

11246  
Tej  
②



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios Superiores  
Departamento de Educación Médica

**UNIDAD DE UROLOGIA Y NEFROLOGIA**

**(PABELLON 105) HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S. A.**

**Experiencia con Cáncer Prostático durante un Año en la Unidad  
de Urología y Nefrología del Hospital General, S. S. A.  
y Revisión Bibliográfica.**

**TECIS CON  
PALCA DE ORIGEN**

**CURSO DE ESPECIALIZACION EN UROLOGIA**

**TRABAJO ACADEMICO**

*Dr. Jorge N. Arellano del Olmo*

**5757**

*XM 44/A74e 1979*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	1
REVISION BIBLIOGRAFICA	3
MATERIAL Y METODOS	55
RESULTADOS	57
COMENTARIOS	65
RESUMEN Y CONCLUSIONES	80
BIBLIOGRAFIA	81

## INTRODUCCION

El hecho de haber decidido llevar a cabo éste trabajo como tema de tesis se debe, en gran parte, al hecho de que a pesar de ocupar el adenocarcinoma de la próstata el primer lugar entre los tumores del aparato urinario y el tercer lugar como causa de muerte en hombres mayores de 50 años (en los Estados Unidos), se sigue viendo por la mayoría de los Urologos con desinterés, seguramente porque se presenta en etapas de la vida en que la esperanza de ésta es corta y, además, frecuentemente mueren por alguna otra causa ajena a ésta enfermedad. Sin embargo es indudable que éste cáncer mata a una gran cantidad de pacientes, aproximadamente 18000 cada año, en los Estados Unidos, -- por lo que nuestra aptitud diagnóstica deberá mejorar para detectar a pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad.

Además pienso que es interesante el estudio y análisis de los datos obtenidos en nuestra Unidad de Urología y Nefrología del Hospital General de México S.S.A., de los pacientes internados con cáncer de la próstata, durante 1 año, y aunque estoy -- consciente que el período es corto para tener validéz desde el punto de vista evolutivo, pienso que sí es de interés conocer e informar qué es lo que estamos haciendo en lo que respecta a éste padecimiento, así como analizar el valioso material humano -- que asiste a ésta Unidad.

Es interesante observar en la literatura la gran cantidad de ensayos diagnósticos y terapéuticos que frecuentemente se están reportando, tratando de detectar mediante estudios con marcadores bioquímicos como fosfatasa ácida en médula ósea, y más recientemente, la estudiada por medio de radioinmunoensayo. El es

tudio de la isoenzima deshidrogenasa láctica en secreción prostática, la ayuda diagnóstica de diferentes métodos como rastreo óseo con radioisótopos, la importancia que seguramente tendrá - la ultrasonografía en detección del cáncer prostático, la linfadenectomía está proporcionando valiosa información con fines de clasificación, terapéutica ó ambas, así como las diversas formas de tratamiento, me ha llevado a efectuar una revisión bibliográfica reciente, seguramente no completa, que enfoque cómo se está evaluando y tratando ésta enfermedad en diferentes centros - hospitalarios, y poder efectuar posteriormente, en otro capítulo, un análisis constructivo relacionado con nuestro medio.

Por último, quisiera que éste estudio despertara algún interés entre mis compañeros residentes que motive la elaboración de estudios sobre éste particular.

### ANATOMIA DE LA PROSTATA

Se trata de un órgano músculo glandular, el cuál se puede comparar en su forma, a un cono aplanado de delante a atrás, cuya base dirigida hacia arriba, se pone en contacto con la base de la vejiga, con las vesículas seminales y conductos deferentes. El vértice está en contacto con la aponeurosis perineal media. A la próstata se le estudian también 4 caras: anterior, posterior y dos laterales. La primera está delimitada por la cara posterior de la sínfisis del pubis, en la parte posterior se pone en contacto con la aponeurosis prostatoperineal y lateralmente está en contacto con los músculos elevadores del ano, todas las relaciones anteriormente descritas forman el compartimiento prostático.

