una amplia maniobra de Kocher-Vautren.

Con referencia a las nefrectomías del lado izquierdo, es de elección la ligadura del pedículo renal en el área de Delset (espacio submesocólico izquierdo), lateroduodenal, en el área avascular de Treitz. Luego de seccionado el pedículo en dicho espacio, se procede a decolar el colon izquierdo, y su ángulo esplénico, procediendo a la exéresis del riñón y uréter y toda su atmósfera adiposa en block.

Esta modalidad de tratamiento del pedículo renal, a más de lógica y anatómica, es esencialmente oncológica, dado que permite la disección minuciosa de los troncos vasculares en la vecindad de la aorta y de la cava inferior. Otra de las ventajas de esta modalidad de investigación quirúrgica del pedículo es la posibilidad de investigar la vena renal en búsqueda de "émbolo neoplásico" y el vaciamiento célula-adiposo periaortocava con vaciamiento ganglionar.

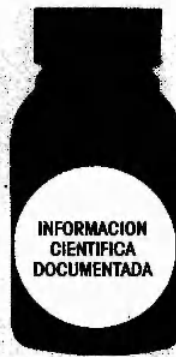
Realizamos otras incisiones como lumbotomía, de Barraya-Turnbull o de Holligwort, en boca de horno, hasta decidirnos por estas tres vías de abordaje, especialmente por la incisión de Czerney-Kocher-Kausch:

Incisiones medianas supra e infraumbilicales	3
Toracofreno laparotomía	7
Laparotomía anterior en Charnela	14
Total	24

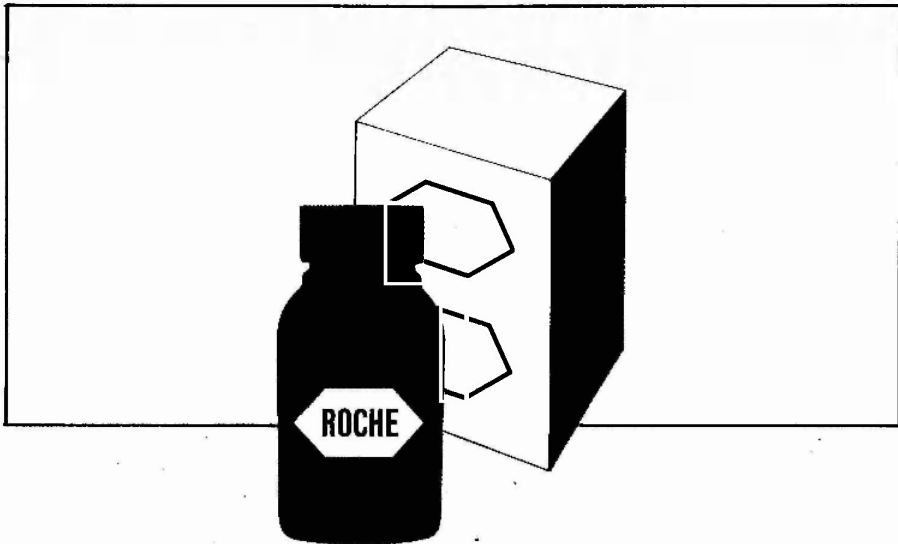
Nuestro concepto de operabilidad en los casos de tumores con metástasis única o múltiple se ha seguido con criterio de reducción de masa, a los efectos de llevar al paciente a mejores condiciones, para iniciar tratamiento oncológico.



# CUANDO UD. PRESCRIBE ROCHE



Está recetando productos con el sólido respaldo científico que caracteriza a una genuina firma de investigación.



CIENCIA Y CONCIENCIA DE INVESTIGACION

# 'Lexotanil' Roche

bromazepam

Optimo equilibrio  
psíquico  
por su notable  
efecto ansiolítico

'LEXOTANIL' 3

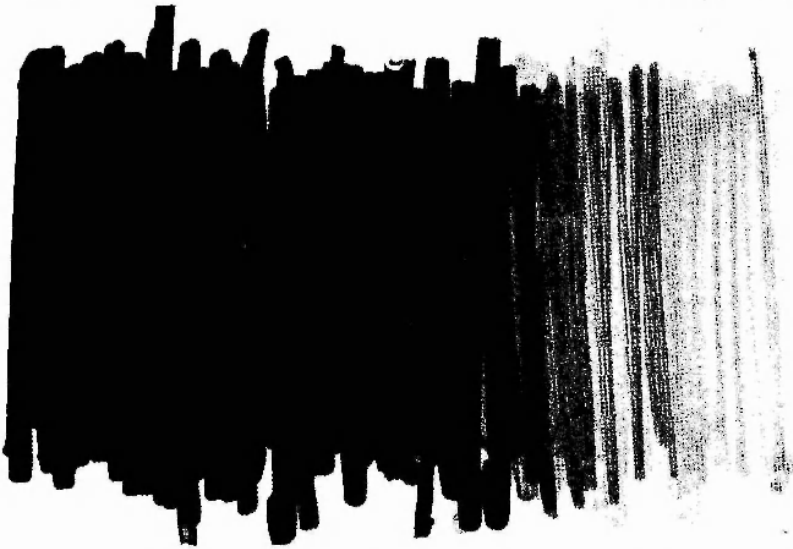
'LEXOTANIL' 6

'LEXOTANIL' 12

'Lexotanil'

El bromazepam original

*"El mejor entre los conocidos"*



## Composición

'LEXOTANIL' Roche contiene como principio activo 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona (bromazepam).

## Presentación

Comprimidos ranurados con 3 mg, 6 mg y 12 mg, envases con 20 y 50.



LEXOTANIL' Roche = marca registrada

Se halla a disposición de los señores profesionales amplia información sobre composición, propiedades, posología, indicaciones, contraindicaciones, efectos colaterales y secundarios, precauciones y advertencias.

¿Hasta dónde es legítimo llevar este criterio de operabilidad? Nosotros hemos efectuado nefrectomía ampliada en casos con metástasis única en cerebro, pulmón y en huesos, siguiendo el mencionado criterio de reducción de masa tumoral.

Tenemos que manifestar que el éxito no ha acompañado a nuestra conducta. La sobrevida de estos pacientes no sobrepasó el año de la intervención y la diseminación de metástasis múltiples, hepáticas y pulmonares fue la regla y causa de muerte.

Dos pacientes ingresados a nuestro Servicio con diagnóstico de tumor renal con metástasis pulmonar uno de ellos, y hepatoperitoneal el otro, fueron excluidos del criterio de operabilidad, antes mencionado, por considerar no poder llegar a condiciones quirúrgicas mínimas de seguridad.

Tal vez el más controvertido de los criterios de operabilidad se puede presentar, criterio o postura quirúrgica de excepción, nos referimos expresamente a la tumorectomía o nefrectomía parcial con conservación del riñón asiento de la tumoración.

En uno de nuestros casos se ha seguido esta conducta, que se podría llamar conservadora de necesidad. Riñón único funcional, con neoplasia del polo superior, circunscrito; se efectuó nefrectomía polar superior. Un año después se le reintervino el mismo riñón por cálculo en pelvis renal. Se efectuó biopsia renal resultando negativa. Lleva tres años de sobrevida de la primera intervención nefrectomía polar por tumor a células claras.

