

Tratamiento del cáncer de próstata avanzado con Estrógenos Transdérmicos Escrotales (ETE)

Transdermal scrotal estrogens patches (TSEP) in the treatment of advanced prostate cancer

Dres. Premoli, F.*;
Re, I.;
Asenjo, G.;
Maximino, G.;
Micheletti, L.

Introducción: Desde 1941 se conoce el efecto de los estrógenos sobre el cáncer de próstata (CaP). En 2001 presentamos el tratamiento (Tx) del CaP localizado con estrógenos transdérmicos escrotales (ETE) y en 2003 el tratamiento con ETE en forma intermitente (ITx).

Pacientes y Método: Se trató 35 pacientes (pts) con CaP avanzado, 33 D3 y 2 D1 de 68,9 años \pm 8,2 (media \pm DS), con 1 parche en escroto cambiado cada 3-4 días de 7.5 de 17-betaestradiol LA más AAS 325 mg diarios. En 32 D3 Tx continuo (TxC), en 1 D3 ITx con períodos (p) *off* de 60-90 días y en 2 D1 ITx con p *on* de 9 meses y p *off* hasta llegar al PSA basal. Se evaluó testosterona y PSA cada 30/60 días y analgesia y efecto cardiovascular (CV) semanalmente. Ante dolor irreductible y/o etapa final de la enfermedad se utilizó paliación.

Resultados: 27 pacientes sobrevivieron 271,1 \pm 181,1 días (media \pm DS); 5 más de 15 meses (m), 14 entre 6 y 15m, 5 entre 4 y 6m y 3 \leq 1 mes, la causa de muerte en 24 CaP en 3 desconocida. Están vivos 8: 2 D1 ITx: 1, 79m, 1, 45m; 6 D3: 1 Tx continuo 18m, 1 ITx 12m (9m *on*, 3m *off*), 2 Tx continuo 9m, 1, <1 mes y 1 abandonó Tx. El PSA en 30/60 días: descendió >50% en 14 (40%), <50% en 6 (17%), igual en 1 (3,3%), aumentó en 9 (25,7%), 3 fallecieron \leq 1 mes, 1 < 1 mes Tx y uno dejó Tx. Analgesia: excelente 7, muy buena 8, buena 11, regular 4, pobre 2, no registrado 1, sin dolor 2. No hubo cambios CV ni clínicos, salvo leve ginecomastia en algunos.

Conclusión: Aunque en el Tx del CaP D3 la paliación sigue siendo muy importante los ETE actúan con eficacia sobre el dolor, control del PSA y probable sobrevida. En los estadios D1 los ETE intermitentes han logrado mantener la enfermedad bajo control.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata; Estradiol; Administración; Cutánea; Transescrotal.

GRUAS - Grupo de Urología,
Andrología y Sexología de Rosario.

* Ituzaingó 640 - 2000 Rosario
Tel.: 0341-4498262, 4822081
Fax: 0341 4850037
Email:
fernandopremoli@argentina.com
Web: www.lalcecosario.org.ar/
premoli.htm

Trabajo galardonado con el Premio "Mejor aporte al tema central". Congreso Argentino de Urología, Octubre de 2005.

Introduction: Since 1941 estrogens has been used in the treatment (Tx) of prostate cancer (PC) patients (pts). In 2001 we presented "localized" PC Tx with TSEP and in 2003 TSEP intermittent Tx (ITx) in PC.

Patients and Method: Thirty-five, age 68.9 years \pm 8,2 (mean \pm sd) consenting advanced prostate cancer (APC) pts, 33 D3 and 2 D1, basal PSA range 8.3-4200 were treated with one 17-beta-estradiol long acting transdermal system loaded with 7.5 mg of E2 applied to the scrotum and changed twice per week. Ten D3 pts were surgically castrated. D3 basal testosterone (T) 0.33 \pm 0.39 and performance status (PS) 1.71 \pm 1.31. Thirty-two D3 pts received continuous Tx (CTx), one D3 ITx and 2 D1 pts ITx with "on" periods (p) lasting 9 months and "off" p until PSA reach basal levels. All cases received 325 mg of aspirin daily. PSA and T values were determined on days 30/60 after inclusion and bi-monthly thereafter. Clinical parameters, CV related events and pain score were assessed on weekly and monthly basis. Paliation was utilized when pain was irreducible or on last disease stages.

Results: The survival of 27 pts was 271.1 days \pm 181.1, 5 pts survived more than 15 months (m),

14 pts between 6-15 m, 5 pts between 4-6 m and 3 pts 1m or less. Cause of death was PC related in 24 and unknown in 3. Eight pts are still alive, 2 DI ITx: 1, 79m; 1, 45m; 6 D3: 1, CTx 18m; 1, ITx 12m (9m "on", 3 m "off"), 2 CTx: 1, 9m; 1, <1m and 1, abandoned Tx. Fourteen (40%) pts experienced a PSA decrease of more than 50%, 6 (17%) pts had PSA decrease of less than 50%, in 1 (3.3%) pt PSA remain stable and 9 (25.7%) pts experienced PSA progression, 3 (13%) pts died prior to testing for PSA. Pain score was excellent in 7, very good in 8, good in 11, fair in 4, poor in 2, not registered in 1 and pain free in 2. No CV events or clinical parameters changes except occasional slight gynecomastia were registered.

Conclusions: Although palliation remains as the mainstream Tx for D3 patients, TSEP seemed to have beneficial effects in pain control, PSA progression and possibly survival without CV side effects. In D1 cases Intermittent TSEP kept disease under control. Controlled randomized studies comparing TSEP with other treatment alternatives are necessary to prove benefit with a larger cohort of men.

KEY WORDS: Prostatic advanced neoplasm; Estradiol; Administration; Cutaneous; Scrotal.

En 1941 *Huggins y Hodges* comprobaron que el cáncer de próstata (CaP) diseminado, respondía favorablemente a la orquiectomía bilateral. Este hallazgo e investigaciones posteriores le valieron a *Huggins* en 1966 el Premio Nobel de Medicina.¹⁻³

El objetivo de la orquiectomía, quirúrgica u hormonal, es descender la testosterona (T) plasmática por debajo del nivel de castración (≤ 50 ng/ml). El 90 a 95% de la testosterona del hombre proviene de los testículos que secretan aproximadamente 6 a 7 mg diarios y el período de vida medio es de 45 minutos. El nivel de castración se alcanza con la orquiectomía quirúrgica en alrededor de 8 horas; con los estrógenos (E) en alrededor de 38 días (21 a 60) y aproximadamente el mismo tiempo con los análogos de GnRh.⁴

Los E actúan por varios mecanismos:⁵ a) en la hipófisis, a través del hipotálamo, inhiben la secreción de LH y frenan el estímulo sobre las células de Leydig testiculares; b) en el hígado promueven la síntesis de SHBG y consecuente disminución de la T biodisponible; c) en la próstata inhiben la 5 alfa reductasa y el DNA polimerasa;⁶ d) en los receptores androgénicos (RA) bloquean el binding de la T y DHT;⁷ e) *Robertson* en 1996 comprobó que el dietilestilbestrol (DES) y el fosfato de dietilestilbestrol (PhDES) tienen acción tóxica directa sobre la célula prostática, independientemente de los receptores estrogénicos (RE), provocando una cascada de apoptosis⁸ y f) recientemente se comprobó que producen disminución de los andrógenos adrenales con descenso de la DHEA-S.⁹⁻¹⁰