El tamaño de la próstata es variable de acuerdo con la edad, sin embargo, puede considerarse en estado normal en el adulto de 3 cms. de altura, 4 cms. de ancho y 25 mm. de grosor.

La próstata no entra en contacto con ninguna de sus paredes ya que está separada por un tejido celular periprostático que es escaso en su cara posterior así como laterales en cambio en su cara anterior éste tejido es más abundante surcándolo vasos venosos que forman el plexo de Santorini.

La próstata está mantenida en su lugar por sus conexiones con la cápsula periprostática, por la uretra misma y por sus relaciones con la base de la vejiga. En su cara posterior la próstata se relaciona íntimamente con la ampolla rectal de la cuál está separada únicamente por la aponeurosis prostatoperineal o fascia de Denonvilliers. En su cara interna la próstata está rodeando la uretra prostática que mide aproximadamente -

30 mm., sin embargo la uretra no sigue el eje de la glándula ya que se encuentra más próxima a su cara anterior que a las laterales y más todavía que a la posterior, cruza a la glándula no en su eje mayor sino desviándose en un ángulo de 20 a 25°. La uretra prostática está abrazada por un esfínter de fibras musculares lisas en su porción inicial (continuación de fibras circulares del detrusor) y por otro esfínter de fibras estriadas en su vértice.

La próstata se ha dividido en 5 lóbulos (clasificación de Lowsley) anterior, medio, posterior y dos laterales, Gil Vernet la clasifica solo en porción craneal y caudal, sin embargo, es un hecho que se comportan de diferente manera desde el punto de vista tumoral, hormonal y su origen embrionario es distinto.

Los diferentes lóbulos vierten su contenido por pequeños orificios diseminados a los lados del veru montanum, pequeña cresta de 12 a 14 mm. de longitud por 1 mm. de ancho y 2 mm. de altura que ocupa la parte media e inferior de la uretra prostática, los conductos eyaculadores, generalmente dos, abren en el vértice del veru montanum y entre ambos se encuentra un orificio que termina en fondo de saco llamado utrículo prostático que es vestigio de las estructuras Mulerianas.

La próstata está irrigada principalmente por las arterias vesical inferior y hemorroidal media que penetran en la glándula por sus cuernos posterosuperiores. Las venas son numerosas e importantes, constituyendo ricos plexos que rodean la glándula: lateralmente los periprostáticos, por la cara anterior el plexo de Santorini y posteriormente las venas hemorroidales, por lo que se deduce que la glándula está sumergida prácticamente en un charco venoso.

Los linfáticos de la próstata y uretra prostática que nacen en los acinos glandulares forman una rica red periprostática y posteriormente desembocan al grupo ganglionar sacro, ganglios iliacos externos e internos. Los ganglios periprostáticos son de localización principalmente posterior y se anastomosan con los linfáticos hemorroidales medios del recto.

La inervación de la próstata está dada por ramas del plexo nervioso hipogástrico.

#### FISIOLOGIA DE LA PROSTATA

Pocas son las funciones conocidas de ésta glándula de secreción externa, se sabe que forma y secreta un líquido alcalino - claro, de aspecto lechoso que contiene ácido cítrico, calcio, - fosfatasa ácida y fibrinolisinase que es expulsado en la eyaculación por contracción de la cápsula prostática y, al unirse con el resto del semen, aumenta la motilidad y fertilidad de los espermatozoides al proporcionar un pH adecuado para su función.

#### FRECUENCIA DEL CANCER PROSTATICO

Es interesante observar los cambios en la incidencia y mortalidad del cáncer prostático a través del tiempo en los E.U.; desafortunadamente pocas datos tenemos referentes a la epidemiología del cáncer prostático en la República Mexicana y menos -- los tenemos en función del tiempo.

