

Cáncer de próstata avanzado (D2) Hormonoterapia

Dr. RAMELLA, Gabriel*

INTRODUCCION

El carcinoma de próstata no fue reconocido como entidad hasta el año 1800. El primer especialista en identificar clínicamente la enfermedad fue Longstaff en el año 1817 (1). Thompson (2, 3) publicó la primera serie de pacientes con carcinoma de próstata en el año 1858; luego enfatizó que la enfermedad era frecuentemente observada.

Actualmente, en los Estados Unidos, el cáncer de próstata se ubica en el tercer lugar como causa de muerte por cáncer entre los hombres, detrás del cáncer de pulmón y colorrectal (Silverberg y Lubera 1983).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer de próstata se presenta a la consulta con la enfermedad clínicamente avanzada. Los estudios de autopsia sugieren que la mayoría de los casos potenciales de cáncer de próstata permanecen ocultos clínicamente. Estos hallazgos dieron origen a los conceptos de "impredecible" y "variable" como propiedades del cáncer de próstata y también a los de enfermedad "latente" y enfermedad "agresiva" (4).

El tratamiento hormonal del cáncer de próstata avanzado, comenzó con el descubrimiento de su dependencia androgénica realizado por Huggins y Hodges en 1941. Luego de múltiples estudios se demostró que esta forma de terapia no es curativa, pero que sí juega un importante papel en el manejo del paciente con cáncer de próstata avanzado.

Existen múltiples y diferentes formas de terapias instituidas. Todas persiguen el objetivo de privar a las células tumorales de la acción de los andrógenos o sus derivados. A pesar de la información disponible, múltiples preguntas permanecen sin respuesta y son objeto de intensas investigaciones.

* Jefe de Residentes

Urología

Hospital de Clínicas Gral. San Martín

Nota de la Redacción:

Este trabajo es un ejemplo de las puestas al día que elabora la Comisión de Interior de la SAU y a las que es posible suscribirse, cumplimentando lo que se indica en la sección Noticias de este número.

EPIDEMIOLOGIA

En Estados Unidos, durante 1989, se ha estimado en 103.000 los nuevos casos de cáncer de próstata, reportándose 28.500 muertes causadas por esta enfermedad durante ese período.

Es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres entre 55 y 74 años, y en hombres mayores de 75 años es superada solamente por el cáncer de pulmón (5).

Debido a que la mayoría de los casos de cáncer de próstata permanecen clínicamente ocultos, la verdadera prevalencia se desconoce; pero, extrapolando los hallazgos de autopsia, se sugiere que podría ser mayor que cualquier otra neoplasia.

La tasa de supervivencia a los 5 años, de casos diagnosticados de cáncer de próstata durante los períodos 1974-1976 y 1979-1984 fue en Estados Unidos del 67 y 73 por ciento en blancos y del 56 y 60 por ciento en negros, respectivamente (6).

Sin embargo la información disponible no revela diferencias significativas con respecto a la agresividad y al comportamiento de esta enfermedad entre las razas, cuando son comparadas por estadio, grado y tratamiento. Se observaron estadísticas semejantes con respecto a la edad. Sólidas evidencias referentes a la etiología del cáncer de próstata no se encuentran disponibles actualmente.

HISTORIA NATURAL

La historia natural del cáncer de próstata, a juzgar por su comportamiento y por los múltiples caminos de expresión natural que presenta, ha sido considerado —como ya dijimos— variable e impredecible.

Estos conceptos se deben, en parte, a la diferencia existente entre la expresión clínica y la prevalencia anatómopatológica de la enfermedad. Esto fue extensamente estudiado por Franks, quien halló en estudios de autopsia aproximadamente un 30% de evidencias histológicas de

cáncer de próstata en hombres de 50 años (7).

Estos hallazgos fueron de gran interés debido a que el cáncer de próstata raramente se manifiesta antes de esa edad y menos del 2% de las muertes de hombres de 50 años fueron atribuidas al cáncer de próstata, para ese tiempo (8).

La magnitud de esas diferencias fue ampliamente ilustrado por Stamey, quien calculó que sólo 1 de 380 hombres mayores de 50 años, con evidencias histológicas de cáncer de próstata, moriría cada año por enfermedad (9).

De los hallazgos de Fransk, entonces, surge el concepto de "latencia", sugiriendo que existe una forma activa y agresiva del cáncer de próstata y una forma latente, las cuales son histológicamente indistinguibles (7).

Para poder evaluar la eficacia de cualquier tratamiento para esta enfermedad es esencial conocer la historia natural de cada estadio en los pacientes no tratados, de la cual no se encuentra información precisa disponible.

A saber, la diseminación local del tumor, se inicia con la invasión y penetración de la cápsula prostática. La extensión dentro de la vejiga y uréter ocurre aproximadamente del 10 al 35 por ciento de los casos (10). El compromiso rectal es raro. Los ganglios linfáticos obturatrices son el sitio inicial de la diseminación metastásica, seguido por los ganglios hipogástricos, ilíacos periaórticos, mediastinales y supraclaviculares; pero metástasis más allá de los ganglios pelvianos profundos rara vez ocurren (11).

Las metástasis viscerales son un componente clínico común del cáncer de próstata, pero son regularmente observadas en autopsias. Los sitios más frecuentes son: pulmón, hígado y suprarrenales (10, 12).

Las metástasis pulmonares son, en general, clínicamente silenciosas presentándose en el 6% de los casos; pero son hallazgos de autopsia entre el 25 y el 49 por ciento (10, 12).

Las metástasis óseas ocurren en más del 80% de los pacientes que mueren por cáncer de próstata; siendo los sitios más comunes de este tipo de metástasis la cintura pelviana y la columna lumbar, seguido en frecuencia por: columna dorsal, costillas, fémur y húmero (12). El mecanismo del producción de las metástasis en hueso ha sido clásicamente atribuido a la diseminación vascular por el plexo venoso perivertebral de Batson.

En pacientes con estadio Do, 2/3 de los mismos presentarán enfermedad metastásica dentro de los 30 meses (13).

Varios estudios sugieren que, entre los pacientes con estadio D1, el 85% desarrollará metástasis a distancia en 5 años y morirá por cáncer dentro de los 3 años del desarrollo de las mismas (14).

De los pacientes con estadio D2, aproximadamente el 50% muere dentro de los 3 años, el 80% a los 51 años y sólo el 10% sobrevivirá a los 10 años (15). Y la gran mayoría que presenta progresión de la enfermedad luego de una terapia endócrina adecuada, muere por cáncer de próstata dentro de los 2 años (16). Si bien las estadísticas globales

nos aproximan cierto conocimiento de la historia natural de la enfermedad, en los pacientes tomados individualmente ésta continúa siendo variable e impredecible.

DEFINICION DEL ESTADIO "D" DE CANCER DE PROSTATA

El sistema de clasificación más utilizado fue introducido por Whitmore en 1956 y modificado por Jewell en 1975. Agrupa los pacientes en 4 categorías (A, B, C y D).

El estadio D identifica los tumores que han dado metástasis a distancia.

Estadio Do: identifica los pacientes con títulos de fosfatasa ácida persistentemente elevados y centellograma óseo normal (Whiteseel y col. 1984).

Estadio D1: identifica los pacientes con metástasis linfática pelviana.

Estadio D2: identifica los pacientes con evidencias clínicas de metástasis a distancia en huesos u otros órganos.

Estadio D3: identifica los pacientes con estadio D2 de cáncer de próstata que han recidivado luego de una terapéutica endócrina adecuada.

PRONOSTICO Y MARCADORES TUMORALES EN ESTADIO D2 DE CANCER DE PROSTATA

Durante 1989, en USA, se han detectado aproximadamente 40.000 casos de cáncer de próstata localizado en pacientes tratados por hiperplasia prostática benigna de los cuales, aproximadamente, 1/3 morirá por enfermedad metastásica, clínicamente indetectable, en el momento de realizar el tratamiento definitivo (17).

Cuando la metástasis es clínicamente detectable, se excluye la posibilidad de una terapia curativa.

Aproximadamente 70 u 80 por ciento de los pacientes con carcinoma de próstata avanzado responden favorablemente a la orquiectomía bilateral o a la administración de estrógenos.

La duración de los beneficios del tratamiento hormonal es impredecible y varía desde algunos meses a varios años; pero la reactivación tumoral generalmente no ocurre dentro de los 2 a 3 años (18).

No es claro por qué del 20 al 30 por ciento de los tumores no responden al tratamiento hormonal; o por qué, un tumor que ha respondido favorablemente, desarrolla resistencia a la terapia endócrina.

Este escape a los efectos de la terapia hormonal es usualmente atribuido a la presencia de poblaciones celulares no andrógeno dependientes (19), que se desarrollan luego de la destrucción de las células hormono dependientes.