#### *Morbilidad quirúrgica dependiente de la incisión:*

1) Eventración con incisión de Czerney-Kocher-Kausch ...	3
2) Eventración con incisión de toracofrenolaparotomía ...	1
Total .....	4

#### *Morbilidad posoperatoria:*

1) Absceso de pared .....	3
2) Sepsis grave .....	1
3) Ileo grave .....	3
4) Neumopatía grave .....	1
Total .....	8

#### *Morbilidad alejada a distancia:*

1) Metástasis pulmonares .....	2
2) Metástasis óseas .....	2
3) Metástasis hepáticas .....	1
Total .....	5

#### *Mortalidad:*

1) Intraoperatoria .....	0
2) Posoperatoria .....	2
3) Mediata por neoplasia .....	1
4) Alejada por neoplasia .....	2
Total .....	5

#### **Conclusiones y comentarios**

En la inmensa mayoría de los casos, ha sido el urograma excretor el elemento de diagnóstico que nos ha colocado sobre el rótulo de "posible neoplasia de riñón".

La confirmación diagnóstica se ha obtenido acentuando los estudios diagnósticos en el sentido de lo menos invasivo a lo más complejo e invasivo.

Como es de suponer, no en todos los casos se pudo recurrir a la T.C. (por razones varias de medio asistencial), pero en todos ellos nos resultó un muy importante medio diagnóstico (con referencia a la masa ocupante renal), como pronóstico y de estadificación (con referencia a las estructuras vecinas y a distancia).

En nuestro Servicio, la arteriografía selectiva renal ha ocupado siempre un destacado lugar.

En algunos de nuestros pacientes se efectuó embolización arterial preoperatoria.

En nuestra casuística quirúrgica hemos efectuado dos embolectomías de vena cava inferior.

Con referencia a la sintomatología de comienzo de la enfermedad, la hematuria ha sido el síntoma predominante, hemos constatado una demora promedio entre el comienzo de ésta y su tratamiento de cuatro meses.

En la totalidad de las intervenciones quirúrgicas de nuestra casuística, se efectuó nefrectomía ampliada y linfadenectomía regional, con amplitud variable, según las circunstancias particulares, de la magnitud anatomopatológica de cada caso. En líneas generales se puede decir que, en su mayoría, las linfadenectomías regionales practicadas no lo fueron con criterio terapéutico. Es más correcto encuadrarlas con fines pronósticos, o de estadificación del espécimen quirúrgico.

En cuanto al abordaje quirúrgico, hemos preferido la vía transperitoneal por incisiones longitudinales amplias y, sobre todo, en Charnela tipo Czerney-Kocher-Kausch. En 16 casos de los 24 el tumor tenía más de 6 cm de diámetro.

## COMBINACION TERAPEUTICA CON FLUTAMIDA Y CASTRACION (LHRH AGONISTA U ORQUIECTOMIA): LA MINIMA TERAPIA ENDOCRINA EN EL CANCER DE LA PROSTATA\*

Dr. Labrie, F. - Dr. Dupont, A. - Dr. Bélanger, A. - Dr. Giguère, M. - Dr. Borsanyi, J. P. - Dr. Lacourcière, Y.  
Dr. Emond, J. - Dr. Monfette, G. - Dr. Lachance, R.

### Resumen

Mientras la castración médica o quirúrgica ocasiona una disminución de la DHT intraprostática de aproximadamente 3,0 a 1,5 ng/g de tejido, la adición de flutamida produce un efecto mayor en la caída hasta 0,2 mg de DHT por gramo de tejido prostático. La combinación de castración y flutamida a la dosis de 250 ng cada 8 horas, produce un descenso estimado en 95 % de la concentración de DHT intraprostática.

Habría que mencionar que este 95 % de bloqueo androgénico en el cáncer de la próstata, es obtenido fácilmente con mínimo o ningún efecto lateral.

La combinación terapéutica con flutamida y castración (médica o quirúrgica) ha sido aplicada en 136 pacientes con cáncer de próstata en el estadio D<sub>2</sub>, no tratados previamente, así como en 204 pacientes que han recibido previamente la terapia endocrina.

En el primer estudio hemos administrado el antiandrógeno flutamida en asociación con orquiectomía (13 pacientes) o de agonistas de la LHRH (etilamida) (123 pacientes) en hombres en el estadio D<sub>2</sub> del cáncer de la próstata no tratados previamente. El promedio de duración del tratamiento fue de 610 días (88 a 1.367 días). La respuesta fue evaluada siguiendo el criterio de la U. S. National Prostatic Cancer Project.

Una respuesta completa fue observada en 35 pacientes (26 %) mientras que respuestas parcial y estable han sido obtenidas en 52 (38 %) y 43 (32 %) pacientes, respectivamente. Un efecto positivo ha sido observado en 130 sobre 136 pacientes (96 %) restando solamente 4 % de progresión de la enfermedad.

Comparando los recientes estudios, la tasa de respuesta completa con esta combinación terapéutica es 5,6 veces superior, mientras que la proporción de casos progresivos es 4,1 veces inferior. La probabilidad de respuesta positiva dos años después del tratamiento (según Kaplan y Meier) es de 56,2 % mientras que la probabilidad de sobrevida en el mismo periodo es 82,4 %. Esta sobrevida sería semejante a los valores de 40 a 60 % logrados con endocrinoterapia previa, limitada a la secreción de andrógenos testiculares o a su acción.

En el segundo estudio, 204 pacientes portadores de cáncer de próstata en el estadio D<sub>2</sub>, previamente tratados por orquiectomía, estrógenos o agonistas de la LHRH, recibieron en la etapa de su recaída la misma combinación terapéutica. Las respuestas completa, parcial y objetiva estable, también fueron evaluadas siguiendo el mismo criterio, obteniendo 11 (5,4 %), 17 (8,3 %) y 39 (19,1 %) pacientes, respectivamente, para una tasa de respuestas objetivas de 32,8 %. Este porcentaje obtenido en una amplia población de recaídas, demostró que es notable el número de tumores que continuaron su crecimiento bajo la influencia de los andrógenos aun presentes después del tratamiento estándar, limitado al bloqueo de los andrógenos testiculares.

Por el agregado del antiandrógeno puro flutamida, el bloqueo de la acción de los andrógenos adrenales que permanecen activos después de la castración, es observada una respuesta positiva objetiva en un tercio de los casos, brindándole así a aquellos pacientes una marcada mejoría en la calidad de vida, y más probablemente, sobrevida. Fuera de este tratamiento la progresión habría continuado en todos los casos. La referencia presente demuestra que el bloqueo combinado de andrógenos obtenido con flutamida y orquiectomía produce una respuesta objetiva en aproximadamente 95 % de los pacientes y prolonga el periodo de remisión mientras el porcentaje de muertes dentro de los dos primeros años es más bajo que el obtenido con tratamientos previos.