Cuando se observan los índices actuales y el aumento de la incidencia de cáncer prostático que abarca en Estados Unidos el 17% de los tumores en el hombre y que alcanza el tercer lugar - de causa de muerte en hombres mayores de 50 años, matando apro-



ximadamente 18,000 hombres cada año, concluimos que debemos de esforzarnos para conocer mejor su historia natural, detectar el cáncer en sus etapas más tempranas y mejorar nuestros esquemas de tratamiento.

Se aprecian cambios en los índices de mortalidad por cáncer prostático en los diferentes países, que varían desde 18 x 100 000 en Suecia hasta 1 x 100 000 en Taiwan. colocan a México con una mortalidad de 4 x 100 000 (1958-1969) no refieren la fuente de información sin embargo considero que su frecuencia se ha incrementado. Estos índices tan variantes podrían hacer pensar en la posibilidad de la presencia de algún factor genético responsable, sin embargo en estudios de japoneses inmigrados a los E.U. se ha demostrado que con el correr de los años aumentan sus índices de mortalidad por cáncer prostático, hecho que hace suponer que los factores causales sean más bien de tipo ambiental. Otro hecho de importancia es que en series de necropsias japonesas la presencia de carcinoma latente de próstata es comparable a otros países en que la mortalidad es mayor.

La asociación que se encuentra entre hiperplasia prostática y adenocarcinoma de la próstata es variable y en México guarda una relación de aproximadamente 18%, lo que ha hecho suponer la conveniencia de llevar al cabo la prostatectomía en la hiperplasia prostática como medida preventiva, sin embargo no hay estudio que justifique ésta desición, además no será ético someter a cada paciente con hiperplasia prostática sin sintomatología a una intervención quirúrgica "preventiva" conociéndose además el hecho de que ocasionalmente se presenta cáncer prostático después de la prostatectomía.

En cuanto a su relación con medicina del trabajo ha sido -

un hecho de observación la mayor mortalidad observada en pacientes cuyo trabajo se desarrolla en la industria del caucho y del cadmio.

Por último, el cáncer prostático no respeta clases sociales, ya que sus índices de mortalidad son parecidos en clases sociales altas y bajas.

#### HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACION

Podemos definir como historia natural del cáncer prostático, al igual que para cualquier otra enfermedad, como el conjunto de manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad en el paciente no tratado, y la podemos subdividir en:

- 1) Fase preclínica
- 2) Fase clínica

Estas fases no están aún esclarecidas para el cáncer prostático, dada la gran variedad de sus diferentes patrones de comportamiento.

Al efectuar tratamiento a pacientes con cáncer de la próstata nos obliga a verlos como un ente, sin embargo, desde un punto de vista práctico, vale la pena llevar a cabo su estudio dividiéndolo en:

- I) El tumor
- II) El huesped

Tumor.- Como ya fué comentado previamente, la glándula prostática se ha dividido desde el punto de vista embriológico en dos partes. La mayoría de las gentes están de acuerdo en que el cáncer prostático surge en las porciones periféricas y que las glándulas periuretrales originan la hiperplasia de la próstata.