Algunos investigadores han sugerido que la progresión



APELLIDO Y NOMBRES
OBRA SOCIAL
4/2/91
FARMACIA Y DOLLO

*Infección
urinaria*

Chm
FARMACIA Y DOLLO

4/2/91
DIA MES AÑO

EN
VADEMECUM
PAMI

Noroxin®

(norfloxacina, MSD)

AGENTE UROESPECIFICO

Para información detallada sobre dosificación, contraindicaciones, precauciones y efectos colaterales, sírvase consultar la información para prescribir

MSD
MERCK
SHARP
DOHME
ARGENTINA

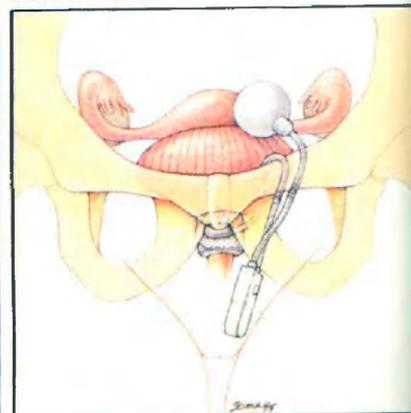
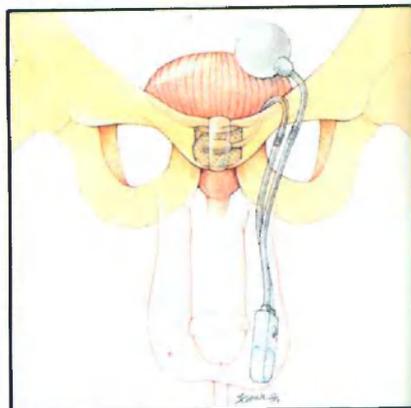
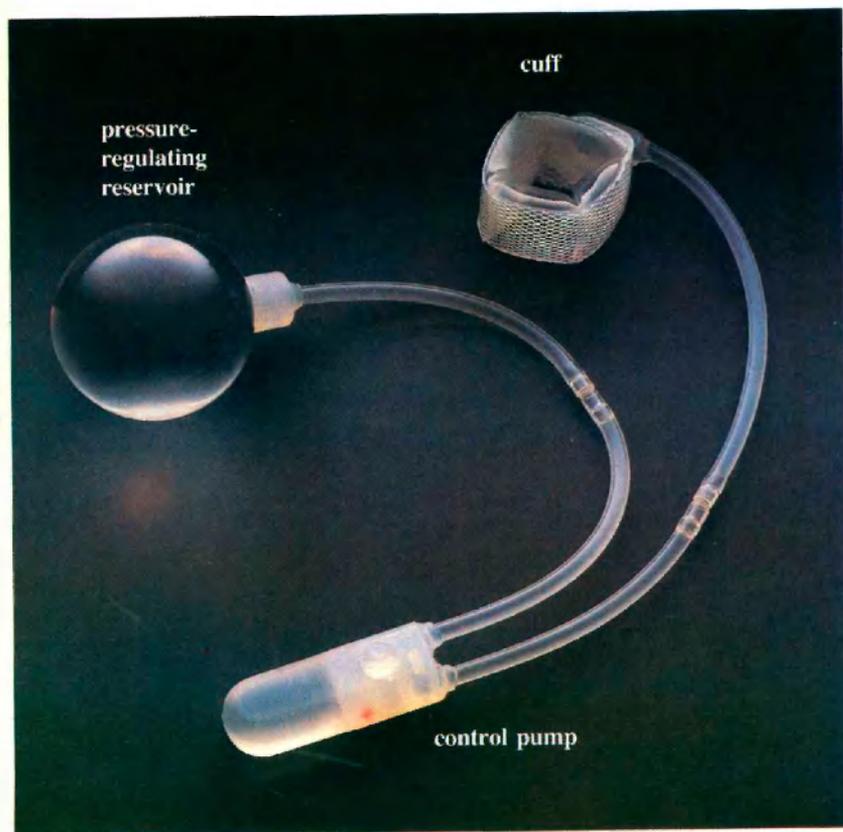
® Marca Registrada.
Merck & Co. Inc.,
Rahway, New Jersey,
U.S.A.

2-97 NOR 91-RA-566-V

El Urólogo Puede Ofrecer Ahora una Solución Definitiva a los Pacientes con Incontinencia de Orina

El Esfínter Urinario Artificial AMS-800 se utiliza con éxito en miles de pacientes de toda edad y de ambos sexos, en todo el mundo.

El dispositivo, totalmente implantable, está construido de silicona de grado médico. Consiste de un manguito ocluidor que cierra suavemente sobre el cuello de vejiga (o sobre la uretra bulbar, en el hombre) gracias a la presión ejercida por el líquido contenido en un balón-reservorio. El paciente puede accionar a voluntad la pequeña bombita implantada que desinfla temporalmente el manguito y libera el flujo urinario de vaciado. El sistema vuelve automáticamente, sin intervención del paciente, a su posición de reposo, o sea el esfínter cerrado y el paciente seco.



Indicaciones: Entre las indicaciones más usuales se encuentran el mielomeningocele, traumatismos, incontinencias postquirúrgicas, etc. El paciente tiene que tener adecuada capacidad vesical (aunque en algunos casos se puede hacer una cirugía de ampliación después del implante del esfínter), tiene que tener presiones vesicales adecuadas, ausencia de hiperreflexia (o por lo menos controlada) y bajo nivel de orina residual.

Implante simplificado: AMS y sus asesores médicos han desarrollado eficaces y simples técnicas de implante. UROLAB dispone de videos ilustrativos y además ofrece un Servicio de Asesoramiento en Quirófano, sin cargo, por medio de personal especializado.

Cobertura Social: Las principales Obras Sociales del país reconocen la provisión del Esfínter Urinario Artificial. UROLAB ofrece asesorar a la familia del paciente cuando se presenten con una prescripción específica, con resumen de la historia clínica donde se documente la necesidad del implante.

 American
Medical
Systems

UROLAB

División de Cardiolab S.A.
Av. Córdoba 1345, 9º piso "B"
1055 Buenos Aires
Tel. 42-9620/9629/9690/9699/9830

de Fosfatasa Acida Total, correlacionado con evidencias clínicas radiográficas de regresión tumoral, como respuesta a la administración de estrógenos u orquiectomía en pacientes con cáncer de próstata en Estadío D2 (31).

Por años el dosaje de Fosfatasa Acida Total fue usado clínicamente en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata. Pero debido a la heterogeneidad de su naturaleza enzimática se cuestionó su utilidad como marcador.

Por métodos enzimáticos, a partir del dosaje de Isoenzimas de la Fosfatasa Acida Total, se pudo detectar una Isoenzima única para próstata llamada Fosfatasa Acida Prostática (PAP).

Debido a que la PAP es inmunológicamente única, se han desarrollado técnicas inmunoquímicas para su detección, las cuales presentan mayor sensibilidad que los métodos enzimáticos.

Por su menor costo y por presentar menos resultados falsos positivos, el método enzimático es preferido por muchos especialistas. Para otros, el mayor sensibilidad del método inmunológico cuando es correctamente correlacionado con la clínica representa una ventaja (32).

Mathes y col. hallaron que la determinación de la fracción prostática de la Fosfatasa Acida es de 30 a 40 por ciento más sensible que el dosaje de Fosfatasa Acida Total en pacientes con cáncer de próstata (33). En personas sanas es mínima la cantidad de PAP detectada en la circulación general. La teoría más aceptada para explicar el aumento de PAP en pacientes con cáncer de próstata sugiere que éste es debido a la distorsión de la arquitectura de la próstata; la cual produce la oclusión de los ductus prostáticos, lo que permitiría el pasaje enzimático a los vasos linfáticos y sanguíneos. En adición a esto, los focos metastásicos del cáncer de próstata liberan fácilmente PAP a la circulación general.

Además de en el cáncer de próstata se hallaron niveles elevados de PAP en: pacientes con Hiperplasia prostática benigna, infarto prostático o en pacientes que fueron sometidos a instrumentación uretral o prostática así como a examen rectal.

La valoración de la Fosfatasa Acida Prostática no es un método diagnóstico ni tiene utilidad como detector del cáncer de próstata en la población general (34). Pero sí ha demostrado ser importante en el seguimiento del paciente para la evaluación de: el desarrollo de metástasis, la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia instituida, especialmente la hormonoterapia.

Un inequívoco incremento en la PAP en un paciente no tratado casi siempre indica progresión de la enfermedad. Y el tratamiento puede ser instituido sobre la base de ese incremento en la PAP. Los cambios en los niveles de la PAP durante el tratamiento son más difíciles de interpretar, debido a que se observaron fluctuaciones diarias no relacionadas con la enfermedad.

Maatman y col. (35) determinaron por RIA los valores

de la PAP cada 4 horas durante 2 días en 10 hombres con cáncer de próstata estadio D2. Los autores no hallaron ninguna fluctuación predecible en los niveles de la PAP. Y si bien la NPCP (National Prostatic Cancer Project), en los EE.UU., estableció como uno de los criterios objetivos de respuesta completa o parcial el retorno de la PAP a valores normales y no consideró un incremento de la PAP como un indicador de la progresión de la enfermedad, Maatman y colaboradores concluyeron que: a) un descenso persistente > 50% de los valores obtenidos previos al tratamiento, indicaría una respuesta favorable al mismo y b) un incremento persistente > 50%, sugeriría progresión de la enfermedad. Estos datos fueron avalados por Paulson y col. (36).

La PAP está elevada en el 60 - 70 de los pacientes con estadio D2 activo (37). El hecho de que un significativo número de pacientes con enfermedad metastásica no presente valores elevados de PAP (debido a que las células tumorales perdieron la capacidad de sintetizar la enzima) dificulta la interpretación del papel de la PAP en la estadificación del cáncer de próstata.