En síntesis la prolongación de la sobrevida es obtenida con una excelente calidad de vida. Aunque más eficiente cuando aplicado como primer tratamiento, la combinación terapéutica con flutamida permanece como lo mejor aun para aquellos quienes recaen después de la castración o estrogenoterapia.

### Introducción

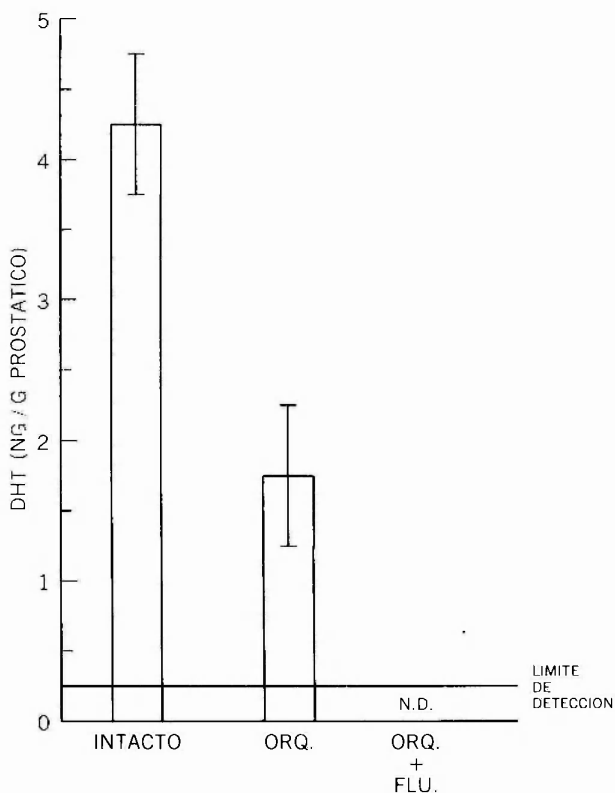
Desde las observaciones de Huggins y sus colaboradores en 1941,<sup>(1)</sup> la orquiectomía y el tratamiento con estrógenos han sido la piedra angular del manejo en el cáncer avanzado de la próstata. Estos dos enfoques causan una mejoría durante un periodo limitado en 60 a 80 % de los casos, dejando así 20 a 40 % excluidos de mejoría de su enfermedad.<sup>(2)</sup> Además la progresión del cáncer ocurre generalmente dentro de 6 a 24 meses en aquellos que inicialmente respondieron al tratamiento<sup>(3)</sup> y 50 % de los pacientes están en expectativa de la muerte dentro de los 6 meses próximos.<sup>(4, 5)</sup> Agregando a esta cuestionable mejoría, la orquiectomía es a menudo inaceptable del punto de vista psicológico, mientras que los estrógenos causan frecuentemente efectos colaterales letales.<sup>(6)</sup>

La castración médica puede lograrse fácilmente ahora con los agonistas de la LHRH, evitando así las limitaciones psicológicas de la orquiectomía, como también los serios efectos colaterales de los estrógenos.<sup>(7, 8)</sup> Sin embargo, a pesar de la excelente tolerancia y eficacia obtenida con los agonistas de la LHRH como inhibidor de los andrógenos testiculares,<sup>(9, 10)</sup> no se puede esperar que este resultado sea mejor que el conseguido con la castración. El hombre es único entre las especies en tener una elevada tasa de secreción de esteroides adrenales, los cuales se convierten en potentes andrógenos en el tejido prostático. Para obtener un

bloqueo más completo de andrógenos nosotros hemos asociado un antiandrógeno con la castración (química con un agonista de la LHRH u orquiectomía) al comenzar el tratamiento de 136 pacientes con cáncer avanzado de la próstata. Nosotros también hemos aplicado la misma combinación terapéutica en 204 pacientes con evidencias de recaída después de la orquiectomía, tratamiento con estrógenos, o agonistas de la LHRH solamente. Sin embargo, antes de describir el efecto de la combinación terapéutica en el cáncer, nosotros resumiremos algunas referencias endocrinas de importancia para contribución y desarrollo de esta nueva terapia.

#### A. Un alto nivel de DHT remanente en el tejido del cáncer de próstata después de la castración: efecto de la flutamida

Como ilustra el gráfico 1, un alto nivel del andrógeno activo dihidrotestosterona (DHT) permanece en el tejido prostático canceroso después de la castración. Aunque la orquiectomía, estrógenos o agonistas de la LHRH causan 90 a 95 % de reducción en el nivel de testosterona sérica,<sup>(11, 12, 13)</sup> un efecto mucho menor es observado en el parámetro de la acción androgénica, es decir en la concentración de DHT en el tejido prostático canceroso.



Efecto de la castración o el tratamiento combinado de flutamida y orquiectomía o agonistas de la LHRH en la concentración del andrógeno DHT remanente en el tejido prostático canceroso.

De mayor importancia es el hallazgo que la adición de flutamida a la castración médica obtenida con el agonista de la LHRH, etilamida, causa una reducción de la concentración de DHT a valores por debajo del límite de detección.

Semejante dato indica la eficacia de la flutamida desplazando la DHT desde su receptor androgénico y transformándola en un metabolito inactivo para ser excretado.

La medida del nivel de T y DHT en el suero, tiene poco o ningún valor, excepto como índice de la actividad testicular. De hecho, la concentración intraprostática de DHT es el único parámetro significativo el cual indica el nivel de actividad androgénica en el sitio de su acción, el tejido prostático canceroso. Inesperadamente, altas concentraciones de DHT y 3-alfa-diol han sido halladas en el carcinoma prostático después de la orquiectomía.<sup>(14-16)</sup> Esto está mejor ilustrado en el gráfico 1 donde se puede observar que aunque la orquiectomía causa un descenso de 90 a 95 % en el nivel de la testosterona sérica, la concentración de la DHT en el tejido prostático es reducida sólo al 50 %.<sup>(14-16)</sup>

Basado en los niveles de DHT intraprostática medida después de la castración, la estrogenoterapia o el tratamiento con agonistas de la LHRH solo, los testículos y suprarrenales tienen aproximadamente igual importancia en la estimulación para el crecimiento del cáncer de la próstata. Tal elevado nivel de DHT restante después de la castración médica o quirúrgica tiene importancia en el efecto estimulante para la evolución del cáncer. Claramente, con el conocimiento de este dato, un tratamiento limitado al bloqueo de los andrógenos de origen testicular, origina sólo un beneficio parcial a los enfermos de cáncer de estimulación

androgénica. Además, la medida de los niveles séricos de T y DHT, aunque siendo excelentes parámetros de la actividad esteroide testicular, es un índice inadecuado de la actividad androgénica prostática.

**B. Elevados niveles séricos de metabolitos de origen suprarrenal permanecen después de la castración**

La tabla 1 muestra los niveles plasmáticos de DHEA no conjugada y conjugada con el ácido glucurónico, delta 5-diol; T; DHT, 3 alfa-diol y androsterona (ADT) en hombres con cáncer de próstata, castrados y no castrados. De acuerdo con nuestros resultados la concentración media de DHEA, principal esteroide suprarrenal, fue similar en los dos grupos.