Se han llevado a cabo numerosos intentos para, desde el punto de vista anatomopatológico, caracterizar un "estandar" de grados que contribuyan a pronosticar el comportamiento del tumor, sin embargo, hasta la fecha no hay una clasificación aceptada - universalmente, así Mostofi hace una revisión desde 1926 hasta la fecha de los diferentes autores que han aportado su clasificación, la cuál en un momento dado solo funcionó para ellos mismos pero fracasó al ser intentada por otros grupos de trabajo. No obstante los caracteres anatomopatológicos que se toman en cuenta para la graduación son prácticamente los mismos, como tamaño, grado de diferenciación, actividad mitótica, invasión de linfáticos, relación del tumor con el estroma de sostén, etc. Gleason en conjunto con el estudio efectuado por el Grupo Cooperativo para la Investigación Urológica de la Administración de Veteranos (VACURG), lleva a cabo un estudio de 1032 pacientes clasificados histopatológicamente de acuerdo a dos patrones: a) el predominante o patrón primario y b) secundario o patrón menor, éstos, de acuerdo al grado de diferenciación anaplasia, los subdivide en 5 grupos. A la suma de los 2 patrones agrega el número correspondiente de acuerdo al estadio clínico en que se encontró al enfermo, dando al estadio C valor de 3 o 4 y al estadio D valor de 5, concluyendo que las categorías que sumaron 4, 5 o 6 ninguno murió con cáncer, siendo un total de 68 pacientes; en 302 pacientes con categoría 4-8 el promedio de muertes por cáncer fué bajo y así, sucesivamente, fué observado también que los pacientes, a pesar de encontrarse en estadios C o D, con grado tumoral bajo, no tiene mayor riesgo de morir por el cáncer que pacientes con estadios A y B de alto grado sometidos

dos a prostatectomía perineal. A pesar de éste y una gran cantidad de estudios al respecto aún no se logra una clasificación sencilla que pueda ser aceptada por la mayoría.

En lo referente a la clasificación de acuerdo con el estadio clínico, hay más aceptación, y vale la pena mencionarlas:

- 1.- La propuesta por la Unidad Internacional contra el cáncer.
- 2.- La propuesta por Flocks.
- 3.- La propuesta por VACURG.

Una de las clasificaciones más aceptadas actualmente, (la que llevamos en nuestro Servicio) es la propuesta por Flocks. Los inconvenientes de ésta clasificación son: la frecuente dificultad en correlacionar la evolución clínica con la patológica, no proporciona datos del tamaño tumoral ni del patrón de diseminación metastásica.

#### ESTADIO A

Se ha encontrado en series de autopsia estudiadas, que la incidencia de éste estadio es más común que las lesiones que se hacen aparentes por alguna circunstancia. Se puede decir de éste hallazgo que una cantidad importante de pacientes viven parte de su vida con cáncer prostático sin haberse manifestado clínicamente, probablemente por tratarse de tumores de bajo potencial biológico. El hecho de encontrar un paciente en éste estadio podremos considerar que la esperanza de vida sin tratamiento a 5 años casi siempre es lograda, aunque hay suficientes excepciones como para considerar que los tumores tienen un potencial maligno, así se han efectuado diferentes estudios en los cuáles se ha observado una estrecha relación entre su forma de comportamiento con el grado de diferenciación del tumor, como

el ya comentado anteriormente y como también el efectuado por el grupo de la Universidad de Duke en pacientes con prostatectomía radical en los cuales la supervivencia fue mejor en pacientes con carcinoma bien diferenciado (51%) opuesto a los que presentaron tumor pobremente diferenciado (36%). Se ha demostrado también que a mayor tamaño macroscópico de la lesión se relaciona con mayor grado de dediferenciación y a menor tamaño mejor diferenciada.

El tumor que se encuentra en estadio A no necesariamente evoluciona a B sino que puede extenderse a través de la cápsula o inclusive dar metástasis como primer síntoma.

#### ESTADIO B

Si consideramos que éste estadio en particular no da manifestaciones clínicas específicas y a eso agregamos que generalmente no es buscado en forma profiláctica por medio del tacto rectal, entenderemos porqué la experiencia clínica con éste tipo de pacientes es mínima, abarcando para algunos autores el 10% de las experiencias clínicas, siendo probablemente menor en nuestro medio; sin embargo, volvemos a considerar para la historia natural de éste tumor la relación tamaño tumoral/grado de diferenciación.

Así Jewet nota en su análisis de 182 pacientes con cáncer prostático en estadio B, tratados mediante prostatectomía radical, que a mayor tamaño o extensión tumoral en la glándula, mayor fue la proporción de muertes por tumor, recidivas tumorales ó ambas.