Quizás la cuestión más importante sería determinar si la PAP podría predecir la extensión extracapsular de la enfermedad. Si bien esto es muy difícil de determinar, se ha comunicado que el valor predictivo positivo es alto (aproximadamente 84%), mientras que el valor predictivo negativo es de aproximadamente 40% (38).

b) ANTIGENO PROSTATO ESPECIFICO (PSA)

Fue identificado en 1979. Es distinto, inmunológica y bioquímicamente, a la PAP. Se encuentra presente sólo en tejido prostático. No aparece en ninguna otra neoplasia que no sea el carcinoma de próstata (39, 40). Utilizando como límite superior normal 4 ng/ml, elevaciones entre 4 y 10 ng/ml ocurren en aproximadamente el 30% de los pacientes con Hiperplasia prostática benigna; mientras que aproximadamente el 3 - 5 por ciento tiene niveles mayores a 10 ng/ml pero raramente superan los 20 ng/ml (41).

Maatman y col. (1989), al analizar en forma seriada los niveles de PSA en pacientes con estadio D de cáncer de próstata, observaron que los niveles de variación en todos los pacientes fue de +/- 7,6%. Los autores concluyen que, un persistente descenso del 10% o más de los niveles previos al tratamiento sugiere una respuesta favorable al mismo y que, una persistente elevación del 10% o más de los valores medios indicarían una progresión de la enfermedad (42).

Indudablemente el PSA es de gran valor en el seguimiento de pacientes que fueron sometidos a la prostatectomía radical o radioterapia por cáncer de próstata localizado; es allí donde el PSA refleja fehacientemente la persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad.

El PSA se halla elevado en aproximadamente el 95% de los pacientes con estadio D2 activo de cáncer de próstata. El hecho que el PSA esté elevado en casi todos los pacien-

tes con enfermedad metastásica, no prueba que sea mejor marcador que la PAP en este tipo de pacientes.

Si bien la mayoría de los estudios acerca de la confiabilidad del PSA para predecir la progresión de la enfermedad son análisis retrospectivos, está bien documentado que títulos progresivamente elevados de PSA pueden existir por años antes que la enfermedad se manifieste clínicamente.

El porcentaje de falsos negativos en estadio D2 activo se ha estimado en 2%, y alcanzaría el 8% en los estadios D3.

El PSA parece ser mejor predictor de respuesta a la terapia endócrina, en comparación con los otros criterios clínicos (incluyendo el PAP). Los niveles del PSA suelen descender dramáticamente luego del bloqueo androgénico.

Lange observó que los niveles medios del PSA, en 31 pacientes que respondieron favorablemente a la hormonoterapia, decrecieron de 85 a 2,1 ng/ml, en contraste con los niveles hallados en 18 pacientes que no respondieron al tratamiento.

Hudson y col. reportaron que 14 de 32 pacientes cuyo PSA era mayor de 10 ng/ml, luego de la hormonoterapia, tuvieron evidencias clínicas de progresión; y sólo 2 de los 16 pacientes con enfermedad progresiva tenían un PSA menor a 10 ng/ml (43).

Lange y col. (1987) estudiaron 86 pacientes con estadio D2 activo. El PSA estaba elevado en el 98% de los casos y la PAP en el 78%. En 49 pacientes se analizaron los valores de PAP y PSA antes y en el momento de evaluar la respuesta a la terapia hormonal; 34% de los pacientes que respondieron favorablemente según criterios del NPCP (que incluye niveles normales de PAP) tenían niveles elevados de PSA, lo que sugeriría un corto período de respuesta al tratamiento (44).

Ahmann y col. (1987) al comparar el PSA con la PAP y la Fosfatasa Acida total, hallaron un alto grado de elevación en los niveles del PSA en contraste con los niveles PAP y PA total en pacientes que habían respondido clínicamente. Sugirieron entonces que el PSA podría ser capaz de detectar pequeños focos tumorales activos (45).

C. Ercole, Lange y col. analizaron en 33 pacientes, los valores de PSA y PAP que presentaban 6 meses antes de la progresión de la enfermedad. Ambos marcadores, juntos, estaban elevados en el 30% de los pacientes pero el PSA sólo en el 64% (44).

El verdadero valor de PSA en la predicción de la progresión de la enfermedad requiere un mayor y profundo análisis, pero los datos aportados por numerosos autores sugieren que el PSA es el marcador tumoral más confiable en el cáncer de próstata.

El número de pacientes a los que se les adjudica actualmente una respuesta favorable de acuerdo con los criterios de NPCP, disminuirá significativamente cuando se incluya al PSA entre esos criterios.

El uso de los factores pronósticos mencionados anteriormente, nos acercará seguramente a un mayor conocimiento del comportamiento biológico del cáncer de próstata.

Desde el punto de vista estrictamente clínico, es innegable la utilidad de los marcadores tumorales específicos cuando se los interpreta en el contexto clínico del paciente.

La utilización de marcadores inespecíficos, ofrece parámetros auxiliares para el seguimiento del cáncer de próstata metastásico.

La Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer, basándose en un análisis estadístico sobre 436 pacientes, sugirió que no sería necesario realizar análisis de laboratorio adicionales y de alto costo para estimar la sobrevida. Una rutina clínica correctamente realizada (incluyendo la categoría del T, "performance status" y enfermedades crónicas asociadas) y, datos de laboratorio (PAP y Fosfatasa Alcalina) pueden proveer una excelente información pronóstica (46).

FISIOLOGIA DEL TRATAMIENTO

A causa de la dependencia hormonal de las células tumorales, el fundamento de la terapia del Carcinoma Metastásico de Próstata consiste en la deprivación androgénica.

El principal andrógeno circulante en el hombre es la Testosterona. Un 90% de la misma es producida por los testículos y regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Estimulada por la nor-adrenalina, la hormona liberadora de gonadotropinas es secretada por la eminencia media del hipotálamo y estimula la liberación por la hipófisis anterior, de LH y FSH. La acción de la LH sobre las células de Leydig de los testículos causa la liberación de testosterona al torrente sanguíneo.

Aproximadamente el 57% de la testosterona circulante está ligada a la proteína transportadora de esteroides sexuales y el 40% está unida a la albúmina (47). El 3% de la Testosterona circulante permanece libre y es la fracción funcionalmente activa de la hormona (48).

La Testosterona ingresa por difusión, a través de la membrana de la célula prostática, al interior del citoplasma y es convertida en Dihidrotestosterona (DHT) por acción de la enzima 5 alfa reductasa (49).

La DHT se une a un receptor protéico y el complejo Receptor-DHT, es transportado al interior del núcleo celular. Allí se une a los sitios aceptores del ADN de la cromatina nuclear y activa al ADN para producir ARN mensajero, el cual codifica proteínas esenciales para las funciones metabólicas de la célula prostática (48).

Las glándulas suprarrenales producen una cantidad relativamente pequeña de andrógenos (androstenediona y dehidroepiandrosterona) en respuesta a la acción de la

ACTH liberada por la hipófisis anterior, estimulada a su vez por el factor liberador de corticotrofina (CRF) de hipotálamo.

Mientras que la Testosterona es un mediador del mecanismo de retroalimentación negativa para la secreción de LH (los estrógenos son también inhibidores potentes de la secreción de LH) la señal de retroalimentación negativa en la secreción de ACTH la produce el cortisol.

En condiciones fisiológicas normales parece ser mínimo el papel de los andrógenos suprarrenales en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y es incierta la contribución de dichos andrógenos al crecimiento de las células del cáncer prostático, ya sea en presencia o ausencia de producción testicular de Testosterona. La manipulación endócrina, sigue siendo el más efectivo y común de los tratamientos empleados para el carcinoma metastásico de próstata.

Para ello existen esencialmente 2 posibilidades: a) reducción de la concentración androgénica existente, lo cual ocurre mediante: orquiectomía, administración de estrógenos, agonistas LH-RH o inhibidores de la biosíntesis de esteroides y b) inhibición de la acción de los andrógenos existentes a nivel celular; acción que define a los antiandrógenos.

Cabe esperar que el 80% de los pacientes con cáncer de próstata ofrezca una respuesta favorable al tratamiento hormonal adecuado.

No hay diferencias aparentes entre un tratamiento que suprima adecuadamente la Testosterona a los niveles de castración aceptados (menos de 50 ng/dl) u otro que bloquee efectivamente el metabolismo intracelular o captación de andrógenos por las células tumorales.

Aproximadamente el 20% de los casos no responden al tratamiento hormonal.

CUANDO INICIAR EL TRATAMIENTO ENDOCRINO

En aquellos pacientes que se presentan con severo dolor óseo o con compromiso del tracto urinario debido a la compresión tumoral, la hormonoterapia es extremadamente efectiva y no existen dudas en cuanto a iniciar dicha terapia en este estado de la enfermedad. En aquellos pacientes con enfermedad metastásica pero asintomáticos, el momento de iniciación de la terapia hormonal no está lo suficientemente claro. La duda más importante con respecto a este tema es: la terapia temprana (al momento del diagnóstico), ¿retarda la progresión de la enfermedad o incrementa la sobrevida del paciente?

Estudios iniciales anteriores y posteriores a la implementación de la terapia hormonal sugirieron que ésta prolonga la sobrevida del paciente. Estos hallazgos indican la necesidad de practicar una terapia temprana.