TABLA 1  
Concentración plasmática de esteroides conjugados y no conjugados en no operados (20 pacientes) y castrados (18 pacientes) con cáncer de próstata

Esteroides	No operados		Pacientes castrados	
	No conjugados	Glucurónico	No conjugados	Glucurónico
DHEA	2,40 ± 0,34	4,25 ± 0,68	1,91 ± 0,24	4,45 ± 0,69
Δ <sup>5</sup> -diol	0,50 ± 0,10	0,98 ± 0,14	0,25 ± 0,10*	0,40 ± 0,06**
T	4,34 ± 0,24	2,54 ± 0,31	0,38 ± 0,04**	0,72 ± 0,23**
DHT	0,63 ± 0,12	ND	0,05 ± 0,01*	ND
3α-diol	0,51 ± 0,05	6,31 ± 0,72	0,38 ± 0,03*	1,79 ± 0,19**
ADT	0,38 ± 0,02	11,84 ± 1,80	0,22 ± 0,04**	4,39 ± 0,69**

■ Media ± SEM  
\* p < 0,05 no operados vs. castrados  
\*\* p < 0,01 no operados vs. castrados  
ND: No detectable

Igual que con los esteroides no conjugados, la concentración de DHEA-G fue similar en ambos grupos, mientras que el nivel de delta 5-diol-G ha disminuido en 50 % en los hombres castrados. La castración causa un descenso mayor de 90 % en los niveles plasmáticos de T y DHT así como una disminución de 3 alfa-diol y ADT.

La tabla 1 también indica que excepto para DHT-G, la cual no fue detectada en ninguno de los grupos, el nivel de T y esteroides conjugados, aunque más bajo en los castrados, permanece relativamente alto después de la castración.

El hallazgo más importante y original es, sin embargo, que el 3-alfa-diol G y ADT-G, los dos metabolitos de la DHT permanecen en 28 y 37 % después de la castración, reflejando así el alto nivel de precursores adrenales convertidos en DHT en los hombres castrados.

Nosotros podemos concluir esta información expresando que los andrógenos adrenales contribuyen con 30 a 40 % de 3-alfa diol-G y ADT-G del plasma en los hombres no castrados. De acuerdo con nuestros estudios previos, el presente trabajo sugiere que el dosaje de estos esteroides conjugados, provee más información sobre la formación de andrógenos a partir de los 19-cetosteroides, que los esteroides no conjugados, los cuales están en una concentración plasmática inferior. Además, ya que la concentración plasmática de estos esteroides conjugados es significativamente correlativa con la de DHEA, tal información indica que hay una transformación periférica de DHEA en andrógenos, los cuales son convertidos en esteroides conjugados.

Con el dosaje de estos esteroides adicionales, nuestro estudio está de acuerdo con referencias anteriores, señalando que los 19-cetosteroides adrenales pueden convertirse *in vivo* en potentes andrógenos, tales como T y DHT. Más aún, nuestro estudio está de acuerdo con aquellos publicados recientemente por Moghissi y col.,<sup>(17)</sup> los cuales indican que aproximadamente 50 % de 3-alfa-diol-G procede de los 19-cetosteroides suprarrenales.

Esta información demuestra la mayor contribución de las supra-renales en el total de andrógenos masculinos.

### C. Evidencia clínica que los tumores sensitivos a los andrógenos permanecen después de la castración y durante la recaída

Que las células de los cánceres andrógenos sensitivas permanecen activas después de la castración quirúrgica o altas dosis de estrógenos es ilustrado claramente por el hallazgo que 33 a 39 % de los pacientes ya castrados o tratados con estrógenos, mostraron una respuesta positiva al antiandrógeno flutamida.<sup>(18, 19)</sup> Además, después de la supresión de los andrógenos adrenales con aminoglutamida, en pacientes quienes se habían tornado refractarios a la orquitectomía y estrogenoterapia, una respuesta favorable fue observada en 3 sobre 7 pacientes.<sup>(20)</sup> En estudio similar Robinson y col. hallaron mejoría en 50 % de los pacientes.<sup>(21)</sup>

La primera adrenalectomía bilateral en el cáncer de la próstata fue realizada por Huggins y Scott<sup>(22)</sup> con apreciable éxito a pesar de la carencia de terapia de sustitución. Por consiguiente, la adrenalectomía bilateral y la hipofisectomía fueron usadas en el cáncer avanzado de la próstata con un significativo porcentaje de remisión, en pacientes previamente castrados o en aquellos ya tratados con estrógenos. En síntesis, la adrenalectomía bilateral ha sido vinculada a una mejoría de 20 a 70 % de pacientes con cáncer avanzado de la próstata, quienes se habían vuelto refractarios a la castración o estrogenoterapia. Con hipofisectomía también ha sido hallada una mejoría transitoria de la enfermedad en alrededor de 50 % de los pacientes.

Los beneficios de la terapia antiandrógena adicional en los pacientes con recaída sólo puede ser explicada por el rol de los andrógenos remanentes de origen suprarrenal en nivel significativo por su acción en el cáncer prostático después de la castración.

La creencia común de que los pacientes en recaída después de la castración o tratamiento estrogénico tienen exclusivamente tumores "andrógenicos no sensitivos" sería abandonada. Es probable que los tumores "andrógeno-sensitivos" estén presentes en todos los estadios del cáncer de próstata y que el bloqueo androgénico tendría acción en todos los casos. En lugar de ser "andrógeno resistentes" la mayor parte (si no todos) de los tumores en los cuales continúa el crecimiento después de la castración, son "andrógeno hipersensitivos". Estos tumores son capaces de crecer en presencia de bajo nivel androgénico suprarrenal, originado después de la castración. El control del crecimiento de estos tumores requiere, además, bloqueo androgénico.

¿Por qué insistir en el bloqueo androgénico? Como mencionamos antes, es necesario por la presencia de tumores "andrógeno sensitivos" en casi todos (si no en todos) los pacientes, aún en la etapa de su recaída.

Las observaciones de Fowler y Whitmore<sup>(24)</sup> sobre una rápida y severa exacerbación en 33 sobre 34 pacientes dentro de los tres primeros días de administración de testosterona, muestra extremadamente la convicción que el cáncer de próstata permanece casi, si no siempre, sensitivo a los andrógenos.

Además, como mencionamos antes, una segunda respuesta objetiva es conocida al haber obtenido en 30 a 45 % de los pacientes la adición de otro bloqueo androgénico (antiandrógenos, adrenalectomía, hipofisectomía, aminoglutamida) después del fracaso a la primera terapia hormonal.<sup>(11)</sup>

De acuerdo con la extensa literatura sobre lo expuesto, hemos hallado recientemente en 204 pacientes con recaída, después de la orquitectomía o estrogenoterapia, que una tasa de 33 % de respuestas positivas favorables fueron obtenidas bajo la combinación terapéutica. Esta referencia demuestra que en 33 % de pacientes con recaída, el crecimiento del cáncer prostático pudo haber sido prevenido por el simple agregado de un antiandrógeno puro. En 66 % de pacientes, aunque no pudo ser obtenida una respuesta objetiva, fue observada una respuesta subjetiva en una significativa proporción de casos. Debido a la heterogeneidad de los tumores, la presencia de un solo tumor el cual continua su crecimiento, clasifica a los pacientes como que no responden al tratamiento, a pesar de haber hallado una regresión en los otros tumores.