De acuerdo con datos proporcionados por diferentes autores obtenidos mediante linfadenectomía pelviana o laparotomía diaq-

nóstica y biopsia ganglionar selectiva, la presencia de metástasis varían de 0 a 36% con una media de aproximadamente 20% en pacientes en quienes se sospechaba éste estadio.

En el estudio efectuado por White en 206 pacientes de los cuáles 34 se encontraron en estadio B, la sobrevida a 5 años fué del 81% y a 10 años 63% con diferentes forma de tratamiento. Es importante mencionar que de éste grupo se encontró a 8 pacientes en estadio C, y que, seguramente, algunos ya se encontraban con metástasis regionales.

Boxer observa en 329 pacientes tratados mediante prostatectomía radical, que la sobrevida fué mejor en aquellos con grado tumoral bajo asociado a estadio temprano.

Seguramente el hecho de tener buenas sobrevidas habla de tumores de bajo grado, o como menciona Whitmore "naturalmente selectos" que proporcionan al paciente una buena sobrevida, habiendo sin embargo, tumores con alto potencial que matan al paciente no tratado en períodos cortos.

### ESTADIO C

Así como referíamos que el estadio B no causa sintomatología específica y ésto origina que los casos diagnosticados sean pocos, pasa lo contrario con el estadio C, en que el paciente acude por ayuda médica debido a la presencia de sintomatología obstructiva y a la exploración se encuentra la glándula con los hallazgos clásicos del cáncer. Estos pacientes abarcan aproximadamente de 1/3 a 1/2 del total de la experiencia clínica en los diferentes centros.

Por métodos quirúrgicos se ha obtenido incidencia de metástasis en éste estadio que varía de un 38% hasta un 69%, con una

media aproximada de 54% en 8 reportes diferentes. El resto de los pacientes sin metástasis, son los que probablemente dan mejores sobrevividas en las diferentes series, tratándose éstos tumores de bajo grado. Se considera que el promedio de vida sin -- tratamiento específico sería probablemente de 3 años.

Se puede decir que no todos los enfermos en estadio C tuvieron que haber pasado necesariamente por estadio B, pero que sí la gran mayoría evolucionan a estadio D.

#### ESTADIO D

Este estadio abarca la mitad de los casos presentados y junto con los enfermos en estadio C, son los que causan la gran -- mortalidad existente. Los factores que determinan el patrón de diseminación metastásica son poco conocidos. Anteriormente se pensó que la diseminación hematogena era más temprana que la -- linfática pero está demostrado que hay invasión linfática temprana. No hay estudios que determinen la causa de que las metástasis iniciales sean a hueso o linfáticas, lo que sí es un hecho de observación frecuente que a mayor anaplasia hay metástasis -- más tempranas.

Los sitios de diseminación linfáticos más comunes son: obturadores, hipogástricos, ilíacos, para-aórticos y de diseminación hematogena son: pelvis, columna vertebral, fémur y costillas. Las vísceras más afectadas por metástasis son: pulmón, - hígado y suprarrenales, aunque ningún órgano está exento de ésta posibilidad. La sobrevivida de éstos pacientes es aproximadamente de 1 año, mejorando la sobrevivida mediante tratamiento específico.

Huesped.- Cuando es escrito por diferentes autores y obser

vado el comportamiento del tumor en pacientes jóvenes, parece - un hecho que es más agresivo aunque no está determinada la causa.

Otro hecho evidente que influye en la conducta tumoral es - el estado endócrino del paciente, y ya desde 1941 el Dr. Huggins demostró que la castración, estrógenos o ambos, administrados - en casos de cáncer prostático disminuían los niveles de fosfatasa ácida en suero, estudios que le valieron el Premio Nobel, acu mulándose posteriormente un sinnúmero de publicaciones a éste -- respecto.