En 1946, Vest y Frazier publicaron un incremento en la sobrevida a 3 años en 74 pacientes tratados con orquiectomía comparados con 74 pacientes no tratados de la década anterior (50).

También en 1946, Nesbit y Plumb (51) compararon 795 pacientes que habían sido tratados antes del advenimiento de la terapia hormonal (grupo control histórico), con 75 pacientes tratados con orquiectomía o estrógenos.

Observaron que el 50% de los pacientes no tratados había muerto dentro del primer año, mientras que sólo el 17% del grupo bajo tratamiento falleció en ese tiempo. A los 2 años, el 80% de los no tratados falleció, contra el 50% del grupo con tratamiento hormonal.

A su vez, Nesbit y Baum (52), en una investigación estadística sobre 1818 pacientes tratados con orquiectomía bilateral o estrógenos que fueron comparados con el grupo histórico no tratado anterior, observaron que: a los 36 meses el grupo tratado presentó una sobrevida del 34% comparado con el 11% del grupo no tratado.

Los autores concluyeron que la terapia hormonal prolonga significativamente la sobrevida y que los máximos beneficios se obtienen cuando el tratamiento es iniciado lo antes posible una vez realizado el diagnóstico.

Estos estudios fueron severamente criticados por comparar un grupo histórico no randomizado y sin los beneficios de los adelantos médicos alcanzados en los años subsiguientes.

Estudios posteriores sugirieron que la hormonoterapia debería ser reservada para aquellos pacientes que obtengan un claro beneficio de ésta (pacientes sintomáticos).

Esto sería apoyado por numerosos autores basándose en las siguientes razones:

—la endocrinoterapia tardía es tan efectiva como la endocrinoterapia temprana en términos de la sobrevida global del paciente (Estudio V.A.C.U.R.G. 1).

—pacientes con lento crecimiento de las células tumorales andrógeno-sensibles permitiría el desarrollo de subpoblaciones celulares andrógeno-insensibles (53).

—mantener la calidad de vida del paciente sexualmente activo.

Actualmente numerosos grupos han favorecido la utilización de la terapia hormonal temprana en el cáncer de próstata avanzado (54, 55, 56, 57), basándose en los siguientes argumentos:

—en modelos animales, la sobrevida está relacionada con el tamaño tumoral al iniciar el tratamiento (58).

—la información del Estudio V.A.C.U.R.G. 2 sugiere que, de hecho, la endocrinoterapia prolonga la sobrevida del paciente en estadio D (59).

—los estadios C o D del cáncer de próstata no tratados son usualmente progresivos (60, 61).

—la terapia hormonal prolonga el intervalo libre de síntomas y mejora la calidad de vida al retrasar la progresión de la enfermedad, como lo demostró el estudio

V.A.C.U.R.G. 2 (62).

—la reducción del tumor podría incrementar la efectividad de las defensas antitumorales intrínsecas y de terapias alternativas (63).

—la progresión de la enfermedad puede asociarse con anorexia, pérdida de peso, dolor óseo, obstrucción ureteral e infravesical, etc. Estos síntomas a menudo revierten con la terapia hormonal tardía; pero en caso de que no se observe una respuesta favorable, se habría retrasado la utilización de tratamientos alternativos.

—por último, los efectos colaterales de la terapia hormonal pueden ser minimizados.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO HORMONAL

La dependencia del tamaño prostático de la función testicular fue reconocida por Harvey en 1616 (64).

En 1794, Hunter observó que la próstata no se desarrollaba normalmente luego de la orquiectomía (65).

En 1895, White, realizó la castración de 111 pacientes con hipertrofia prostática, y reportó una mejoría sintomática en aproximadamente el 80% de los pacientes que sobrevivieron al procedimiento; pero no especificó cuáles pacientes tenían cáncer de próstata (66).

Huggins y asociados (67, 68), fueron los primeros en establecer y demostrar que la orquiectomía era un tratamiento efectivo en pacientes con cáncer de próstata avanzado (69).

ORQUIECTOMIA

La orquiectomía bilateral remueve la mayor fuente de producción de Testosterona Circulante.

Con frecuencia se observa, luego de la orquiectomía, una llamativa desaparición de los dolores óseos producidos por las metástasis.

Su indicación más precisa es para cuando se requiere una rápida supresión tumoral, debido a que dentro de las 12 horas la testosterona desciende a los niveles de castración aceptados (menos de 50 ng/dl) (70).

Ningún otro tratamiento ha demostrado ser superior con respecto a los efectos inhibitorios del cáncer de próstata.

La orquiectomía es una operación simple y segura que puede ser realizada con anestesia local.

Dentro de los efectos adversos, golpes de calor son observados con frecuencia; estos pueden ser suprimidos con pequeñas dosis de D.E.S. (0,25 mg/día). El impacto psicológico también es un factor importante. Las alteraciones estéticas pueden resolverse con prótesis testiculares.

ESTROGENOTERAPIA

Los estrógenos tienen numerosas influencias sobre el

metabolismo de los andrógenos: suprimen la secreción hipofisiaria de LH (este sería el principal efecto de acción en el cáncer de próstata) (71), aumentan los niveles de globulina ligadora de esteroides sexuales, reducen la esteroidogénesis de testosterona en el testículo, incrementan la secreción de prolactina (efecto no deseado) e interfieren el metabolismo de los andrógenos en el tejido prostático (72, 73).

El dietilestilbestrol (DES) es el estrógeno oral más comúnmente utilizado. Otras preparaciones estrogénicas también suprimen los niveles de testosterona, pero no ofrecen ventajas con respecto al DES.

Inicialmente fueron usadas altas dosis de DES; pero, debido a la gran incidencia de alteraciones cardiovasculares (como revelaron los estudios del V.A.C.U.R.G.), la dosis recomendada es de 1 mg/día (74, 75). Se han sugerido también, dosis de 3 mg/día, ya que, se lograría una mejor supresión androgénica y no aumentarían significativamente las complicaciones cardiovasculares.

De todas formas en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, es recomendable utilizar otras formas de hormonoterapia (orquiectomía).

Otros efectos adversos son: ginecomastía dolorosa, la cual es frecuente y, es prevenida solo parcialmente con la irradiación mamaria previa al tratamiento (900 a 1500 rads en 2 o 3 días (76), náuseas, vómitos y edemas periféricos. Los niveles de castración de la Testosterona son usualmente alcanzados entre 7 y 21 días con dosis de 3 mg/día (77).

ANTIANDROGENOS

Si bien el mecanismo de acción periférico es idéntico para todos los antiandrógenos - bloqueo competitivo -, es necesario distinguir 2 tipos del antiandrógenos completamente distintos;

a) Antiandrógenos simples: Flutamida y Anandrón; llamados así por poseer un efecto exclusivamente antiandrogénico, careciendo de cualquier otra influencia endócrina.

b) Antiandrógenos esteroides: Acetato de Ciproterona y Acetato de Megestrol, que tienen propiedades gestágenas adicionales.

De su mecanismo de acción diferente resultan consecuencias de importancia para la aplicación clínica.

a) Antiandrógenos Simples

Surgieron como una alternativa para inhibir los efectos de los andrógenos suprarrenales.

Han demostrado ser efectivos en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. En modelos animales causan atrofia prostática sin cambios estructurales a nivel testicular (78, 79, 80, 81). El mecanismo de acción, sería por competición a nivel de los receptores androgénicos intracelular

res del tejido diana (81, 82). Aunque numerosos autores reportaron una respuesta objetiva favorable en pacientes tratados con Flutamida (dosis de 750 mg/día a 1,5 g/día) 78, 79, 83, 84, 85, 86, ésta no ha demostrado ser superior a la orquiectomía o estrógenos. También se ha observado en pacientes refractarios a la terapia convencional una respuesta favorable en el 25% de los casos, aunque de muy corta duración (78). Los antiandrógenos desplazan de sus receptores, a nivel hipotálamo hipofisiario, a los andrógenos simulando a nivel central un déficit androgénico; lo cual desencadena un incremento en la liberación de LH-RH y LH.

De esta forma, la síntesis de testosterona es estimulada, produciéndose una hiperplasia de las células de Leydig (80, 84, 87, 88). Esto explica por qué los antiandrógenos simples alteran sólo pasajeramente la espermatogénesis.

La acción antiandrogénica a nivel prostático puede quedar suprimida durante administraciones prolongadas, debido al aumento de testosterona. Se necesitaría elevar en forma progresiva las dosis de antiandrógenos para lograr el efecto competitivo deseado, alcanzándose dosis que exceden los límites de la tolerancia (80, 81, 87, 89, 90).

El incremento del estradiol (por aromatización de la testosterona en exceso) y de la prolactina, podría estar relacionada con la frecuente aparición de la ginecomastía. Las limitaciones anteriores no observan cuando se utilizan antiandrógenos simples en combinación con la orquiectomía o Agonistas LH-RH. Esto fue sugerido originariamente por Labrie y col. (80, 87).

b) Antiandrógenos Esteroides

Acetato de Ciproterona (ACP): es un esteroide sintético con importante actividad antiandrogénica e intensas características gestágenas; por lo que inhibe la secreción de gonadotrofinas y por lo tanto, la biosíntesis de testosterona (1, 92).

Existen controversias acerca de su acción antigonaotrófica (93, 94).