Este mecanismo de acción puede explicar los notables resultados que se obtuvieron hace años con el uso empírico de altas dosis de E intravenosos (1 a 3 g dia-

rios), especialmente PhDES, en pacientes con CaP terminal (paraplejía, paresias, metástasis múltiples).¹¹⁻¹⁹

Considerando los efectos y resultados de los E,²⁰⁻²⁷ cabe preguntarse ¿Por qué dejaron de utilizarse?.

a. En 1967 el *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG) comunicó que el tratamiento del CaP con 5 mg diarios de DES oral se asociaba con aumento de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (CV).²⁸⁻²⁹ Más adelante se demostró que 1 ó 5 mg de DES tienen igual efecto sobre el CaP estadio D y pese a que 1 mg no suprime totalmente la T plasmática logra igualmente regresión o detención de las metástasis.³⁰⁻³¹ Posteriormente la revisión de los datos del VACURG halló errores y fallas metodológicas.²⁴ No obstante, quedó establecido que aún con alta toxicidad, 5 mg de DES oral es más efectivo que la orquiectomía para retrasar el crecimiento tumoral; que 1 ó 5 mg de DES tienen efecto similar; que en hombres menores de 75 años con CaP estadios C y D el tratamiento con 1 mg diario de DES logra mayor sobrevida que la falta de tratamiento y que en hombres mayores de 75 años con CaP en cualquier estadio los efectos CV de 1 ó 5 mg de DES son iguales.

b. La aparición de los análogos de LHRH y su efecto sobre la T justificó su uso en el CaP.³⁰⁻³² El nivel de castración se logra en alrededor de 60 días observándose previamente el "flare up" (aumento de T) por estímulo de LH. Esta situación, no observable con los E ni con la castración, contraindica su uso como tratamiento único en caso de tumores de gran tamaño, obstrucción ureteral, hiperazoemia o me-

tástasis vertebrales ante la posibilidad de compresión medular por su crecimiento. Dada esta posibilidad es necesario administrar previamente y durante 10 días un antiandrógeno (de preferencia flutamida por tener menor período de vida media). Los otros efectos negativos, producto del hipoandrogenismo, son similares a los ocasionados por los E a los que se asocian frecuentemente los sofocos no observados con la estrogeneroterapia. Para imponer los análogos se utilizaron diversos argumentos, a saber: que al contrario del DES, no tienen efecto CV y que, a diferencia de la orquiectomía, significan un tratamiento no quirúrgico y no definitivo, induciendo al paciente a su elección.

- c. Coincidentemente con la aparición de los análogos se produjo en USA el vencimiento de la patente del DES y pérdida de interés de la industria farmacéutica.

Argumentos para el uso de estrógenos en el cáncer de próstata:

La toxicidad CV de los E orales se debe al pasaje primario por el hígado con disminución de la fibrinólisis y alteraciones en la coagulación relacionados con el inhibidor del factor activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Este efecto tóxico puede disminuirse o eliminarse utilizando dosis bajas, asociando anticoagulantes o utilizando otra vía.³² *Jazieh* en 14 pacientes con CaP hormono-refractario (CaPHR) asocia warfarina a 3 mg diarios de DES obteniendo en más del 75%, descenso de PSA superior a 50%, sin ningún evento tromboembólico en 28 meses (máxima supervivencia).³³ *Smith* trata 21 CaPHR con 1 mg diario de DES sin anticoagulantes comprobando 63% de supervivencia a los 2 años y un caso (5%) de trombosis profunda.³⁴ *Henriksson* encuentra que una inyección intramuscular mensual de 320 mg de fosfato de poliestradiol no afecta los factores de coagulación, incluido el factor VII, a excepción de una significativa disminución de anti-trombina III.³⁵ *Hedlund* confirma la escasa repercusión cardiovascular.³⁶ Recientemente *Ockrim* verifica la reducción de la actividad trombofílica de los E transdérmicos y la protección ante el riesgo de trombosis.⁶²

La equivalencia de los E parenterales es: estradiol 50 µg, etinil-estradiol 50 µg, mestranol 80 µg, DES y estrógenos conjugados 5 mg.³⁷

En las mujeres el efecto de la hormonoterapia de reemplazo (HTR) sobre la coagulación depende del tipo y vía de administración del E.³⁸⁻³⁹ En el hígado disminuye el inhibidor de activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y los altos niveles plasmáticos obtenidos con la administración oral serían más efectivos que los que se logran con la vía transdérmica. *Rosenson* en 23 mujeres menopáusicas con triglicéridos normales tratadas 12

semanas con estradiol (E2) encontró baja de 4% en la viscosidad sanguínea y 20% menos de riesgo de muerte por enfermedad CV.⁴⁰

En el hombre los E tienen efectos beneficiosos sobre el aparato cardiovascular, sistema óseo y metabolismo lipídico. *Blumenthal* encuentra que en hombres con enfermedad coronaria comprobada, los E conjugados intravenosos aumentan el flujo arterial en 32%.⁴¹ *Reis* comprueba que la acción de los E sobre las coronarias es independiente del sexo y que el flujo coronario aumenta 54% con su administración después de la vasoconstricción provocada por el aumento de presión por el test del frío.⁴²

La osteoporosis masculina es mucho menos frecuente que la femenina y comienza alrededor de los 40 años acompañando la lenta disminución de la T libre.⁴³ En hombres con CaP tratados con análogos de GnRh o antiandrógenos, la baja de T acelera el proceso aumentando la pérdida de calcio, a la inversa de lo que sucede con los E que disminuyen la reabsorción ósea.⁴⁴ Cuando existe osteopenia previa al tratamiento con E el agregado de calcio oral y/o vitamina D con una dieta adecuada son suficientes para su control, resultando innecesario el uso de bifosfonatos o similares.

Argumentos para el tratamiento hormonal intermitente (THI) en el cáncer de próstata:

Durante bastante tiempo la única forma de realizar el tratamiento hormonal del CaP fue la eliminación definitiva de los andrógenos testiculares mediante la orquiectomía o la supresión continua con E, análogos o antiandrógenos. En 1986 se conocieron los primeros resultados de la supresión intermitente de la T con DES.⁴⁵ Posteriormente se conoció el efecto que produce un nuevo estímulo androgénico sobre las células sobrevivientes a la supresión al ayudar a conservar o recuperar características de diferenciación alterada por largos períodos de privación, que aceleran la progresión hacia el crecimiento celular autónomo.⁴⁶⁻⁴⁹ Es así como ciclos sucesivos de supresión androgénica mantendrían el potencial de apoptosis y retrasarían la progresión del tumor.⁵⁰

En 1996 *Umekita* comprueba cambios en los RE en CaPHR que se transforman en andrógeno-dependientes y en los que pequeñas dosis de T producen apoptosis.¹⁹ Por otra parte, la administración de T en tumores absolutamente refractarios a la supresión androgénica podría sensibilizar nuevamente los RE permitiendo alternar ciclos de E y T con remisiones de la enfermedad.^{8,51} Estos datos son argumentos a favor sobre las posibilidades del THI.