Es un hecho demostrado la presencia de respuesta inmunológica frente a tumores "propios", la cuál puede ser humoral, celular o mixta. Así también existe evidencia de alteraciones en -- los mecanismos de defensa inmunológica en pacientes con neoplasia maligna. Varios hechos de observación han llamado la atención, por ejemplo: porqué un tumor puede pasar latente o ser poco agresivo en un paciente mientras en otro su comportamiento es muy agresivo y se presentan metástasis tempranas, qué influencia o asociación hay en el hecho que éste padecimiento se presente - cuando la calidad de la respuesta inmonológica decrece por la -- edad de los pacientes?

Huss estudia 30 pacientes con carcinoma prostático de los - cuáles 15 se encontraban con metástasis y un grupo control de - 25 pacientes con hiperplasia de la próstata. Estudiaron reacciones cutáneas mediante aplicación de dinitroclorobenzeno y estudio de la respuesta dos semanas después, encuentran inmunodepresión en 14 de los 15 pacientes con enfermedad metastásica y en - uno del grupo control. En un estudio más amplio Brosman obser--



va las alteraciones inmunológicas en pacientes con cáncer prostá tico y mediante varios parámetros, detecta la respuesta inmune mediada por células: a) quimiotaxis de monocitos, b) pruebas -- dérmicas, c) respuesta al dinitroclorobenceno y al aceite de -- croton. En un total de 41 pacientes, 18 de los cuáles se encon traban en estadio A, B, o C y 23 en estadio D, encuentra que la inmunocompetencia está deprimida principalmente en estadio D y observa que la prostatectomía radical mejora en algunos pacien- tes la respuesta inmune.

Si a los hechos anteriores agregamos la presencia de anti- genos tumor - específicos en el cáncer prostático, la respuesta inmune posterior a crioterápia en pacientes con carcinoma de la próstata. Disminución de la respuesta linfocítica, en sangre - periférica, en pacientes con cáncer prostático, frente a la - fitohemaglutinina. La presencia de citotoxicidad específica y la de un antígeno compartido entre la hiperplasia prostática y el carcinoma prostático demostrado por anticuerpos antiepitelia les. Por todo lo anterior, vemos que cada vez se abren más ca- minos en el estudio inmunológico de pacientes con cáncer prostá tico, teniendo la posibilidad de ampliar el armamento terapéuti co para mejorar la esperanza de vida en calidad y cantidad. Se puede decir que entre mejor se conozca las interrelaciones -- huesped/tumor, mejor se comprenderá esta enfermedad, beneficián dose en ésta forma a un gran número de pacientes que la sufren.

#### DIAGNOSTICO CLINICO

Este diagnóstico se debe de basar en una buena historia - clínica.

La manifestación más frecuente es con datos de prostatismo

que llega a la retención aguda de orina, y que en contraste con el paciente con hiperplasia de la próstata, el tiempo de evolución se presenta en un plazo más breve. En un estudio de 67 pacientes con adenocarcinoma de la próstata, Williams encuentra los siguientes datos clínicos:

- 1.- Prostatismo en 25 pacientes
- 2.- Retención aguda de orina en 14 pacientes
- 3.- Dolor óseo en 13
- 4.- Hematuria en 7
- 5.- Nódulos linfáticos en 3
- 6.- Insuficiencia renal en 1

En la exploración física el exámen digito-rectal tiene gran importancia diagnóstica y algunas gentes piensan que se debe -- llevar a cabo en forma rutinaria con el fin de detectar casos -- tempranos con posibilidad de curación radical. En nuestro Servicio el tacto rectal generalmente nos dá el diagnóstico dadas las condiciones evolutivas de la enfermedad cuando solicitan -- ayuda por primera vez.

Hay procesos patológicos que puedan hacer confundir al clínico como son la tuberculosis genital, cálculos prostáticos, - prostatitis granulomatosa.