Esta respuesta mixta, a menudo produce una mejoría en la calidad de vida y así un beneficio para los pacientes.

### D. Combinación terapéutica en pacientes no tratados previamente

Comenzando en marzo de 1982, 136 pacientes no tratados previamente, con el diagnóstico histológico de cáncer de la próstata y metástasis óseas, confirmada por el examen óseo y radiológico, recibieron el tratamiento combinado durante más de 3 meses como primera terapia durante un periodo de 610 días de promedio y pudieron ser evaluados objetivamente (tabla 2). El dolor estaba presente en 66 % de los pacientes y calmó completamente en más de 90 % de los casos durante el primer mes de tratamiento.

TABLE 2  
Promedio de respuesta objetiva a la combinación terapéutica en pacientes no tratados previamente

Total evaluado	Días de RX límites y medios	Respuesta objetiva			
		Completa	Parcial	Estable	Progresiva
136	610 88-1367	35 25,7 %	52 38,2 %	43 31,6 %	6 4,4 %

El nivel de la fosfatasa ácida prostática (F.A.P.) en el suero, estaba inicialmente elevado en 87 % de los pacientes. En todos los casos, el comienzo del tratamiento fue seguido por una rápida disminución sérica de la F.A.P. Los valores de la F.A.P. volvieron a la normalidad en todos los pacientes, exceptuando 8 de ellos, antes de 6 meses de tratamiento.

Como puede observarse en la tabla 2, una respuesta positiva, siguiendo el criterio de U.S. NPCP<sup>(17)</sup> ha sido referido en 96 % de los pacientes.

Como ilustra el gráfico 2, tal elevado nivel de respuestas objetivas (25,7 %) es muy superior (5, 6) en comparación con estudios recientes donde el tratamiento fue limitado al bloqueo de andrógenos testiculares. En promedio, sólo 4,6 % de pacientes mostraron una respuesta completa en estos estudios.<sup>(19, 26, 27)</sup>

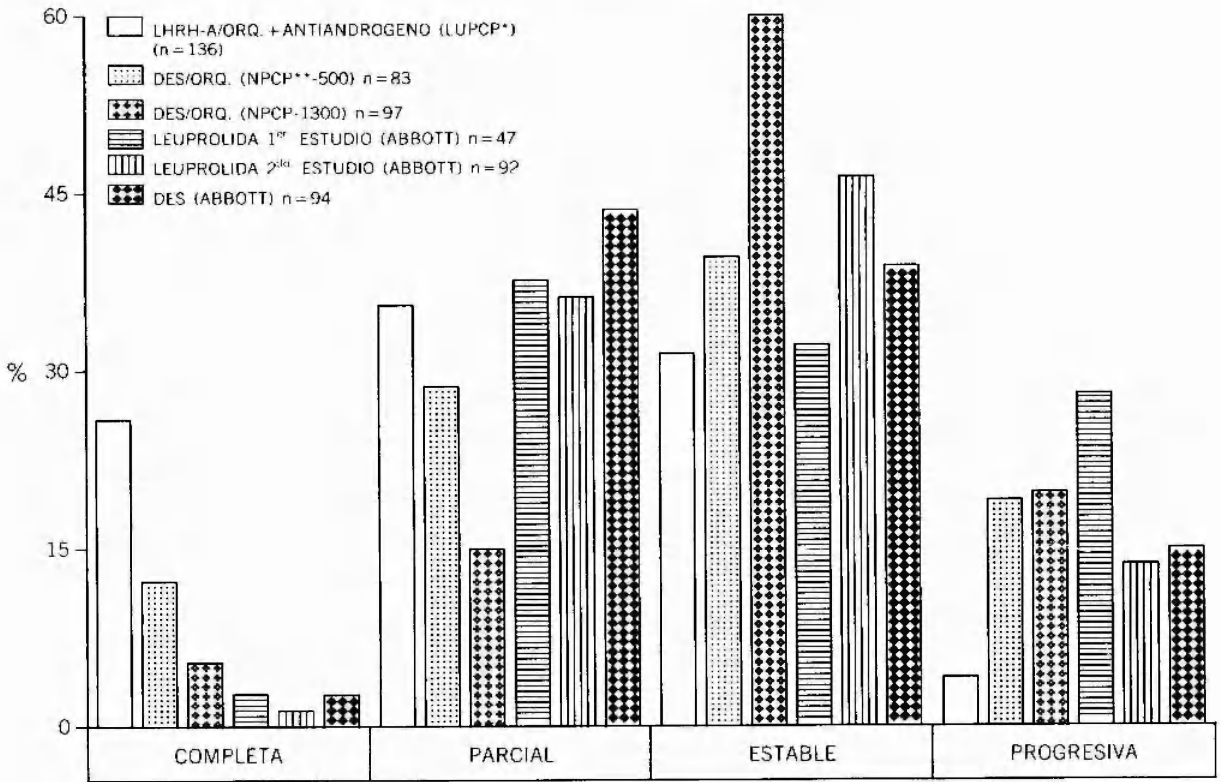
Habría que mencionar que 26 % de respuesta completa, observada en el presente estudio incluye pacientes recientemente incorporados, situación que no toma en cuenta las chances de respuesta completa que pueden ser logradas en un intervalo más largo. Para 50 pacientes quienes habían alcanzado dos años de tratamiento combinado, 23 (46 %) de ellos mostraron una completa respuesta objetiva.

El otro hallazgo sorprendente descubierto en el gráfico 2 es que sólo 4,4 % de los pacientes, no mostró una respuesta objetiva al comienzo de la combinación terapéutica, mientras 18 % de los pacientes continuó el progreso de la enfermedad en los otros estudios.<sup>(25, 27)</sup> En todos estos 6 casos, quienes fueron clasificados como respuestas negativas, sin embargo, la regresión de algunas lesiones pudo ser observada en el examen óseo mientras la enfermedad avanzaba en una o más áreas. En 4 pacientes con dolor al comienzo del tratamiento, la desaparición del mismo fue observada por unos pocos meses. Esta observación indica claramente el variable nivel de sensibilidad androgénica de los diferentes tumores presentes en el mismo paciente. Así, mientras una respuesta objetiva pudo ser documentada en 96 % de los casos, una mejoría subjetiva es observada en más de 99 % de pacientes cerca del comienzo de la terapia combinada indicando así que casi (si no todos) los tumores son "andrógeno sensitivos" al comienzo del tratamiento.