El THI alterna períodos con medicación ("on") y períodos sin medicación ("off").⁴⁵⁻⁴⁹ Se propone que el

período *on* dure nueve meses porque en ese tiempo: a) entre 90% y 95% de los pacientes llegan al nadir de PSA; b) el BCL2 (proto-oncogen, inhibidor de la apoptosis) alcanza el mínimo después de la suba inmediata al iniciar la supresión androgénica y c) la proteína antiproliferativa alcanza su máximo.⁵² Durante el período *on* y hasta el noveno mes se efectúa control periódico de T y PSA para luego interrumpir el tratamiento e iniciar el período *off* que se extiende hasta que el PSA llega al nivel inicial o supera 20 ng/ml y se inicia un nuevo período *on*. En el período *off* la T se eleva y los síntomas de hipoandrogenismo retroceden en forma parcial o total con mejora de la libido, recuperación de las erecciones matutinas, más fuerza y sensación de bienestar y mejoría en la calidad de vida. El ascenso de la T se produce en forma más rápida que el PSA, lo que permite que los ciclos *off* tengan de 6 a 12 meses de duración y a veces más. La alternancia retardaría la evolución hacia la hormono-independencia.⁴⁹ Sciarra compara las cifras de la cromogranina A (CgA) (marcador de diferenciación neuroendócrina del CaP) durante el tratamiento hormonal continuo y el THI encontrando en éste cifras significativamente inferiores y destaca este efecto en el retardo de la evolución hacia el tumor hormono-refractario.⁵³

Teniendo en cuenta los efectos favorables de los E transdérmicos en las mujeres, el bajo índice de complicaciones y la respuesta del CaP a los E orales o parenterales, la vía transdérmica puede resultar una efectiva opción terapéutica para el hombre.

Argumentos para el tratamiento del cáncer de próstata con estradiol (E2) transdérmico. (En esta comunicación se utiliza como unidad de medida del E2 pg/ml y pmol/l.). La absorción transdérmica de E2 varía según las distintas partes del cuerpo. En el hombre la absorción a través de la piel del escroto es 3 a 8 veces mayor que en el antebrazo, abdomen o dorso y esto se debe al gran número de folículos pilosos y sebáceos, a la permeabilidad a sustancias alcohólicas, a la vascularidad, temperatura y espesor de la piel, no encontrándose sustancias, como ocurre con los andrógenos con la 5 alfa reductasa, que facilitan su metabolismo.⁵⁴⁻⁵⁵ En un estudio piloto se comparó la absorción del E2 por piel de antebrazo y por piel de escroto. A un voluntario se aplicó en la piel del antebrazo izquierdo un parche que libera 50 µg/día de 17-beta E2 LA y a otro uno que libera 100 µg/día y se midió E2 con tecnología IRMA con los siguientes resultados: en el primero, basal, 24, 48, 72 y 120 horas obteniéndose 20, 42, 55, 50 y 18 pg/ml y en el segundo, basal, 24, 48, 72 y 96 horas registrándose 14, 70, 65, 180 y 60 pg/ml respectivamente.

La absorción escrotal se comprobó en 2 voluntarios (uno, el primero del ejemplo anterior), a los que se aplicó sobre la piel del escroto un parche de 17-beta E2 LA y se dosó con misma tecnología E2 basal y cada 24 horas. En el primero un parche que libera 50 µg diarios de E2 obteniéndose los siguientes valores: basal, 24, 48, 72, 96, 120, 144, y 168 hs: 12, 220, 190, 140, 100, 105, 75 y 65 pg/ml respectivamente y en el segundo un parche que libera 100 µg. diarios de E2 con el siguiente resultado: basal, 24, 48, 72, 96, 120 y 192 horas; 27, 300, 500, 350, 200, 150, y 40 pg/ml respectivamente. (Tabla 1).⁵⁶

En el hombre, cifras de E2 superiores a 300-400 pg/ml (1100-1460 pmol/l), podrían ser más efectivas para descender el PAI-1 comparado con las mujeres³⁸⁻³⁹, en las que con dosis de 25 y 100 µg diarios alcanza alrededor de 60 pg (220 pmol/l).⁵⁷⁻⁵⁸

Steg en 1979 utilizó por primera vez E2 transdérmico en forma tópica en 21 hombres con CaP. Entre 3 y 6 meses obtuvo baja de T y LH, sin cambios en triglicéridos ni LDL.⁵⁹

En 2001 presentamos los excelentes resultados que obtuvimos con los ETE en el tratamiento del cáncer de próstata "localizado"⁶⁰ y en 2003 los resultados con ETE en forma intermitente.⁶¹

Ockrim en un estudio piloto trata con parches de E2 ubicados en zonas del cuerpo distintas al escroto 20 pacientes con CaP avanzado, 10 localmente y 10 con metástasis, ninguno hormono-refractario. Utiliza 6 parches cambiados todos los días logrando en 21 días niveles de castración para LH, FSH y T con descenso promedio del PSA de 95,1% a los 6 meses (rango 84,2% - 99,8%) con un seguimiento promedio de 15 meses (rango 12 a 20 m). Señala la falta de eventos CV, la mejoría del perfil lipídico, el efecto beneficioso sobre los huesos y la reducción en diez veces de los costos del tratamiento.⁶² Bland trata 24 pacientes andrógeno-independientes con 6 parches de 0,1mg cambiados todos los días y comprueba ausencia de alteraciones tromboembólicas o cambios clínicos importantes, y en 3 de pacientes logra un descenso del PSA > a 50% con un valor medio de E2 plasmático de 460,7 pg/ml.⁶³ Ockrim confirma que el E2 transdérmico reduce la actividad trombofílica y protege contra la trombosis en los hombres con cáncer avanzado de próstata.⁶⁴ Estas tres comunicaciones en ningún caso utilizan la vía escrotal como puerta de entrada del E2, ya que emplean 6 parches cambiados diariamente ubicados fuera del escroto.

El precio de lista de la medicación habitualmente utilizada en nuestro país para el parche de E2 transdérmico tiene un costo de \$ 6,32 diario.