A. Knuth, R. Hano y col. (95) demostraron que la LH sérica disminuye luego de 14 días de tratamiento con ACP, aunque podría retornar a los niveles previos en terapias prolongadas.

Neumann y col. (96) sostienen que, aunque el efecto antigonaotrófico e inhibitorio de la biosíntesis de la testosterona no es tan intenso como bajo la terapia con estrógenos, la acción antiandrogénica adicional del ACP permitiría alcanzar el efecto deseado.

En contraste, se ha demostrado cierta actividad androgénica asociada al ACP en ratas (97, 98), acción completamente opuesta al objetivo del tratamiento en el cáncer de próstata avanzado.

Posee también actividad glucocorticoidea, lo que podría tener influencias negativas sobre las defensas inmunitarias del paciente (97).

De todas formas, numerosos autores han publicado resultados similares a los obtenidos con la castración o estrógenos (99, 100, 101).

Bruchovsky y col. (1988) (102) observaron que el descenso en los niveles de testosterona sérica es más acentuado y prolongado si el ACP (200 mg/día) es asociado con bajas dosis de DES (0,1 mg/día) y en 51 pacientes con estadio D1 los resultados fueron: 13% respuesta completa, 69% respuesta parcial y el 16% permaneció estable.

El tiempo medio de progresión de la enfermedad fue de 17 meses y el tiempo medio de sobrevida fue de 23,5 meses.

Se observa ginecomastía y reacciones tóxicas cardiovascularmente en aproximadamente 10-15% de los pacientes con el uso de ACP (103).

Acetato de Megestrol: Es un esteroide sintético utilizado en los Estados Unidos para el tratamiento paliativo del cáncer de mama.

Posee acción antigonaotrófica, lo que conduce a la supresión de la liberación de testosterona. Además, disminuye la concentración de Dihidrotestosterona a nivel prostático (104).

Su principal desventaja es que se produce un escape o "fuga" de la supresión de testosterona luego de 2 a 6 meses de iniciado el tratamiento, retomando los niveles de testosterona a límites normales.

Geller y col. (105) por esta razón asociaron el acetato de megestrol, 0,1 mg de DES, observando niveles de testosterona comparables a los obtenidos con la castración.

Johnson y col. (106) observaron una respuesta favorable a la orquiectomía en 8 pacientes que presentaban síntomas de progresión de la enfermedad bajo tratamiento con Acetato de Megestrol. Esto sugiere una respuesta hormonal incompleta con el uso de este antiandrógeno.

Inhibidores de la Esteroidegénesis

Comprende sustancias como: Aminoglutetimida, Espiuronolactona y Ketoconazol. El más utilizado es el Ketoconazol, ampliamente difundido como antifúngico. A dosis elevadas bloquea la síntesis de testosterona en un paso dependiente del citocromo P-450 (107).

Con dosis de 300 a 400 mg c/8 horas, se obtiene un descenso de la testosterona a niveles de castración; siendo este efecto reversible y dosis dependiente (108, 109).

Se ha utilizado el Ketoconazol como alternativa para aquellos pacientes que presentan dolor óseo luego de realizada la orquiectomía obteniéndose una respuesta favorable en aproximadamente la mitad de los casos. Los efectos adversos son importantes. Frecuentemente se observa con las dosis necesarias para el tratamiento de cáncer de próstata: náuseas, vómitos y hepatotoxicidad, que pueden obligar a suspender el tratamiento.

AGONISTAS LH-RH

(Leuprolide - Goserelin - Buserelin - Zoladex)

En 1971, Schally y col. descubrieron la estructura de la LH-RH. Desde entonces, se han desarrollado numerosos análogos sintéticos de mayor potencia que la LH-RH por tener una mayor afinidad por el receptor y una reducida susceptibilidad a la degradación enzimática (110). Todos ellos han demostrado resultados similares en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado (111).

Su mecanismo de acción se basa en la intensa estimulación de la liberación de LH hipofisiaria. Luego de una fase inicial durante la cual la hipófisis libera LH en forma incrementada con el consiguiente aumento en los niveles de testosterona (el pico máximo puede superar en 150 a 170% los niveles basales hacia el tercer o quinto día) (112), se produce una disminución de los receptores hipofisarios de LH-RH y agotamiento de la secreción de LH. Como consecuencia de esto, la testosterona desciende a niveles de castración hacia la tercer o cuarta semana de iniciado el tratamiento.

Es posible la vía de administración inhalatoria intranasal de esas sustancias (ajustando la dosis), pero la mayoría de los estudios clínicos han utilizado la vía subcutánea (113).

—Smith (1984) (114), en 30 pacientes con enfermedad metastásica, utilizando 1 mg/día subcutáneo de leuprolide, observó que la incidencia y duración de las respuestas favorables, fue similar a las obtenidas con los tratamientos convencionales.

—Waxman (1983) (115) utilizando Buserelin, por vía intranasal en dosis de 200 mg/5 veces por día observó que de 22 pacientes, 18 respondieron favorablemente.

—El mayor estudio randomizado fue conducido por el grupo de estudio Leuprolide (116). Sobre 199 pacientes que recibieron 1 mg/día subcutáneo de Leuprolide o 3 mg/día de DES, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la respuesta tumoral y a la tasa de sobrevida.

—P. Smith y P. Whelan y col. (1988) (117) en 191 pacientes tratados con Zoladex de depósito en dosis de 3 y 6 mg cada 28 días (subcutáneo) observaron un ascenso en los niveles de testosterona durante la primera semana de tratamiento, acompañado en el 2% de los pacientes de un incremento transitorio de los dolores óseos. La respuesta objetiva y subjetiva global fue similar a aquellas obtenidas con orquiectomía o estrogenoterapia. Impotencia y disminución de la libido se observó en la mayoría de los pacientes.

—Parmas y col. (1987) (118) no hallaron diferencias significativas cuando compararon Zoladex vs. orquiectomía en pacientes con estadio D2 de cáncer de próstata.

—Iversen y col. (grupo Dinamarca) (119) evaluaron la respuesta a la administración de Zoladex Depot en 53 pacientes. El 68% obtuvo una respuesta subjetiva favorable, 34 pacientes obtuvieron una respuesta objetiva. La duración media de respuesta al tratamiento fue de 10 meses. A

32 pacientes se les realizó la orquiectomía como segunda línea de tratamiento cuando evidenciaron signos de progresión de la enfermedad; no se observaron cambios significativos en los niveles de testosterona ni respuestas clínicas convincentes. Esto indicaría una completa resistencia cruzada entre estas dos modalidades terapéuticas.

—Soloway y el Grupo de Estudios Leuprolide (1990) (120) evaluaron la seguridad y eficacia de la fórmula Leuprolide Depot (7,5 mg intramuscular cada 4 semanas) en 54 pacientes. Los niveles de castración se alcanzaron a los 21 días de tratamiento. Tanto la supresión de testosterona como la respuesta objetiva global no fue diferente de las observadas en los pacientes con inyección diaria de Acetato de Leuprolide. Los efectos adversos más frecuentes fueron golpes de calor, edemas periféricos, náuseas.

El 10-15% de los pacientes tratados exclusivamente con análogos LH-RH muestran síntomas de exacerbación tumoral en la fase inicial del tratamiento debido al aumento de los niveles plasmáticos de Testosterona.

—Waxman y col. (121) observaron que el 53% de los pacientes con dolor óseo incrementaban sus síntomas durante el primer mes de tratamiento.

Estos efectos no deseados en la fase inicial del tratamiento con LH-RH pueden ser evitados con la administración de antiandrógenos (122).

—Schulze (1990) analizó la influencia endócrina de diferentes antiandrógenos asociados con Zoladex. Observó que tanto la Flutamida como el Acetato de Ciproterona, administrados durante 7 días previos al inicio del tratamiento con Zoladex, evitaron el incremento inicial en los valores de Fosfatasa Ácida Prostática (expresión de exacerbación tumoral). En cambio el grupo de pacientes con Zoladex solo y con Flutamida 24 horas antes, presentó un aumento significativo en los niveles de PAP.

—Numerosos autores sugieren que deberían excluirse del tratamiento inicial con LH-RH aquellos pacientes con compromiso neurológico o con enfermedad metastásica que comprometa la vida, debido a que se requiere una rápida supresión de los niveles de testosterona.

—Los resultados en el resto de los pacientes con enfermedad avanzada de cáncer de próstata, en términos de respuesta tumoral, tiempo de progresión y sobrevida, son equivalentes a los obtenidos con orquiectomía o estrógenos (123) (124).

BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL

Huggins y Scott (125) fueron los primeros en practicar una adrenalectomía en pacientes con cáncer de próstata, con la idea de realizar un ablación androgénica total.

Brendler (126), en trabajos retrospectivos, halló sólo un 6% de respuestas objetivas luego de la adrenalectomía en pacientes con cáncer de próstata, siendo las mismas de muy corta duración.

SAU

Varios grupos de trabajo recomiendan el bloqueo androgénico total basado en el supuesto de que los andrógenos adrenales residuales pueden ser suficientes para estimular el crecimiento de células tumorales especialmente sensibles a los andrógenos e inducir con ellos la progresión tumoral (127).

Fowler y Whitmore (128) observaron que aún en pacientes que sufrieron progresión de la enfermedad luego del tratamiento endócrino, el 97% poseen tumores andrógenos sensibles capaces de responder rápidamente a la administración de andrógenos.