Agregando sobre la mejoría del porcentaje de respuestas positivas al comenzar el tratamiento, otro efecto importante del tratamiento combinado es el marcado incremento en la duración de las respuestas positivas. Mientras el porcentaje de pacientes en remisión, a los 2 años es de 56,2 % con la combinación terapéutica, el mismo ha decrecido a cero, antes de alcanzar los 2 años con la medicación leuprolide.<sup>(27)</sup>

Es así una ventaja destacable de la combinación terapéutica, no sólo en el porcentaje de respuesta inicial, sino aún más sorprendente, sobre la duración de la respuesta positiva. El resultado médico más importante es el observado en la sobrevida. En efecto, como muestra el gráfico 3, la probabilidad de sobrevida siguiendo la combinación terapéutica es 82,4 % a los 2 años comparada al 40 y 60 % por terapias previas.<sup>(7, 4, 25, 28)</sup>





Comparación de respuestas objetivas (completa, parcial, estable y progresiva) en la combinación terapéutica (agonistas de la LHRH u orquiectomía asociada con flutamida) contra la terapia limitada al bloqueo de los andrógenos testiculares (estrógenos, orquiectomía o agonistas de la LHRH).

\* Laval University Prostate Cancer Program  
 \*\* U.S. NPCP: U. S. National Prostatic Cancer Project

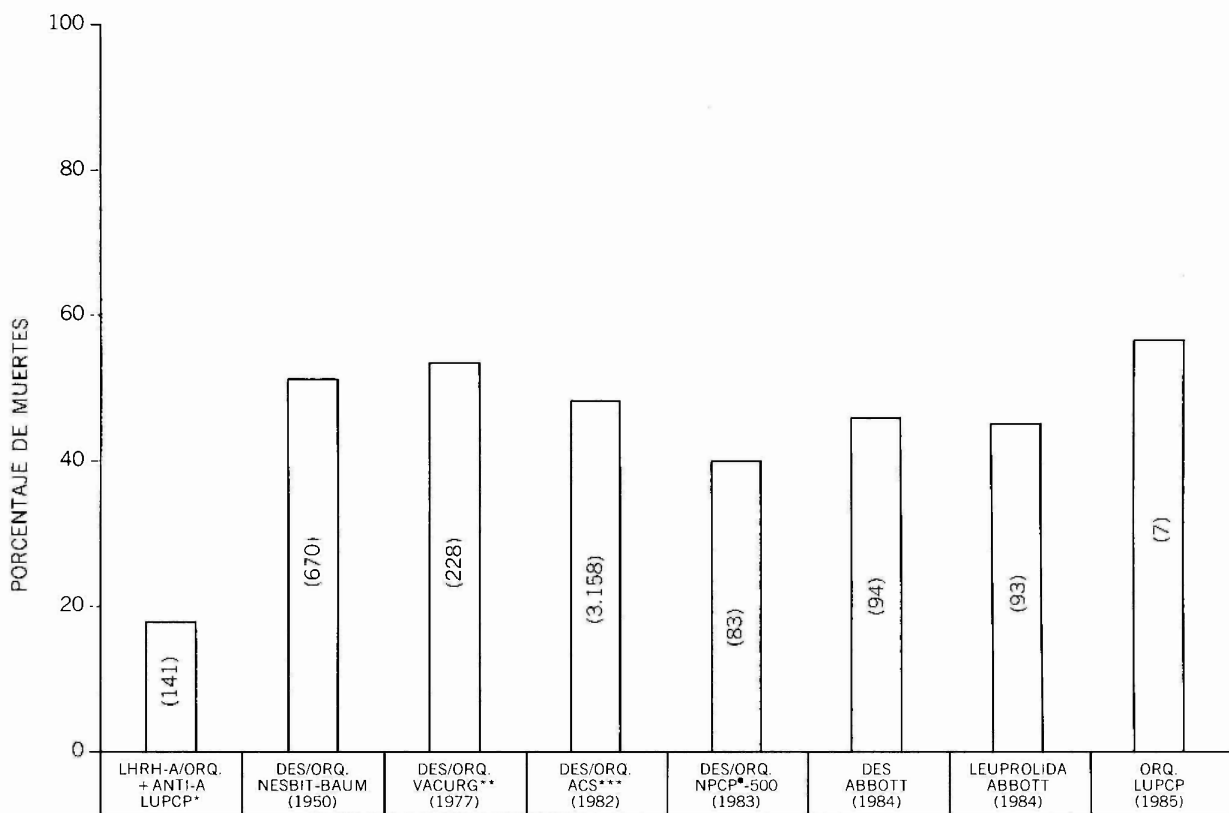
**E. Combinación terapéutica en pacientes con tratamiento previo**

Una importante cuestión es el beneficio relativo de combinación terapéutica administrada como primer tratamiento, comparada a la misma terapia aplicada en segunda instancia en la progresión de la enfermedad de pacientes previamente orquiectomizados, o tratados con estrógenos o agonistas de la LHRH únicamente. La sobrevida es notablemente mejorada (gráfico 4) en el grupo del estadio D<sub>2</sub> de los pacientes quienes recibieron el tratamiento combinado con el antiandrógeno puro como primer tratamiento, comparado con el grupo de pacientes que fueron tratados por orquiectomía o recibieron estrógenos o agonistas de la LHRH solamente, anterior a la administración de flutamida. En efecto, como ya mencionamos la sobrevida a los 2 años es 82,4 % en el grupo de pacientes que recibieron la combinación terapéutica al comienzo del tratamiento, comparado con sólo 63,8 % en aquellos que tuvieron bloqueo androgénico parcial previo a la recepción de la combinación terapéutica. Hasta 2 años de tratamiento, la tasa de muerte es así aproximadamente el doble por diferir la aplicación de flutamida. De mayor interés, en la tabla 3, es el hallazgo que 32,8 de los pacientes previamente tratados mostraron una respuesta positiva objetiva al bloqueo androgénico combinado, evidenciando así el beneficio de agregar flutamida en los pacientes con recaída. Pacientes previamente castrados recibieron sólo flutamida, mientras que aquellos tratados con estrógeno o agonistas de la

LHRH, recibieron etilamida en combinación con flutamida. Por comparación 130 de 136 pacientes (96 %) no tratados previamente, mostraron una respuesta objetiva positiva al comienzo del tratamiento (tabla 2).

Esta es la evidencia clínica y bioquímica de los andrógenos adrenales y su rol en el cáncer de la próstata. Aunque parece lógico suprimir todos los andrógenos como primer tratamiento de las enfermedades andrógeno sensitivas, tal como el cáncer de la próstata, el beneficio relativo del bloqueo precoz contra el bloqueo tardío de los andrógenos suprarrenales ha sido determinado.

El hallazgo de 96 % de respuesta objetiva positiva con la combinación terapéutica en pacientes no tratados previamente (tabla 2) indica que el cáncer de próstata, aun con avanzado estado de metástasis, permanece exquisitamente sensible a los andrógenos cuando está continuamente expuesto al nivel normal de los mismos, sin embargo, cuando expuestos por algún tiempo al bajo nivel de andrógenos suprarrenales, una importante proporción de tumores se vuelve autónoma o empleando un término más apropiado, "no sensitivo" al tratamiento, perdiendo así su propiedad de responder al bloqueo combinado antiandrógeno. Esta pérdida de respuesta al tratamiento combinado, ocurre en aproximadamente 66 % de los pacientes, dejando así 33 % de respuestas a la combinación terapéutica, aplicada después del tiempo de recaída desde la terapéutica endocrina previa (orquiectomía, estrógenos o agonistas de la LHRH solamente).