En síntesis: Por todo lo expresado y teniendo en cuenta: a) que el efecto de los E sobre la T es por lo

	Antebrazo		Escroto	
	voluntario # 1 50 µg E2 pg/ml-nmol/ml	voluntario # 2 100 µg E2 pg/ml-nmol/ml	voluntario # 1 50 µg E2 pg/ml-nmol/ml	voluntario # 2 100 µg E2 pg/ml-nmol/ml
basal	20 - 73	14 - 51	basal	14 - 48 27 - 99
24 hs.	42 - 154	70 - 256	24 hs.	220 - 807 300 - 1.101
48 hs.	55 - 201	65 - 238	48 hs.	190 - 697 500 - 1.835
72 hs.	50 - 183	180 - 660	72 hs.	140 - 513 350 - 1.284
96 hs.	*	60 - 220	96 hs.	100 - 367 200 - 734
120 hs.	18 - 66	*	120 hs.	105 - 385 150 - 550
			144 hs.	75 - 275 *
			168 hs.	65 - 238 *
			192 hs.	* 40 - 146

Tabla 1. Absorción transdérmica de estradiol en antebrazo y escroto.

menos similar al de otras terapéuticas hormonales no estrogénicas; b) la acción directa de los E sobre la célula prostática; c) la acción beneficiosa sobre el aparato CV, lípidos y sistema óseo; d) la reducción o desaparición de los efectos tóxicos que produce la vía oral y e) la sensible disminución de costo comparado con otras variantes de bloqueo androgénico, resulta evidente que la administración de E por otra vía, no oral, de fácil aplicación y aceptación, justifica su uso para el tratamiento del CaP.

En esta comunicación se utilizan como sinónimos entre sí las siglas PSA (*Prostatic Specific Antigen*) y APE (Antígeno Prostático Específico) y las siglas CaPHR (Cáncer de Próstata Hormono Refractario) y CaPAI (Cáncer de Próstata Andrógeno Independiente).

OBJETIVO

Comprobar el efecto que tienen los ETE sobre el CaP avanzado.

PACIENTES Y MÉTODO

En enero de 1997 se comenzó a tratar pacientes con CaP mediante ETE. Se utilizó un parche cargado con 7,5 mg de 17-beta E2 de larga acción (LA) que libera 100 µg diarios de E2 ubicado sobre la piel del escroto. La finalidad de este tratamiento, como la de todos los tratamientos hormonales dirigidos a bajar la T, no es curativa.

Se trataron 35 pacientes entre 52 a 82 años $\sim 68,9 \pm 8,2$ (media \pm DS) de edad con CaP avanzado, 2 estadio clínico D1 y 33 D3, 10 D3 orquiectomizados con anterioridad. El PSA basal en el rango entre 4,8 y 4200 ng/ml, la T basal en D3 $\sim 0,33 \pm 0,39$ ng/ml, el estado físico (*Performance Score ECOG*⁶⁵) $\sim 1,71 \pm 1,31$ (Tabla 2).

A 33 pacientes D3 con bloqueo androgénico con agentes distintos a los E y T < 50 ng/ml que presentaron 3 subas consecutivas de PSA y/o aumento de las metástasis óseas y previa interrupción de la medicación bloqueante se aplicó tratamiento continuo con ETE. La finalidad del tratamiento continuo fue intentar controlar la recidiva tumoral, disminuir el dolor de las metástasis óseas y eventualmente prolongar la supervivencia. En caso de no obtener respuesta evidente el tratamiento continuo podía interrumpirse por cortos períodos (2-3 meses) intentando en los pacientes no castrados quirúrgicamente recuperación transitoria de la T.

En 2 pacientes estadio D1, uno con ganglios pelvianos positivos detectados durante una prostatectomía radical abortada y otro con ganglios pelvianos positivos detectados por fusión de PET más TAC en 2002 en *Cleveland Clinic* de EUA después del fracaso de terapia radiante efectuada 2 años antes en nuestro país, con niveles de T normal y PSA de 26 y 4,8 ng/ml respectivamente, se aplicó tratamiento intermitente con ETE con períodos *on* de 9 meses de duración y *off* hasta que el PSA alcanzara el nivel basal o superara 20 ng/ml.

Los parches se aplicaron en forma permanente

n	ed	diag	SG	orq	THR	in tx	EC	EF	PSA				TTT	EED	Evo	CO	otros Tx	
									Tb	bas	30 d	60 d						
01/01	82	12/91	6	sí/91	5a	03/97	D3	0	0,2	25	22		120	785	B	0	CP	paliat.
02/08	52	03/97	9	no	3m	06/97	D3	2	0,4	200				21	MB	0	CP	paliat.
03/10	71	07/91	7	sí/91	4a	06/97	D3	4	0,2	95		300	9000	180	MB	0	CP	paliat.
04/13	78	03/91	7	sí/91	5a	09/97	D3	2	0,6	500	34		750	462	MB	0	CP	paliat.
05/15	66	09/97	8	no	3m	02/98	D3	3	0,3	8,3			300	188	MB	0	CP	paliat.
06/17	74	10/95	7	sí/95	2a	02/98	D3	1	0,2	4200	500		500	450	Ex	0	CP	paliat.
07/18	57	01/95	9	no	1a	02/98	D3	0	0,1	30	32		30	296	R	0	CP	paliat.
08/23	60	10/98	8	no	NO	01/99	D1	0	2,3	26	3,5	0,5	9,5	2380	*	Ex	*	paliat.
09/24	58	07/98	8	sí/98	3m	01/99	D3	3	0,1	920	1500	1600	3000	130	R	0	CP	paliat.
10/28	75	10/98	9	sí/98	3m	06/99	D3	4	0,2	350	537			35	B	0	CP	paliat.
11/31	82	12/97	7	no	1a	08/99	D3	2	0,3	288	24	11	19	310	Ex	0	CP	paliat.
12/34	58	05/99	8	sí/99	4m	10/99	D3	0	0,4	65	14	1	289	545	Ex	0	CP	paliat.
13/35	71	07/97	7	no	1a	12/99	D3	3	0,5	300				35	B	0	CP	paliat.
14/36	78	01/99	7	no	1a	12/99	D3	2	0,5	23	6,7	2,4		365	MB	0	CP	paliat.
15/37	74	07/97	7	sí/97	1a	12/99	D3	3	0,2	160	210	325	300	605	B	0	CP	paliat.
16/39	75	06/98	7	no	1a	12/99	D3	3	0,2	15	18,3			252	MB	0	CP	*
17/40	68	01/00	8	sí/00	4m	06/00	D3	2	0,2	637	520	230	480	325	MB	0	CP	paliat.
18/41	61	08/00	10	no	3m	08/00	D3	3	0,2	320	271			305	B	0	CP	paliat.
19/43	56	04/01	8	no	3m	04/01	D3	2	0,3	226	5	1	1,13	240	Ex	0	Des	*
20/44	75	03/00	6	no	1a	07/01	D3	3	0,4	135	100	124		120	B	0	Des	paliat.
21/45	74	02/00	7	no	6m	07/01	D3	3	0,2	172	185			120	B	0	CP	*
22/47	72	08/00	8	no	6m	10/01	D3	1	0,1	214	24	5,6		360	Ex	0	CP	paliat.
23/48	72	04/98	7	no	3a	09/02	D3	0	0,1	160	263	260	*	180	R	0	CP	paliat.
24/49	64	03/91	8	sí/00	2a	09/02	D3	4	0,1	35	28	36	90	290	B	0	CP	paliat.
25/50	58	12/98	6	no	NO	11/02	D1	0	3,4	4,8	1,5	0,7	10	1345	*	Ex	*	interm.
26/51	73	12/00	8	no	2a	03/03	D3	1	0,2	88	75	66	*	180	Ex	0	Des	*
27/53	64	04/98	7	no	3a	06/03	D3	0	0,6	203	70	29	90	560	MB	B	*	paliat.
28/54	63	01/00	9	no	2a	09/03	D3	1	0,1	95			198	270	R	0	CP	paliat.
29/58	67	12/99	8	no	4a	07/04	D3	2	0,9	208	47	50	98	365	B	B	*	Rx, interm.
30/59	71	07/03	8	no	9m	08/04	D3	1	0,1	99	62	64	99	150	B-R	0	CP	paliat.
31/60	58	12/03	10	sí/03	5m	08/04	D3	2	0,3	264	48	93	*	120	B-R	0	CP	paliat.
32/65	79	03/00	7	no	4a	11/04	D3	1	0,2	37	26	20	48	250	B	B	*	paliat.
33/66	78	06/01	7	no	3a	12/04	D3	0	0,1	39	7,5	6,6	9,9	234	Ex	Ex	*	*
34/68	74	02/98	7	sí/98	6a	01/05	D3	2	0,4	98	*			20	*	AbT	*	*
35/69	75	08/01	7	sí/01	1a	07/05	D3	0	0,2	344	*			30	B	B	*	*