Hay pacientes que presentan, como primera manifestación, la presencia de nódulos linfáticos, principalmente supraclaviculares, aunque sean acontecimientos tardíos. Se han reportado casos de metástasis cutáneas de cáncer prostático, aunque es conocido que se pueden presentar prácticamente en cualquier órgano.

## BIOPSIA

Una de las formas más populares para obtener material diagnóstico y reconocer el adenocarcinoma de la próstata, en casos sospechosos al tacto rectal es la biopsia por aspiración transrectal así como la biopsia transperineal. La biopsia quirúrgica a cielo abierto por vía perineal cada vez es usada menos, ya que los métodos anteriores dan un buen margen de seguridad y -- son menos agresivos para el paciente, aunado a la idea actual -- en que se prefiere preceder a la cirugía radical con la biopsia ganglionar, linfadenectomía o ambas. Desde el punto de vista -- práctico, todos dan, más o menos, el mismo porcentaje de seguridad diagnóstica. Algunos autores, como Bisada, dicen que en -- los estadios avanzados en que se presenta el paciente ya con datos obstructivos, se efectúa de primera intención la resección transuretral de la próstata (RTU), ya que encuentra un porcentaje de falsas negativas casi igual que con la biopsia transrectal con aguja, 16.9 y 18.1% respectivamente, y dejar la biopsia transperineal y transrectal para estadios tempranos, candidatos a cirugía radical.

Probablemente la biopsia--más aceptada en la actualidad sea la obtenida por aspiración transrectal debido a que es un método sencillo, rápido y poco traumático. Bishop efectúa un estudio mediante éste método y encuentra en 132 casos de hiperpla--sia de la próstata 113 (86%) que fueron diagnosticados por citología, un caso fué interpretado como falsa positiva y en 18 casos (13%) el material fué inadecuado. Observamos que el promedio de pacientes diagnosticados es de aproximadamente 80% y que las falsas negativas en ésta serie no se presentaron y las fal-

sas positivas son mínimas, por lo que éste método ha sido tomado como un índice evolutivo de importancia en pacientes que están sometidos a radioterapia, efectuándoles biopsia cada seis meses para observar el control tumoral.

#### FOSFATASA ACIDA SERICA Y EN MEDULA OSEA

Las fosfatasas ácidas son fosfohidrolasas que hidrolizan a los monoesteres fosfóricos en  $p^H$  ácido. Fué descubierta en -- 1924 en los eritrocitos y se ha demostrado que la próstata (posterior a la pubertad) es el tejido que posee mayor actividad de ésta enzima, ratificado por la gran cantidad de fosfatasa ácida en el eyaculado.

Mediante análisis bioquímicos se ha comprobado que la fosfatasa ácida prostática en una glucoproteína que contiene un 7% de hidratos de carbono y 93% de proteínas. Se ha observado que la actividad de la fosfatasa ácida se halla principalmente en el epitelio glandular. A Gutman en 1936, se le debe la correlación de la fosfatasa ácida relacionada con la enfermedad humana.

La medición de la fosfatasa ácida prostática se determina con el substrato glicerofosfato, siendo la acción de la fosfatasa ácida de los eritrocitos y huesos mínima con éste método. Se han usado diversos inhibidores observándose que el L-tartrato inhibe importantemente la fosfatasa ácida prostática sin influir sobre la actividad de la fosfatasa ácida eritrocitaria, por lo que se usa para determinar la actividad de la fosfatasa ácida de origen prostático.