Comparación del porcentaje de muertes después de dos años de tratamiento con el tratamiento combinado, con los resultados obtenidos con la terapia hormonal estándar (orquiectomía [ORQ.] y/o estrógenos) en pacientes de estadio D, no tratados previamente.

\* Laval University Prostate Cancer Program  
 \*\* Veterans' Administration Cooperative Urology Research Group  
 \*\*\* American College of Surgeons  
 • U.S. NPCP: U. S. National Prostatic Cancer Project

El reciente hallazgo que el antiandrógeno flutamida puede prevenir la pérdida de la sensibilidad a los andrógenos<sup>(29)</sup> en la presencia de bajo nivel androgénico, debe explicar parcialmente el resultado favorable observado en el presente estudio en pacientes que recibieron la combinación terapéutica al comenzar el tratamiento. En efecto, la flutamida no sólo bloquea la acción estimulante de los andrógenos adrenales los cuales permanecen en el tejido del cáncer prostático, siguiendo a la castración médica o quirúrgica, sino que la droga puede bloquear la acción natural de los receptores androgénicos<sup>(30)</sup> y así prevenir o demorar el desarrollo de la resistencia tumoral al tratamiento.<sup>(23)</sup>

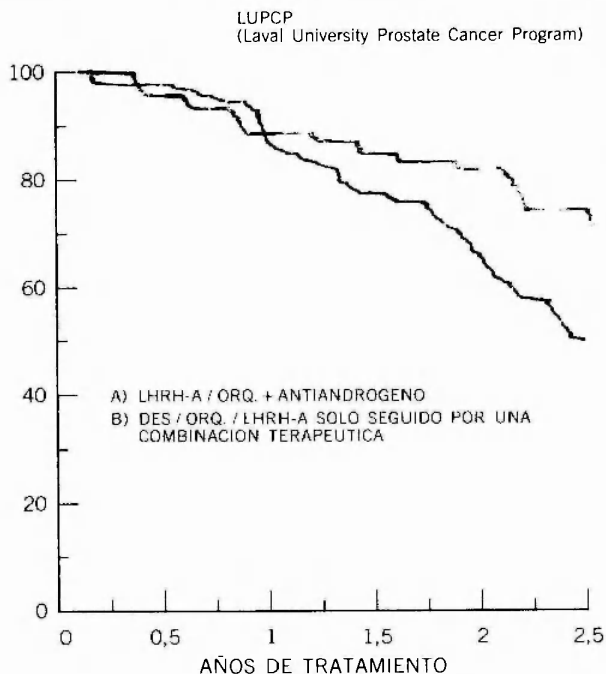
El presente estudio confirma que una amplia proporción de tumores prostáticos son resistentes al tratamiento en la etapa de recaída siguiente a la castración médica o quirúrgica. Desafortunadamente, la demora en administrar la combinación terapéutica tiene un impacto negativo mayor en la calidad de vida y sobrevi-

da, siendo la tasa de mortalidad durante los dos primeros años, aproximadamente el doble en el grupo de pacientes tratados previamente en comparación con aquellos que recibieron la combinación terapéutica como primer tratamiento.

TABLE 3  
**Respuesta objetiva a la combinación terapéutica en pacientes previamente tratados**

Número de pacientes	Días de RX límites	Respuesta objetiva			
		Completa	Parcial	Estable	Progresiva
204	690 64-3237	11 5,4 %	17 8,3 %	39 19,1 %	137 67,2 %

GRAFICO 4



Comparación del promedio de sobrevida de los pacientes en el estadio D<sub>2</sub>, tratados previamente, quienes recibieron la combinación terapéutica como primer tratamiento y aquellos que fueron orquiectomizados, o recibieron estrógenos, o agonistas de la LHRH solamente, antes de la administración de la combinación terapéutica en el momento de la progresión de la enfermedad (según Kaplan y Meier).

Habría que mencionar que la sobrevida fue calculada en los dos grupos desde el primer tratamiento, permitiendo así la comparación del resultado obtenido.

La creencia común que los pacientes en recaída después de la castración o tratamiento con estrógenos, tienen exclusivamente tumores "no sensitivos" a los andrógenos, sería abandonada.

En efecto, es más probable que los tumores "sensitivos" a los andrógenos, estén presentes en todos los estadios del cáncer de la próstata, en todos los pacientes, y que el bloqueo androgénico debería indicarse en todos los casos. En vez de ser "no sensitivos" a los andrógenos, la mayoría de los tumores que continúan creciendo después de la castración, son más probablemente "sensitivos" a los andrógenos. Estos tumores son capaces de crecer con bajos niveles de andrógenos suprarrenales, originados después de la castración. La inhibición del crecimiento de estos tumores, requiere un bloqueo androgénico adicional.

Desde que el bloqueo androgénico combinado arroja una tasa mucho más elevada de respuestas positivas en el comienzo del tratamiento (96 % contra 60-80 %) y brinda años de excelente calidad de vida sin otro efecto lateral más que los relacionados en el bloqueo de los andrógenos (calor y disminución o pérdida de la libido) parece lógico proponer que la combinación terapéutica debería darse sin excepción a todo paciente portador de cáncer avanzado de la próstata y sería continuado sin interrupción.

Para todos aquellos quienes han recibido previamente la terapia hormonal, el tratamiento combinado permanece como la terapia mejor y todavía puede permitir una respuesta positiva objetiva en una gran proporción de pacientes con una satisfactoria calidad de vida y más probablemente, prolongación de la sobrevida. Con el objeto de evitar el desarrollo de resistencia al tratamiento, la tolerancia al mismo es un requerimiento especial. La combinación de flutamida con agonistas de la LHRH (en pacientes no castrados), sería para toda la vida, sin interrupción. Igualmente, el antiandrogénico, sería administrado 3 horas antes de la orquiectomía o primera administración de agonistas de LHRH. Como fue claramente demostrado<sup>(23, 29, 32)</sup> por referencias clínicas<sup>(11)</sup> prácticamente no se observó desarrollo de resistencia al tratamiento antiandrogénico. Cuando esta resistencia aparece, queda poca -si alguna- alternativa terapéutica que pueda ser ofrecida al paciente.