Tabla 2. Tratamiento del cáncer avanzado de próstata con estrógenos transdérmicos escrotales (ETE). Actualizado 30/07/05.

n°: n° CaP avanzado / n° serie ETE; ed: edad; Dx: fecha diagnóstico CaP; SG: Score Gleason; orq: orquiectomía; THR: tiempo hasta hormono-refractario (a) años, (m) meses; in Tx: fecha inicio trámite ETE; EC: estadio clínico; EF: estado físico al inicio ETE - (Performance Status ECOG: Eastern Clinical Oncology Group); Tb: testosterona basal; PSA, bas: basal; 30 d: 30 días; 60 d: 60 días; ult/d: último disponible; TTT: tiempo total tratamiento con ETE; EED: efecto estradiol sobre dolor, (Ex: excelente, MB: muy bueno, B: bueno, R: regular, M: malo; Evo:

evolución final (Exc: excelente, B: bueno, R: regular, O: óbito, AbT: abandono tratamiento; CO: causa óbito; CP: relacionada con cáncer de próstata; D: desconocida; AbT: abandono Tx; Otros Tx: otros tratamientos; paliat: paliativos (Rx, analgésicos); interm: intermitente.

Nota: caso 8/23 último PSA julio '05 "9,5" 240 días, 4º período "off".

Nota: caso 25/50 último PSA julio '05, 1,7 ng/ml, 30 días 3º período "on".

Nota: caso 29/58 radioterapia en met. fémur e iliaco, suspende E2 cada dos meses.

sobre el escroto y se cambiaron 2 veces por semana (cada 3 y 4 días).

Se informó a pacientes y/o familiares la finalidad y posibilidades del tratamiento y se entregó un instructivo y consentimiento informado para los que voluntariamente quisieran firmarlo.

Los criterios de no inclusión fueron: a) absolutos: alergia conocida al E2 o sus derivados o estar recibiendo algún preparado con estrógenos (p. ej. fosfato de estramustina), b) relativos: lesiones dérmicas escrotales de gran tamaño, hepatopatía severa en evolución y antecedente de tromboembolismo, trombosis profunda y flebitis.

En forma convencional y tentativa se estableció en ≥ 300 pg/ml los valores terapéuticos de E2 plasmático y la comprobación de cifras menores, sugerentes de dificultades en la aplicación de los parches, motivaron controles sobre la metodología utilizada en su colocación.

Como profilaxis de ginecomastia se ofreció, previo al tratamiento, radioterapia mamaria a bajas dosis dependiendo su práctica del estado clínico del paciente y recursos económicos. Los pacientes con medicación CV y ácido acetyl salicílico (AAS) continuaron igual, y a los restantes se indicó 325 mg de AAS diario. Se recomendó no frotar la región escrotal durante el baño y para el caso que en algún momento el parche se despegara sustituirlo por uno nuevo.

Se indicaron medidas generales tendientes a reducir los efectos de la falta de T: ejercicio físico, dieta adecuada, reducción o abolición de tóxicos como alcohol y cigarrillo y, cuando fue posible, se entrevistó a sus parejas para indagar sobre la función genital y considerar la posibilidad de utilizar drogas vasoactivas o sildenafil para facilitar la erección. Se invitó a todos los pacientes a concurrir periódicamente (cada 15-20 días) a reuniones grupales coordinadas por el autor principal.

El tratamiento se evaluó de acuerdo con tres parámetros: cambios en el PSA, modificación de los síntomas producidos por metástasis (óseas, linfáticas y viscerales) y síntomas y signos urinarios.

Se determinó PSA en forma mensual o bimensual y cuando las posibilidades económicas lo permitieron T y E2. En los hombres no castrados el nivel de T de castración se fijó en $\leq 0,5$ ng/ml. Durante el THI se registró la duración de los ciclos, el nadir del PSA y relación con T.

Los cambios en el PSA a los 30/60 días de inicio se establecieron como: "marcado descenso" $\geq 50\%$ del basal, "moderado descenso" entre 49% y 11%, "no significativo" $\pm 10\%$ de la cifra basal (teniendo en cuenta el coeficiente de variación del método utilizado para las determinaciones⁶⁶) y "ascenso".

Se evaluó estado físico (*Performance Status*) con la calificación del *Eastern Clinical Oncology Group*⁶⁵, dolor con una escala en la que el paciente auto-evalúa el síntoma y registra la necesidad de analgésicos y se vigiló la evolución de síntomas y signos neurológicos (paresias, parálisis). Se evaluó frecuencia miccional y calidad del chorro, reanudación de micción espontánea en pacientes con sonda uretral permanente y cambios en la próstata comprobados por Tacto Rectal (TR). De ser necesario se agregó medicación dirigida a facilitar la micción.

Durante el primer mes se controló semanalmente peso, TA, edemas o signos de alteración venosa y cambios en mamas y pezones (aumento de sensibilidad y/o tamaño).

La sangre de la que se extrajo el material utilizado para las determinaciones fue congelada y se conserva en la seroteca del laboratorio de referencia.

El Comité de Ética del Colegio de Médicos de la 2ª Circunscripción de la Provincia de Santa Fe aprobó la realización de este estudio.

RESULTADOS

La sobrevida para 27 (77,2%) de los 35 pacientes fue $271,1 \pm 181,1$ días (media \pm DS), 5 (18,5%) sobrevivieron más de 15 meses, 14 (51,8%) entre 6 y 15 m, 5 (18,5%) entre 4 y 6 meses y 3 (11,1%) ≤ 1 m. La causa de muerte en 24 casos estuvo relacionada con el CaP y en 3 no se pudo determinar. Se encuentran vivos 8 (22,8%) pacientes, 2 D1 con tratamiento intermitente: 1, 79 meses y 1, 45 meses; 6 D3: 1, 18 meses con tratamiento continuo, 1, 12 meses con tratamiento intermitente (9 m on, 3 m off), 2, 9 meses con tratamiento continuo, 1 < de 1 mes de tratamiento y 1 abandonó a los 20 días.