Labrie y col. probablemente hayan sido los primeros en proponer que los análogos LH-RH deberían administrarse en combinación con los antiandrógenos (129). Trataron 30 pacientes en estadio C y D con LH-RH y Flutamida, observando una respuesta positiva objetiva en el 97% (el tiempo medio de seguimiento fue sólo, o de 4,2 meses). Los autores sugieren que el bloqueo androgénico total como primera línea de tratamiento produce una tasa de respuesta 25 a 30 por ciento más alta que la obtenida con la hormonoterapia convencional (130).

Beland y col. (131) compararon en 211 pacientes orquiectomía sola con orquiectomía más Anandrón y LH-RH más Anandrón. La mejor respuesta objetiva fue superior en aquellos que recibieron antiandrógenos: 91% Buserelin más Anandrón, 84% orquiectomía más Anandrón y 61% orquiectomía sola. Sin embargo estas diferencias no se mantuvieron más allá de 12 meses. La supervivencia a 18 meses fue del 60% en los tres grupos.

Brisset y col. (1987) realizaron un trabajo multicéntrico sobre 195 pacientes divididos en tres grupos: orquiectomía más placebo, orquiectomía más Anandrón 150 mg/día y orquiectomía más Anandrón 300 mg/día.

Usando los criterios de NPCP, la mejor respuesta objetiva (regresión) se observó en 61% de los pacientes en los dos grupos con Anandrón comparados con 33% de orquiectomía más placebo. El intervalo libre de progresión a los 6 meses fue mayor en ambos grupos con Anandrón (83% y 84%) que el grupo de orquiectomía sola (70%). Sin embargo a los doce meses y 18 meses los resultados fueron similares en los tres grupos y no hubo diferencias significativas globales. El tiempo medio de progresión fue de 12 o 13 meses en los tres grupos. Similar a lo obtenido con Leuprolide solo o estrógenos en el Grupo de Estudios Leuprolide (1984).

CONCLUSION

Podríamos decir que no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto al número de respuestas objetivas y al tiempo de progresión de la enfermedad, entre el bloqueo androgénico total y la supresión simple de los andrógenos testiculares.

De todas formas sí existe alguna diferencia en favor del bloqueo androgénico total, lo cual no puede ser ignorado.

A pesar de la ablación de la producción suprarrenal de andrógenos (en diferentes formas incluida la suprarrenalectomía) ha resultado en general, inútil como tratamiento de los pacientes que han recaído después de recibir tratamiento hormonal.

Resulta más satisfactorio teóricamente el enfoque terapéutico que intenta eliminar la producción alternativa de las fuentes de andrógenos.

La disponibilidad de nuevos fármacos o combinaciones capaces de suprimir los efectos de los andrógenos testiculares y suprarrenales han marcado un renovado interés por la ablación androgénica total.

A pesar que más del 70% de los pacientes responden al tratamiento endócrino, la supervivencia media de aquellos con cáncer avanzado de próstata es de 1,9 años (132). Y, una vez que la enfermedad ha progresado, la expectativa de vida a los 6 meses es menor del 50%.

A su vez la evidencia de existencia de sub-poblaciones celulares andrógenos-independientes en el cáncer de próstata, demuestran que ninguna forma de terapia hormonal es curativa.

Para aquellos pacientes que aceptan la orquiectomía existen escasas razones para proponer alguna otra forma de terapia hormonal, ya que no existen datos convincentes de que éstas sean más efectivas que la orquiectomía.

La administración de estrógenos orales es la forma alternativa más utilizada. Dosis de 5 mg están asociadas significativamente a complicaciones cardiovasculares y 1 mg podría suprimir incompletamente los niveles de testosterona.

Para aquellos pacientes que rechazan la orquiectomía y aquellos que presentan una historia de enfermedad cardiovascular la utilización de análogos LH-RH es una alternativa de tratamiento para el cáncer de próstata avanzado.

REFERENCIAS

1. Longstaff, G.: *Cases of fungus hematodes in Medico-Chirurgical Transactions* (Vol. 8). London, Logman, Hurst, Rees, Ome and Brown, 1817, Pl. p. 279.
2. Thompson, H.: *The Enlarged Prostate, its Pathology and Treatment*, London, John Churchill, 1858 p. 212.
3. Thompson, H.: *the diseases of the Prostate, their Pathology and Treatment* Londo, John Churchill, 1863.
4. Wein, A. J.; Malkowicz, S. B.: *Cancer of the Prostate. Curren Practice/Future Directions*, part I 1989.
5. Silverberg, E.; Lubera J. A.: *Cancer statistics 1989 CA 1989; 39:3-20*;
6. Silverberg, E.; Lubera, J. A.: *Cancer statistics 1989 CA 1989; 39:3-20*.
7. Franks, L. M.: *Latent carcinoma of the Prostate. J. Pathol Bacteriol 1954; 69: 603-616*.
8. Franks, L. M.; Durh, M. B.: *Latency and progression in tumors: The natural history of prostatic cancer. Lancet 1956; 2:1037*.
9. Stamey, T. A.: *Cancer of the prostate*, in Stamey T. A. (ed): *Monographs in Urology*. 1983; 4:68-92.
10. Saitoh, H.; Hilda M, Shimbo, T. et al: *Metastatic paterna of prostate cancer: Correlation between sites and number of organs involved: Cancer 1984; 54: 3078-3084*.