Bibliografía

- Huggins, C.; Hodges, C. V.: "Studies of prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate". *Cancer Res.*, 1:293-297, 1941.
- Jordan, W. P.; Blackard, C. E.; Byar, D. P.: "Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma". *South Med. J.*, 70:1411-1415, 1977.
- Mettlin, C.; Natarajan, N.; Murphy, G. P.: "Recent patterns of care of prostatic cancer patients in the United States: results from the surveys of the American College of Surgeons Commission on Cancer". *Int. Adv. Surg. Oncol.*, 5:277-321, 1982.
- Nesbit, R. M.; Baum, W. C.: "Endocrine control of prostatic carcinoma: clinical and statistical survey of 1818 cases". *JAMA*, 143:1317-1320, 1981.
- Resnick, M. I.; Grayhack, J. T.: "Treatment of stage IV carcinoma of the prostate". *Urol. Clin. North Amer.*, 2:141-161, 1975.
- Johnson, D. E.; Scott, W. W.; Gibbons, R. P.; Prout, G. R.; Schmidt, J. D.; Chu, T. M.; Gaeta, J.; Sarott, J.; Murphy, G. P.: "National randomized study of chemotherapeutic agents in advanced prostatic carcinoma. progress report". *Canc. Treat. Rep.*, 61:317-323, 1977.
- Slack, N. H.; Murphy, G. D.: "NPCP participants: "Criteria for evaluating patient responses to treatment modalities for prostatic cancer". *Urol. Clin. North Amer.*, 11:337-342, 1984.
- Glashan, R. W.; Robinson, M. R. G.: "Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma". *Brit. J. Urol.*, 53:624-630, 1981.
- Labrie, F.; Bélanger, A.; Cusan, L.; Séguin, C.; Pelletier, G.; Kelly, P. A.; Lefebvre, F. A.; Lemay, A.; Raynaud, J. P.: "Antifertility effects of LHRH agonists in the male". *J. Androl.*, 1:209-228, 1980.
- Labrie, F.; Dupont, A.; Bélanger, A.; Lachance, R.; Giguère, M.: "Long term treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonists and maintenance of serum testosterone to castration concentrations". *Brit. Med. J.*, 291:369-370, 1985.
- Labrie, F.; Dupont, A.; Bélanger, A.: "Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer". En: De vita, V. T., Jr.; Helmann, S., y Rosemberg, S. A.: "Important advances in Oncology", pp. 193-217. J. B. Lippincott Company, Filadelfia, 1985.
- Warner, B.; Worgul, T. J.; Drago, J.; Demers, L.; Dufau, M.; Max, D.; Santen, R. J.; Abbott Study Group.: "Effect of very high doses of D-Leucine<sup>3</sup>-gonadotropin-releasing hormone proethylamide on the hypothalamic-pituitary testicular axis in patients with prostatic cancer". *J. Clin. Invest.*, 71:1842-1855, 1973.
- Waxman, J. H.; Wax, J. A. H.; Hendry, W. F.; Whitfield, H. N.; Besser, G. M.; Maipas, J. S.; Oliver, R. T. D.: "Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogue in advanced prostatic cancer". *Brit. Med. J.*, 286:1309-1312, 1983.
- Farnsworth, W. E.; Brown, J. R.: "Androgen of the human prostate". *Endocr. Res. Commun.*, 3:105-117, 1976.
- Geller, J.; Albert, J. D.; Nachtsheim, D. A.; Loza, D. C.: "Comparison of prostatic cancer tissue dehydrotestosterone levels at the time of relapse following orchiectomy or estrogen therapy". *J. Urol.*, 132:693-696, 1984.
- Bélanger, A.; Labrie, F.; Dupont, A.: "Androgen levels in prostatic tissue of patients with carcinoma of the prostate treated with the combined therapy using and LHRH agonist and a pure antiandrogen". *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 22:742, 1986.
- Moghissi, E.; Ablan, F.; Horton, R.: "Origin of plasma androstenediol glucuronide in men". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59:417-421, 1984.
- Sogani, P. C.; Ray, B.; Whitmore, W. F. Jr.: "Advanced prostatic carcinoma: flutamide therapy after conventional endocrine treatment". *Urology*, 6:164-166, 1975.
- Stoliar, B.; Albert, D. J.: "SCH 13521 in the treatment of advanced carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 111:803-807, 1974.
- Sanford, E. J.; Paulson, D. F.; Rohner, T. J.; Drago, J. R.; Santen, R. J.; Bardin, C. W.: "The effects of castration on adrenal testosterone secretion in men with prostatic carcinoma". *J. Urol.*, 118:1019-1021, 1977.
- Robinson, R. M. G.; Shearer, R. J.; Fergusson, J. D.: "Adrenal suppression in the treatment of carcinoma of the prostate". *Brit. J. Urol.*, 46:555-559, 1974.
- Huggins, C.; Scott, W. W.: "Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer". *Ann. Surg.*, 722:1031-1041, 1945.
- Labrie, F.; Veilleux, R.: "A wide range of sensitivities to androgens develops in cloned Shionogi mouse mammary tumor cells". *The Prostate*, 8:293-300, 1986.
- Fowler, J. E.; Whitmore, W. F. Jr.: "The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate of exogenous testosterone". *J. Urol.*, 126:372-375, 1981.
- Murphy, G. P.; Beckley, S.; Brady, M. F.; Chu, M.; DeKernion, J. B.; Dhabuwalla, C.; Gaeta, J. F.; Gibbons, R. P.; Loening, S.; McKiel, C. F.; McLeod, D. G.; Pontes, J. E.; Prout, G. R.; Scardino, P. T.; Schlegel, J. U.; Schmidt, J. D.; Scott, W. W.; Slack, N. H.; Soloway, M.: "Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone". *Cancer*, 51:1264-1272, 1983.
- Smith, J. A.; Glode, L. M.; Wettlaufer, J. N.; Stein, B. S.; Glass, A. G.; Max, D. T.; Anbar, D.; Jagst, C. L.; Murphy, G. P.: "Clinical effects of gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic carcinoma of the prostate". *Urology*, 20:106-114, 1985.

- 
27. The Leuprolide Study Group: "Leuprolide versus diethylestilbestrol for metastatic prostate cancer". *New Engl. J. Med.*, 311:1281-1286, 1984.
  28. Labrie, F.; Dupont, A.; Bélanger, A.; Giguère, M.; Lacourcière, Y.; Emond, J.; Monfette, G.; Bergeron, V.: "Combination therapy with Flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival". *J. Steroid Biochem.*, 23:833-841, 1985.
  29. Luthy, I., Labrie, F.: "The development of androgen resistance in mouse mammary tumor cells can be prevented by the antiandrogen Flutamide". *The Prostate*, 1986 (en prensa).
  30. Simard, J.; Labrie, F.: "Unoccupied androgen receptors are biologically active in rat pituitary gonadotrophs". *Proc. 7th Int. Congr. Endocrinology, Excerpta Medica ICS 652, Amsterdam*, p. 973, 1984.
  31. Bartsch, W.; Knabbe, M.; Voigt, K. D.: "Regulation and compartmentalization of androgens in rat prostate and muscle". *J. Steroid Biochem.*, 19:929-937, 1983.
  32. King, R. J. B.; Cambray, G. J.; Jagus-Smith, R.; Robinson, J. H.; Smith, J. A.: "Steroid hormones and the control of tumor growth: studies on androgen-responsive tumor cells in culture". En: Pasqualini, J. R.: "Receptors and mechanisms of action of steroid hormones", pp. 215-261, Marcel Dekker, Nueva York, 1977.