El PSA en 30-60 días de tratamiento registró: 14 (40%) pacientes con descenso $\geq 50\%$, 6 (17%) con descenso entre 49 y 11%, en 1 (2,8%) no hubo variación significativa, en 9 (25,7%) aumentó, 1 (2,8%) lleva menos de 1 mes de tratamiento, 3 (8,5%) fallecieron antes del control y 1 (2,8%) abandonó el tratamiento.

El E2 basal varió entre 12 y 43 pg/ml (44 y 157 nmol/l) y durante el tratamiento osciló en el rango entre 123 y 1200 pg/ml (451 y 4405 nmol/l) encontrándose la mayoría de las determinaciones en alrededor de 500 pg/ml (1835 pmol/l). En ningún caso se observó sofocos ni sudoración excesiva.

En los pacientes D3 el control del dolor fue: excelente en 7 (21,2%) con eliminación de analgésicos antes de 30 días, muy bueno en 8 (24,2%) con eliminación de analgésicos antes de 60 días, bueno-regular en 12 (36,3%) con disminución de analgésicos, regular en 4

(12.1%) manteniendo o aumentado analgésicos y en 2 (6%) sin efecto. La aceptación del tratamiento fue excelente y la adherencia del parche muy satisfactoria ya que en un solo caso, un paciente enormemente obeso y postrado en cama con escroto edematizado por reciente orquiectomía, no fue posible mantenerlo adherido y pese al cambio diario en sólo una ocasión antes de fallecer a los 30 días superó 100 pg/ml de E2. En ningún caso hubo eventos CV ni cambios en los parámetros clínicos, salvo en el período inmediato a la muerte.

En 2 pacientes estadios D1 se efectuó tratamiento con ETE intermitentes (Tabla 3). En el primer caso abarcó 1286 días *on* en 4 períodos de 328, 339, 319 y 300 días y 968 días en *off* en 4 períodos de 190, 328, 210 y 240 (en curso) días, el PSA en el inicio de los períodos *on* fue 26; 34; 19,7; 23,3 ng/ml y la T 3,34; 4,8; 3,6; 1,9 ng/ml y el PSA en el inicio de los períodos *off* fue 0,5; 1,2; 1; 1,5 ng/ml y la T 0,3; 0,2; 0,1; 0,1 ng/ml. En el segundo caso abarcó 589 días *on* en 3 períodos de 285, 274 y 30 (en curso) días y 452 días en *off* en 2 períodos 242 y 210 días, el PSA en el inicio de los períodos *on* fue 4,8; 6,5 y 10,9 ng/ml y la T 3,4; 6 y 5,6 ng/ml y en el inicio de los períodos *off* el PSA fue 0,3 y 0,6 ng/ml y la T 0,1 y 0,1 ng/ml. Ambos pacientes recibieron radioterapia mamaria previa por lo que no experimentaron síntomas mamarios, no hubo cambios en la TA ni en el peso corporal y la adhesión al tratamiento fue excelente.

El costo del tratamiento con ETE intermitente es significativamente inferior a cualquier otro bloqueante androgénico, oscilando en \$ 4 (Julio 2005) por día, variando de acuerdo con la duración de los períodos *off*.

DISCUSIÓN

Pese a que han pasado más de 60 años desde que se descubrió el rol de los E en el tratamiento del CaP no han perdido vigencia y se mantienen como una opción terapéutica difícil de superar. Su desplazamiento por los numerosos intentos terapéuticos que les sucedieron

se vio facilitado en razón de las complicaciones CV que le fueron atribuidas. Sin embargo, la eliminación de las complicaciones cardiovasculares observada con el uso parenteral de distintos tipos de E, sumado a la comprobación de otros efectos beneficiosos sobre el sistema CV y óseo, ha producido en estos últimos años un “reverdecer” en sus indicaciones y ha ponderado su rol.

Esta comunicación trata de contribuir a posicionar nuevamente los E en el rol que nunca debieron haber perdido, lamentando que si muchos de los recursos que se utilizaron en terapéuticas no estrogénicas hubieran sido dedicados a la investigación en este campo, probablemente se hubiera podido llegar a tratamientos más efectivos para el CaP.

Recientes comunicaciones⁶²⁻⁶⁴ inician “oficialmente” un nuevo enfoque en el tratamiento del CaP con E transdérmicos fuera del escroto.

La administración de E2 a través del escroto propuesta en este trabajo iniciado hace más de 9 años y que en nuestro conocimiento no registra antecedentes ha brindado resultados muy satisfactorios. Aunque no existen estudios comparados, dada la imposibilidad de efectuar controles en el CaPHR, los resultados paliativos obtenidos con ETE en forma continua pueden estimarse por lo menos similares a los obtenidos con otras terapéuticas (quimioterapia, y otras) con menor repercusión general, menos efectos indeseables y positivo efecto analgésico sobre las metástasis óseas. Teniendo en cuenta que ningún tratamiento utilizado en la actualidad consigue una repuesta satisfactoria y duradera para este estadio del CaP, los ETE resultan una opción válida.

El tratamiento intermitente con ETE señala la necesidad de dirigir investigaciones a la actividad de los receptores hormonales en relación con los cambios que produce la administración de E y la posibilidad de la administración de andrógenos en los estadios finales del CaPHR cuando los ETE dejan de tener efecto. Esta hipótesis podría hacer factible la alternancia de ciclos con E y andrógenos y se ha pensado en ella como

	1° “on”			1° “off”			2° “on”			2° “off”			3° “on”			3° “off”			4° “on”			4° “off”		
	PSA	T	días	PSA	T	días	PSA	T	días	PSA	T	días	PSA	T	días	PSA	T	días	PSA	T	días	PSA	T	días
# 1	26	3,3	328	0,5	0,3	190	34	4,8	339	1,2	0,2	328	19,7	4	319	1	0,1	210	23	1,9	300	1,5	0,1	240
# 2	4,8	3,4	285	0,3	0,1	242	6,5	6	274	0,6	0,1	210	10,9	6	30									

Tabla 3. Estrógenos transdérmicos escrotales intermitentes en cáncer de próstata D1.

nota: caso # 1: 240 días “off” PSA 9,5 ng/ml y T 2,6 ng/ml.

nota: caso # 2: 3° “on” 30 días en curso.

último recurso para la etapa final pero, dadas las implicancias éticas, necesita cuidadosa selección, supervisión y aprobación de los Comités de Ética de Instituciones Médicas.

A los indudables beneficios clínicos del uso de los E en el CaP se agrega un factor muy importante que es la notable reducción de los costos, circunstancia que se acrecienta si se utilizan en forma intermitente.