11. McLaughlin, A. P.; Saltzstein, S. C.; McCullough, D. C.; et al: Prostatic carcinoma: Incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J. Urol* 1976 115:89-94. Catalona W. J; Patterns of dissemination, in Catalona, W. J. (ed): Prostate cancer. New York, Grune & Stratton, Inc. 1984, pp 33-39.
12. Legge, D. A.; Good C., A.; Ludwing, J.: Roentgenologic features of pulmonary carcinomatosis from carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol* 1971; 111:360-364.
13. Paulson, D. F.: Management of prostatic malignancy, in Dekernion, J. B.; Paulson, D. F. (ed): Genitourinary cancer. Management. Philadelphia, Lea and Febiger, 1987, pp 107-160.
14. Schmidt, J. D.; McLaughlin, A. P. III; Saltzstein, S. L. et al: Risk factors for the development of distal metastasis in patients undergoing pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. *Am J Surg* 1982; 144: 131-135.
15. Blackard, C. E.; Byard, D. P.; et al: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma: A re-evaluation *Urology* 1973; 1:553-560
16. Slack, H. H.; Mittleman, A. et al: Investigators in the National Prostatic Cancer Project: the importance of the stable category for chemotherapy treated patients with advanced and relapsing prostate cancer. *Cancer* 1980; 46: 2393-2402.
17. Mohler, J. L.: Prognosis Assessment in Prostatic Carcinoma. Current Practice/ Future Directions, part I, 1989.
18. Brendler, H.: Cancer of the urogenital tract: prostatic Cancer therapy with orchiectomy or estrogen, or both *JAMA* 210: 1074 (1969).
19. Isaacs, J. T.; Heston, W. D. W.; Weissman, R. M.; et al: animals models of the hormone-sensitive and insensitive prostatic adenocarcinoma, Dunning R-3327-H, R-3327HL, and R-3327-AT. *Cancer Res* 38:4353, 1978.
20. Brendler, H.: Adrenalectomy and hypophysectomy for prostatic cancer. *Urology* 2: 99, 1973.
21. Gleason, D. F.; McIlvinger, G.T.; the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading: and clinical staging. *J. Urol.* 1974; 111:58.
22. Harada, M.; Mostofi, F. K.; Coria, D. K.; et al: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treat Rep* 1977: 61: 223-225.
23. Gaeta, J. F.; Asirwatham, J. E.; Miller, G. et al: Histologic grading of primary prostatic cancer. A new approach to an old problem. *J. Urol* 1980; 123:689-693.
24. Mohler, J. L.; Partin A. W.; Prediction of prognosis in stage A-2 prostatic carcinoma (abstract). *J. Urol* 1988; 139:287.
25. Diamond, D. A.; Berry, S. J.; Jewett, H. J.; et al: A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: Relative nuclear roundness. *J. Urol* 1982; 128: 729-734.
26. Tannenbaum, M.; Tannenbaum, S.; De Sanctis, P. N.; et al: Prognostic significance of nucleolar surface area in prostate cancer. *Urology* 1982; 19: 546-551.
27. Doyle, M.; Mohler, J. L.: Prediction of metastatic potential of aspirated prostatic cancer cells. (abstract) *J. Urol* 1989; 181A.
28. Barrack, E. R.; Tindall, O. J.: Current concepts and approaches to the study of prostate cancer. *Prog. Clin Biol Res* 1987; 239: 155-187.
29. Lubahn, O. B.; Joseph O. R.; Sullivan, P. M.; et al: Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the x chromosome. *Science* 1988; 240: 327-330.
30. Gutman, A. M.; Gutman, E. B.: an acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin Invest* 1938: 17-473.
31. Lightner, O. J.; Longe, P. H.: Tumor markers in the management of urologic neoplasms. *AUA Update. Series* 1987: 36: 2/7.
32. Heller, J. E.: Prostatic acid phosphatase: Its current clinical status. *J. Urol* 1987; 137: 1091-1103.
33. Mathes, G.; Richmund, S. G. and Sprunt O. A.: The use of L-triurate in determining "prostatic serum acid phosphatase: a report of 514 cases. *J. Urol.* 75: 143, 1956.
34. Chan, D. W.; Bruzel, D. J.; Oesterlin, J. E.; Rock, R. C.; and Walsh, P. C.: Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer; a monoclonal and polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem*, 33: 1916, 1987.
35. Maatman, T. J.; et al: The role of serum prostatic acid phosphatase as a tumor marker in men with advanced adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 132: 58, 1984.
36. Paulson, D. F.; Laszlj, J.; et al: Treatment of metastatic endocrine-unresponsive carcinoma of the prostate gland with multiagent chemotherapy: indicators of response to therapy. *J. Natl. Cancer. Inst.* 63:615, 1979.
37. Lightner, D. J.; Lange, P. H.: Tumor markers in the management of urologic neoplasms *AUA Update Series* 1987; 36:2-7.
38. Bahnon RR, Catalona, W. J.: Adverse implications of acid phosphatase levels in the upper range of normal *J. Urol* 1987; 137: 427-430.
39. Stamey, T. A.; Yang, N.; Hay, A. R.; et al: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J. Med* 1987; 317: 909: 916.
40. Braver Mia, Lange, P. H.: PSA in the screening, staging and followup of early state prostate cancer: A review of recent developments. *World J. Urol* 1989, in press.
41. Babajan, R. J.; Fritsche Ha, Evans, P. B.: Prostatic specific antigen: The relationship of serum concentration to age and prostatic gland volume (abstract) *J Urol* 1989; 141: 183 A.
42. Maatman, T. J.: The role of prostate specific antigen as a tumor marker in men with advanced adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 141: 1378 - 1380, 1989.
43. Hudson Ma., Bahnon Rb.; Catalona, W. J.: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* in press.
44. Eroole C. J.; Lange, P. H.; et al: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patient with prostatic cancer. *J Urol* 138:1181-1184, 1987.
45. Ahmann, F. R.; Schiffman, R. B.: Prospective comparison between serum monoclonal PSA and PAP: Measurements in Metastatic Prostatic Cancer. *J Urol* 1987. Vol 137, March.
46. Multivariate Analysis of Prognostic Factors in Patients with Advanced Prostatic Cancer: Results From 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer Trial. *J Urol* 141: 883-888, 1989.
47. Vermeulen, A.; Verdonck, L.: Studies of the binding of testosterone to human plasma. *Steroids*. 11:609, 1968.
48. Walsh, P. C.: Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin N Amer*, 2:125, 1975.
49. Anderson, K. M.; Liao, S.: Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei. *Nature*, 219: 277, 1968.
50. Vest, S. A.; Feazier, T. H.: Survival following castration for prostatic cancer. *J Urol* 56: 97, 1946.
51. Nesbit, R. M.; Plumb, R. T.: Prostatic carcinoma: a followup of 795 patients treated prior to the endocrine era and a comparison of survival rates between these and patients treated by endocrine therapy. *Surgery* 20:263, 1946.
52. Nesbit, R. M.; Baum, W. C.: Endocrine control of prostatic carcinoma: clinical and statistical survey of 1818 cases. *JAMA* 143:1317, 1950.
53. Isaacs, J. T.: Mechanisms for and implications of the development of heterogeneity of androgen sensitivity in prostatic cancer. in Owens A. H., Coffey D. S., and Baylin S. E. (eds.): tumor cell Heterogeneity: Origins and implications, New York, Academic Press, 1982, p 99.
54. Glasman, R. W.; Robinson, M. R. G.: Cardiovascular complications in the treatment of prostatic carcinoma. *Brit J Urol* 53:624-626, 1981.
55. Labrie, F.; Belanger, A.; Cusan, L.; Seguin, C.; Pelletier, G.; et al: Antifertility effects of LHRH agonist in the male. *J Androl* 1: 209-228, 1980.
56. Faure, N.; Belanger, A.; et al: Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (GNRH) agonist in adult men. *Fertil Steril* 37:416-424, 1982.
57. Santen, R. J.; Smith, J.; et al: Use of Gn RH hormone agonists analogs. In: LHRH and its Analogues - a new class of contraceptive and therapeutic agents. Vickery, B.; Nestor, Jr. J. J.; Hafez, E. S. E. (eds.) MTP Press, Boston 1984
58. Labrie, F.; Belager, A.; et al: Simultaneous administration of pure antiandrogens, a combination necessary for the use of luteinizing hormone - releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci Usa* 81:3861-3863, 1984.
59. Lepor, H.; Ross, A.; Walsh, P. C.: The influence of hormonal therapy on survival of men with advanced prostatic cancer *ibid* 128:335 (1982).
60. Labrie, F.; Ferland, et al: Inhibitory effects of LHRH and its agonists on testicular gonadotropin receptors and spermatogenesis in the rat. In: Endocrine Approach to Male contraception, Hansson V (ed). *Int J Androl (suppl 2)* 303-308, 1978.
61. Johnson, D. E.; Murphy, G. P., et al: National randomized Study of chemotherapeutic agents in advanced prostatic carcinoma: progress report - *Cancer Treat Rep* 61:317, 1977.
62. Myers, R. P., et al: Hormonal Treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage 01 prostate cancer. *J Urol* 130:99, 1983.
63. Wenderoth, U. K.; Jacobi, G. H.: Three years of experience with GnRH analogue Buserelin in 100 patients with advanced prostatic cancer. In: LHRH and its Analogues: Basic and clinical Aspects, Labrie, F.; Belanger, A.; Dupont, A. (eds.). *Excerpta Medica*, 349-357, 1984.
64. Whitteridge, G.: the anatomical lectures of William Harvey, London, Livingstone with the Royal College of Surgeons 1964.
65. Palmer, J. F.: The surgical works of John Hunter, FRES, with notes. Longmans, 1837.
66. White, J. W.: The results of double castration in hypertrophy of the prostate,