Una situación paradójica se da con el hecho de que algunas de las más importantes obras sociales (OS) y prepagos no reconocen a los parches de E2 como tratamiento oncológico y por ende con 100% de cobertura, pero sí lo hacen con los análogos y antiandrógenos, sin considerar la utilidad del tratamiento y la diferencia de costos. Esto hizo que pacientes de modestos recursos tuvieran dificultad para acceder a la medicación, lo mismo que a la realización de análisis de control o a la radioterapia mamaria preventiva que sólo fue cubierta por alguna OS o prepagos.

Teniendo en cuenta que la disminución de los gastos en salud es una meta prioritaria en la mayoría de los países, aún en los altamente desarrollados, y que en nuestro país esta eventualidad adquiere características imperiosas, el uso de E parenterales se transforma en necesaria y quizá ineludible.

La adhesión al tratamiento ha sido muy buena, quedando evidenciada por la concurrencia de los pacientes a las reuniones grupales coordinadas por el autor principal donde intercambian experiencias.

Se encuentran en vías de realización dos estudios: uno ETE y densitometría ósea cuyo resultado preliminar comprueba muy buena densidad de masa ósea y otro, con medición de antitrombina 3 (AT3) en personas tratadas con ETE y en personas sin patología prostática que inicialmente no encuentra diferencia entre ambas poblaciones.

La financiación de este estudio estuvo en su mayor parte cubierta por el autor principal y el laboratorio bioquímico de referencia, quienes realizaron su trabajo sin cargo, en menor parte por la seguridad social y muchas veces por los pacientes, la mayoría de ellos de modestos recursos. Cabe destacar la actitud de la empresa farmacéutica de nuestro país productora de los parches de E2 que durante cierto tiempo proveyó de material y financió la realización de algunas determinaciones bioquímicas.

CONCLUSIONES

Esta comunicación está dirigida a intentar reponer al E, superadas las complicaciones adjudicadas a la administración oral, en el rol que le corresponde para el tratamiento del CaP en la actualidad.

La vía transdérmica escrotal obtiene niveles elevados de E2, superiores a los que se obtienen con otras localizaciones dérmicas, lo que disminuye el número de parches utilizados y ejerce un positivo efecto sobre el CaP y sus síntomas. La sobrevida obtenida con ETE en los CaPHR fue aceptable, resultando satisfactorio el efecto sobre el dolor, producto de metástasis óseas. En los CaP D1 el tratamiento intermitente logró descenso significativo del PSA y mantuvo niveles de castración de T permitiendo alternar ciclos con y sin tratamiento, mejorando en estos últimos la calidad de vida.

No se registraron efectos CV indeseables, sofocos ni sudoración y la ginecomastia se previno con irradiación previa de la glándula. En los que no la realizaron no constituyó un problema importante.

Debe tenerse muy en cuenta la significativa disminución de los costos del tratamiento con ETE que se hace aún más evidente cuando se utilizan en forma intermitente.

Son necesarios estudios randomizados controlados con mayor número de pacientes para certificar los resultados obtenidos en esta investigación y confirmar el papel de los E transdérmicos en el CaP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huggins, C. y Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer; effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. *Cancer Res.*, 1: 293, 1941. *J Urol* 167: 948-951, 2002.
2. Huggins, C., Scott, W.W. y Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer III. The effects of fever, of desoxycorticosterone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 46: 997, 1941.
3. Huggins, C., Stevens, R.E., Jr. y Hodges, C.V.: Studies on prostate cancer, effects of castration on advanced carcinoma of prostate gland. *Arch Surg* 43: 209, 1941.
4. Lin, B. J.T., Chen, K. K., Chen, M. T. y Chank, L. S.: The time for serum testosterone to castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen therapy in the management of prostatic cancer. *J Urol* 151: 238A, abs. 41, 1994.
5. Cox RL y Crawford ED.: Estrogens in the treatment of prostate cancer. *JUrol* 154: 1991-1998, 1995.
6. Davies P, Griffiths K: Hormonal effects *in vitro* on ribonucleic acid polymerase in nuclei isolated from human prostatic tissue. *J Endocrinol* 59: 367-368, 1973.
7. Sinha AA, Blackard CE, Doe RP, y col.: The *in vitro* localization of 3H-estradiol in human prostatic carcinoma. *Cancer* 31: 682-688, 1973.
8. Robertson CN, Robertson KM, Padilla GM, O'Brien JM y col.: Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cell. *J Natl Cancer Inst.* 88: 908-917, 1996.
9. Kitahara S, Umeda H, Yano M, Koga F, Sumi S, Moriguchi H, Hosoya Y, Honda M, Yoshida K. Effects of intravenous administration of high dose-diethylstilbestrol diphosphate on serum hormonal levels in patients with

- hormone-refractory prostate cancer. *Endoc J.* 46: 659-664, 1999.
10. Takezawa Y, Nakata S, Kobayashi M, Kosaku N, Fukabori Y, Yamanaka H. Moderate dose diethylstilbestrol diphosphate therapy in hormone refractory prostate cancer. *Sand J Urol Nephrol.* 35: 283-287, 2001.
 11. Colapinto, V y Aberhart C: Clinical trial of massive stilbestrol diphosphate therapy in advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 33: 171, 1961.
 12. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, y col.: High dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma: Use of prostate specific antigen as a serum marker. *Urology* 24: 134-138, 1989.
 13. Ferro MA: Use of intravenous stilbestrol diphosphate in patients with prostatic carcinoma refractory to conventional hormonal manipulation. *Urol Clin North Am* 18: 139-142, 1991.
 14. Scott WW y col.: Hormonal therapy of Prostatic Cancer. *Cancer*, 45: 1929-1936, 1980.
 15. Susan LP y col.: Regression of Prostatic Cancer Metastasis by High Doses of Diethylstilbestrol Diphosphate, *Urology* 7: 598-601, 1976.
 16. Hawtrey CE y col.: Paraplegia and Paraparesis Due to Prostatic Cancer, *Urology* 4: 431-434, 1974.
 17. Flocks, RH y col.: Prostatic Carcinoma: Treatment of Advanced Cases with Intravenous Diethylbestrol Diphosphate. *J Urol* 74: 549-555, 1955.
 18. Lee JW: Medical Management of Advanced Prostatic Carcinoma with Stilphostrol. *Connecticut Medicine* 38: 221-225, 1974.
 19. Umekita Y, Hiipakka RA, Kokontis JM, Liao S: Human prostate tumor growth in athymic mice: inhibition by androgens and stimulaion by finasterie. *Proc Natl. Acad Sci USA* 93: 11802-11807, 1996.
 20. Johansson JE., Andersson, S.O., Holmberg, L. y Bergstrom, R.: Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer -a randomized study: results after 7 to 10 years of follow-up. *J Urol* 145: 519, 1991.
 21. Nesbit RM y Baum, W.C.: Endocrine control of prostatic carcinoma, clinical and statistical survey or 1818 cases *JAMA* 143: 1317, 1950.
 22. Byar DP: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32: 1126-1130, 1973.
 23. Byar DP: VACURG studies of conservative treatment. *Scan J Urol Nephrol* 55: 99 suppl, 1980.
 24. Byar DP y Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administrative Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 7: 165-170, 1988.
 25. Beck, P. H., McAninch, J.W., Goebel, J. L. y Strutzman, R.E.: Plasma testosterone in patients receiving diethylstilbestrol. *Urology* 11: 157, 1978.
 26. Shearer, R.J., Hendry, W.F., Sommerville, I. F. y Fergusson J.D.: Plasma testosterone: an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. *Brit J Urol* 45: 668, 1973.
 27. Matzkin H., Rangel, M.C. y Soloway, M.S.: Relapse on endocrine treatment in patients with stage D2 prostate cancer. Does second-line hormonal therapy affect survival? *Urology* 41: 144, 1993.
 28. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group - VACURG.: Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. *J Urol* 98: 516, 1967.
 29. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group -VACURG.: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynec & Obst* 124: 1011, 1967.
 30. Bailar, J.D. III y Byar, D.P.: Estrogen treatment for cancer of the prostate. Early results with 3 doses of diethylstilbestrol and placebo. *Cancer* 26: 257, 1970.
 31. Scott WW, Menon M y Walsh PC: Hormonal therapy of prostatic cancer. *Cancer* 47 (7 suppl): 1929-1936, 1980.
 32. Lukkarinen O. y Kontturi, M.: Comparison of a long-acting LHRH agonist and polyoestradiol phosphate in the treatment of advanced prostatic carcinoma. An open prospective randomized multicenter study. *Scand J Urol Nephrol* 28: 171, 1994.
 33. Jazieh AR, y col.: Proc Am Assoc. *Cancer Res* 35: 233, (abstract), 1994.
 34. Smith D, Redman B, Flaherty L, Li L, Strawderman M, Pienta KJ: A Phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 52: 257-260, 1998.
 35. Henriksson P y col.: Effect of parenteral oestrogen on the coagulation system in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 65: 282, 1990.
 36. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henrikson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E, Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer. Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCC). *Scand J Urol Nephrol* 36: 405-413, 2002.
 37. Goodman and Gilman 's."The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8th Edition 1990. Pergamon Press. Pag 1392.
 38. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO 3rd.: Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *NEJM* 336: 683-690, 1997.
 39. Kessler CM, Szymanski LM, Shamsipour Z, Muesing RA, Miller VT, LaRosa J.C.: Estrogen replacement therapy and coagulation: relationship to lipid and lipoprotein changes. *Obst & Gynecol* 89: 326-331, 1997.
 40. Rosenson J y col.: Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology: *J Am Heart Association* 18: 1902-1905, 1998.
 41. Blumenthal R.S., Heldman A.W. Brinker J.A. y col.: Acute effects of conjugated estrogens on coronary blood flow response to acetylcholine in men. *Am J Cardiol* 80: 1021-1024.
 42. Reis S, Holubkov R., Zell A, Smith C, Cohen H, Feldman M Blumenthal R.: Estrogen acutely abolishes abnormal cold-induced coronary constriction in men. *Chest* 114: 1556-1561, 1998.
 43. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB y col.: Changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1016-1025, 1991.

44. Daniell HW.: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 157: 439-444, 1997.
45. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, y col.: Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 58: 2546-2550, 1986.
46. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, y col.: Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate specific antigen. *Cancer* 71: 2782-2790, 1993.
47. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, y col.: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 45: 839-844, 1995.
48. Oliver RTD, Williams G, Paris AMI, y col.: Intermittent androgen deprivation after PSA-complete response as a strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer. *Urology* 49: 79-82, 1997.
49. Gleave M, Goldenberg SL, Bruchovsky N y Rennie P.: Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Prostate cancer and prostatic disease* 1: 289-296, 1998.
50. Patterson SG, Balducci, Pow-Sang JM. Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer. *Cancer Control* 9: 315-325, 2002.
51. Scher HI, Buchanan G, Gerald W, Butler LM y Tilley WD. Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 11: 459-476, 2004.
52. Kikuchi E, Nakashima J, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Enhancement of diethylstilbestrol induced cytotoxicity by bcl-2 antisense oligodeoxynucleotides and a glutathione depletor for prostate cancer. *J Urol* 169: 730-734, 2003.
53. Sciarra A, Monti S, Gentile V, Mariotti G, Cardi A, Voria G, Lucera R y Di Silverio F. Variations in chromogranin A serum levels during intermittent versus continuous deprivation therapy for prostate carcinoma. *Prostate* 55: 168-179, 2003.
54. Bals-Pratsch M, Knuth U.A, Yoon Y-D y Nieschlag E.: Transdermal testosterone substitution therapy for male hypogonadism. *Lancet* 2: 943, 1986.
55. Kligman A.M.: Skin permeability: dermatologic aspects of transdermal drug delivery. *Am Heart J*. 108: 200, 1984.
56. Premoli F y Sosa C: Datos no publicados.
57. White RE, Darkow DJ, Lang JL: Estrogen relaxes coronary arteries by opening BKCa channels through a cGMP-dependent mechanism. *Circ Res* 77 (5): 936-942, 1995.
58. Wellman GC, Bonev AD, Nelson MT, Brayden JE.: Gender differences in coronary artery diameter involve estrogen, nitric oxide, and Ca (2+)- dependent K+ channels. *Circ Res* 79 (5): 1024-1030, 1996.
59. Steg A, Benoit G: Percutaneous 17 beta-estradiol in treatment of prostate cancer. *Urology* 14: 373-375, 1979.
60. Premoli F, Domínguez E y Maximino G: Tratamiento del cáncer de próstata "localizado" con estrógenos transdérmicos escrotales ETE. *Actas Congreso Argentino de Urología* 2001 (Bs As) n° O-64: 29.
61. Premoli F, Sosa C, Domínguez E, Re I, Asenjo G y Maximino G: Cáncer de próstata: Tratamiento hormonal intermitente con estrógenos transdérmicos escrotales (ETEI) *Actas Congreso Argentino de Urología* 2003 (Bs As) n° TTC 30: 18.
62. Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, Carter SSStC y Abel PD. Transdermal Estradiol Therapy for Advanced Prostate Cancer - Forward to the Past? *J Urol* 169: 1735-1737, 2003.
63. Bland LB, Garzotto M, Deloughery TG, Ryan CW, Schuff KG, Wersinger EM, Lemmon D y Beer TM. Phase II study of transdermal estradiol in androgen-independent prostate carcinoma. *Cancer* 103: 717-723, 2005.
64. Ockrim JL, Lalani EN, Kakkar AK y Abel PD. Transdermal estradiol therapy for prostate cancer reduces thrombophilic activation and protects against thromboembolism. *J Urol* 174: 527-533, 2005.
65. Oken MM, Creech RH, Torney DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5: 649-655, 1982.
66. Premoli F, Sosa C, Rodríguez Nieto E y col. Antígeno Prostático Específico (APE): Resultados en 849 determinaciones en 641 pacientes en la Ciudad de Rosario (RA). *Actas Congreso Argentino de Urología* 1994 (Bs As) n° 80 .