- Ann Surg 22:1, 1985.
67. Huggins, C.; et al: Quantitative studies of prostatic secretion; characteristics of normal secretion; influence of thyroid, suprarenal and testes extirpation and androgen substitution on prostatic output. *J. Exp Med* 70:543, 1939.
 68. Huggins, C. and Clark, P. J.: Quantitative Studies of Prostatic secretion II The effect of castration and estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate gland of dogs, *ibid* 72:747, 1940.
 69. Huggins, C.; Stevens, R. E. and Hodges, C. V.: Studies of prostatic cancer II The effect of castration on clinical patients with carcinoma of the prostate, *Arch Surg* 43: 209, 1941.
 70. Smith, J. A. Jr.: New Methods of Endocrine Management of Prostatic Cancer. *J Urol* 137:1, 1987.
 71. Fergusson, J. D.: The basis of endocrine therapy in BA Stoll (Ed.): *Endocrine Therapy in Malignant Disease*. London, W. B. Saunders, 1972 p 232.
 72. Farnsworth, W. E.: A direct effect of estrogens on prostatic metabolism of testosterone, *Invest Urol* 423, 1969.
 73. Giorgi, E. P.; et al: Androgen dynamics in vitro in the human prostate gland, *Biochem J* 126:107, 1972.
 74. Byar, D. P.: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies on cancer of the prostate, *Cancer* 32: 1126 (1973).
 75. Bailar, J. C. III and Byron, D. P.: Estrogen treatment for cancer of the prostate, *Cancer* 26:257, 1970.
 76. Alifhan, Holsti L. R.: Prevention of gynecomastia by local roentgen irradiation in estrogen-treated prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 3: 183. 1969.
 77. Shearer et al: Plasma Testosterone: an accurate monitor of Hormone Treatment in Cancer of Prostate: *Br. J Urol* 45:668, 1973.
 78. Sogani, P. C., et al: Advanced prostatic carcinoma: flutamide therapy after conventional endocrine treatment. *Urology* 6:164-166, 1975.
 79. Stolar, B.; Albert, D. J.; S. C. H. 13521 in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 111:803-807, 1974
 80. Seguin, C.; Labrie, F.; et al: Additive inhibitory effects of treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen on androgen-dependent tissues in the rat. *Mol Cell Endocrinol* 21:37-41.1981.
 81. Labrie, F.; et al: Action of a non = steroidal antiandrogen, RU 23908, in peripheral and central tissues. *J. Steroid Biochem* 11:93-99, 1979.
 82. Simord, J.; Labrie, F.; et al: Characteristics of interaction of the antiandrogen Flutamide with the androgen receptor in various target tissues. *Mol Cell Endocrinol* 4:261-270, 1986.
 83. Aiharr, R. A.; et al: Flutamide therapy for carcinoma of the prostate. *South Med J* 71:798-801, 1978.
 84. Prout Jr., G. R.; McLaughlin, J.; et al: Prostatic cancer and S CH 13521: II. Histological alterations and the pituitary gonadil axis. *J Urol* 113:834-840, 1975.
 85. Irwin, R. J.; Prout Jr., G. J.: A new antiprostatic agent for treatment of prostatic carcinoma. *Surg Forum* 24:536-538, 1973.
 86. Hellman, L.; et al: the effect of flutamide on testosterone metabolism and the plasma levels of androgens and gonadotropins. *Clin Endocrinol Metab* 45:1224-1229, 1977.
 87. Lefebvre, F. A.; Labrie, F.; et al: combined long - term treatment with an LHRH agonist and a pure antiandrogen blocks androgenic influence in the rat. *The Prostate* 3:569-578, 1982.
 88. Neumann, F.; et al: Central actions of antiandrogens. In: *Androgens and Antiandrogens*, Martini, L.; Motta, L. (eds.). Raven Press, New York, 163-171, 1977.
 89. Neumann, F.; Schenck, B.: New antiandrogens and their mode of action. *J. Reprod Fertil (suppl)* 24:129-145, 1976.
 90. Knut, Hano et al: *J. Clin. Endocrin. Metab.* Vol 59, 5. 1984.
 91. Neumann, F.; et al: Pharmacology an clinical uses of cyproterone acetate. In: B. J. A. Furr, A. Wakeling (eds.): *Pharmacology and clinical uses of inhibitors of hormone secretion and action*, Chap 7, pp 132-159, 1987.
 92. Neumann, F. G. H.; Jacobi: Antiandrogens in tumour therapy. In: B. J. A. Furr (ed.): *Clinics in oncology*, Vol I, Chaps 3, pp41-64, 1982.
 93. Neumann, F.; et al: Moglich keiten des Androgenet zugs und der Totalen Blockade. In: R. Nagel (ed): *Konservative therapie des Prostatakarzinoms*, pp61-86, 1987.94. Neumann, F.; et al: Central actions of antiandrogens. In: L. Martini, M. Motta (eds.): *Androgens and Antiandrogens*. pp163-177, 1977.
 95. Knuth A, Hano R et al: Efecto de la flutamida o del ACP sobre las hormonas pituitarias y testiculares en el varón normal. *J. Clin. Endocrin. Metab.* Vol 59, 1984.
 96. Neumann, F. y col.: Fundamentos farmacológicos de la privación androgénica mediante diferentes antiandrogénos y su combinación con agonistas - LH RH. *New Der. in Biociencias* 4 End. Manag. of Prostatic Cancer Walter de Gmyter % Co. 1988.
 97. Nery, R.; Meyer, J. G.; et al: Biological studies on an antiandrogen (SH-714). *Eur J Pharmacol* 1:438-444, 1967.
 98. Sufrin, G.; Coffey, D. S.: A new model studying the effects of drugs on prostatic growth. I Antiandrogens and DNA synthesis. *Inv. Urol* 11: 45-54, 1973.
 99. Scott, W. W.; Schirmer, H. K. A.: A new oral progestational steroid effective in prostatic cancer. *Trans Amer Ass genitoriuin Surg.*, 58, 1966.
 100. Wein, A. J. and Murphy, J. J.: Experience in the treatment of Prostatic carcinoma whit cyproterone acetate. *J Urol* 109:68 1973.
 101. Smith, R. B. et col.: Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 110:106. 1973.
 102. Bruchoovsky y col.: *J Urol* Vol 140. Decembre 1988.
 103. Pavone, Macaluso et al: Comparison of DES, Cyproterone acetate and Medroxyprogesterone in the treatment of Advance Prostatic Cancer. *J. Urol* 1986, 136:624-631.
 104. Geller, J.; Geller, S. et al: Effect of megestrol acetate (Megace on Steroid metabolism and Steroid - protein binding in the human prostate. *J Clin Endocr. Metab.* 43:1000, 1976.
 105. Geller, J. et al: Medical castration of males with megestrol acetate and small doses of diethylstil bestrol. *J Clin Endocrinol Metab* 52:5786, 1981.
 106. Johnson, D. E.; et al: Megestrol acetate for treatment of the prostate. *J. Surg Oncol* 7:9, 1975.
 107. Pont, A.; Stevens D. A. et al: Ketoconazole block adrenal steroid synthesis. *Ann intem* 97:3,70 1982.
 108. Denis, L.; Chaban, M.; Mahler, C.: Clinical applications of Ketoconazole in prostatic cancer. In: *Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer*. Edited by: F. H. Schroeder and B. Richardi. p 319, 1985.
 109. Trachtenberg, J.: *Endocrina Therapy: non - estrogenic pharmacological manipulation*. *Sen Urol* 1:288, 1983.
 110. Jacobi, G. A.; Wenderoth, U. K.: Gonadotropin - releasing hormone analogues for prostate cancer: an toward side effects of high dose regimens arquite a therapeutical dimension. *Env col* 8: 129, 1982.
 111. Wenderoth, Jacobi, G. et al: Endocrine studies with a gonadotropin - releasing hormone analogue to achive with draw al of testosterone in prostate carcinoma patients. *Eur Urol* 8:1982.
 112. Warner, B.; Santen, R. J.; et al: Effect of very high dose D. Leucine 6 - gonadotropin - releasing hormone proethylamide on the hypotalamic - pituitary testicular axis in patients with prostatic cancer. *J Clin Invest* 71:1842, 1983.
 113. Belanger, A.; Labrie Fetal: Inhibitory effects of a single intranasal administration of (O-ser (TBU) 6, des - Gly-NH 210) ethylamide a potent LH RH agonist on serum steroid levels in normal adult men. *J Steroid Biochem*, 13:123, 1980.
 114. Smith, J. A. Jr.; Androgen suppresion by a gonadotropin releasing homoe analogue in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 131: 110, 1984.
 115. Waxman, J. H. et al: Treatment of advanced prostatic cancer with busarelin, an analogue of gonadotropin releasing hormone. *Brit J Urol* 55:737, 1983.
 116. Glod, L. M. and Smith, J. A. Jr. for the Leuprolide Study Group: Long Term suppression of LH, FSH, and Testosterone by daily administration of Gn RH analog. *Amer J Med*, in preas.
 117. Whelam, Smith et al: Long Term Therapy with Depot LH RH analogue (zoladex) in patients with advanced prostatic Carcinoma. *J Urol* 1988. Vol 140. October.
 118. Pattnay y col: orchiectomy versus long - acting D. Tup 6 LH RH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol*, 1987.
 119. I Versen y col: *Scan J Urol Nephrol* 23, 1989.
 120. Soloway, M., grupo Leuprolide: Clinal study of Leuprolide Depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* Vol 143, 1990.
 121. Waxman, J.; et al: Importance of early tumour exacerbation in patients treated with longacting analogues of gonatropin releasing hormone for advanced cancer. *Brit Med J* 291: 1387 1388 1985.
 122. Labrie, F.; et al: Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone - releasing hormone agonist. *J Urol* 138:804, 1987.
 123. Bailar, J. C. III Byard, D. P.: Estrogen treatment for cancer of the prostate Early results with 3 doses of diethylstilbestrol and placebo. *Cancer*, 26:257, 1970.
 124. Turkes, A. O. et al: Management of patients with advanced carcinoma of the prostate: a randomized phase III trial of Zoladex against castration by the British Prostate Group In: *Hormonal Therapy of Prostatic Diseases* Medicom, 1987.
 125. Huggins, C.; Scott. W. W.: Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer: Clinical Features and urinary excretion of 17 Ketosteroids and Strogens. *Ann Surg* 1945 122:1031-1041.
 126. Brendler, H., Adrenalectomy and hypophysectomy for prostatic cancer. *Urology* 1973; 2:99-101.
 127. Labrie, F. et al: New hormonal treatment in cancer of the prostate: combined administration of an LH RH agonist and antiandrogen. *J. Steroid Biochem* 19 (1983) 999:1007.

128. Whitmore, W.; Fowler, Jr. I. E.: The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 126:372-375, 1981.
129. Labrie, F. et al: Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: *Important Advances in Oncology* 1985 part 22, chapt 10, pp 193-217, 1985.
130. Labrie, F.; Huele, J. G.; et al: New approach in the treatment of prostate cancer:

- complete instead of partial withdrawal of androgens.
131. Beland, G.; et al: Total androgen blockade for metastatic carcinoma of the prostate. Presented at the International Congress on the Prostate Cancer, Milan, Italy, 1987.
132. Walsh, P. C.: Physiological basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin N. Amer* 2:25, 1975

CUESTIONARIO

1. *¿Qué porcentaje de evidencia de cáncer de próstata se halló en hombres de 50 años?*
2. *¿Que porcentaje de pacientes con estadio D2 muere a los 3 años? ¿Y a los 5 años?*
3. *¿Cuándo ocurre la reactivación tumoral después del tratamiento hormonal satisfactorio?*
4. *¿Cuál será la razón de la falta de respuesta al tratamiento hormonal?*
5. *¿Es posible predecir la respuesta y su duración con el tratamiento hormonal?*
6. *¿Qué marcador tiene mayor valor en el seguimiento de pacientes tratados con intención curativa (prostatectomía-radiación)?*
7. *¿Qué porcentaje de pacientes con estadio D2 activo presentan niveles de PAP y PSA elevados?*
8. *¿Qué porcentaje no responde al tratamiento hormonal?*
9. *¿Hay consenso en cuanto a la iniciación de la terapia hormonal?*
10. *¿Por qué puede observarse un incremento de los síntomas durante el primer mes de tratamiento con Agonistas LH RH?*
11. *¿Cuál es la dosis de estrógenos recomendada? ¿Por qué?*
12. *¿Ha demostrado algún otro tratamiento ser superior a la orquiectomía, con respecto a la sobrevida del paciente?*