A pesar de los avances bioquímicos en éste renglón, se sigue considerando que la fosfatasa ácida es una prueba semiespecífica para el carcinoma prostático ya que otra variedad de pade

cimientos es capaz de dar elevaciones como el infarto prostático, el melanoma, el sarcoma osteogénico, enfermedad tromboembólica y otras. Se ha observado que la elevación de la fosfatasa ácida en el cáncer prostático se relaciona más con la extensión de la enfermedad que con el sitio de metástasis, siendo rara -- cuando la lesión tumoral está circunscrita a la próstata y elevándose frecuentemente en pacientes con metástasis a tejidos -- blandos o a huesos en un 70%. El 40% de pacientes con éste tipo de metástasis no presentan elevaciones de fosfatasa ácida, - pero si se puede aseverar que a mayor estadio es más probable - que se eleve la fosfatasa ácida. Otra aplicación de importancia que se le dá a ésta enzima es la valoración a la respuesta al - tratamiento, efectúandose controles posteriores a la terapia -- efectuada para el paciente particular.

Recientemente se han desarrollado técnicas a base de radio inmuno ensayo específicas para la fosfatasa ácida prostática. Fo ti hace un estudio mediante éste método comparando 113 pacientes con cáncer prostático, 36 con hiperplasia de la próstata, 83 -- con otro tipo de cáncer, 20 con enfermedad gastrointestinal y - 28 prostatectomizados. Establece el límite superior del método en 8 ng/ml, ya que observa que con éste límite, se disminuye impor- tan te men te los resultados falsos positivos. El resultado que - arro jó el estudio fué la detección de elevación de fosfatasa -- ácida en 33, 79, 71 y 92% de los pacientes en estadio A, B, C y D respectivamente, observándose, al hacer la correlación con ele vación de fosfatasa ácida por el método de rutina, que éste da ba el 12, 15, 29 y 60%. Se encontraron 13 resultados falsos po siti vos con la técnica de radioinmunoensayo.

Este método tiene una gran importancia ya que se detecta un número importante de pacientes con cáncer intracapsular, y de éstos, principalmente en estadio B, por lo que una vez que se amplie su uso y haya mayor experiencia contaremos probablemente, con un método de detección temprana con todas las ventajas que esto implica.

En otro intento por disponer de indicadores más sensibles de metástasis que los usados hasta la actualidad, que ayude principalmente en la clasificación de pacientes con estadios A, B y C, se han ensayado estudios desde 1968, determinando la cantidad de fosfatasa ácida en médula ósea, usándose generalmente, el método con glicerofosfato.

En la actualidad se están acumulando mayores datos a éste respecto; así Veenema nos informa de 31 pacientes en los cuáles se determinó fosfatasa ácida en médula ósea y suero, previamente a ser sometidos a prostatectomía radical, proporcionando datos interesantes: 18 de los 31 pacientes tenían fosfatasa ácida en médula ósea elevada, encontrándose en el estudio microscópico -- de las piezas operatorias cáncer confinado a la próstata en 7, y cáncer en cápsula, vesículas seminales o ambas en 11 pacientes. De los 13 pacientes con niveles normales de fosfatasa ácida en médula ósea, se encontró en 12 pacientes el cáncer confinado a la glándula y en uno de ellos ya había invasión a vesículas seminales. Vale la pena mencionar que los 31 pacientes mostraron niveles normales de fosfatasa ácida en suero.

Khan refiere 25 pacientes con cáncer de próstata probado histológicamente, 11 de ellos con metástasis comprobadas y 14 sin metástasis.

Se encontró elevación de fosfatasa ácida en médula ósea en

18 pacientes y en suero 11 pacientes. Se pueden obtener falsas positivas en pacientes con patología hematológica, con el método de fosfatasa ácida en médula ósea.

Algunos autores suponen que éste método tiene más valor diagnóstico que otras investigaciones como el estudio radiológico o el rastreo óseo con isótopos. No cabe duda que se debe ampliar éste tipo de estudios correlacionándolos con estudios radiológicos, radioisotópicos y biopsia de médula ósea.

#### ISOENZIMAS DE DESHIDROGENASA LACTICA

En un intento por detectar a pacientes con desarrollo tumoral más temprano, fué descrito en 1970 por Oliver y Col., el uso de la isoenzima deshidrogenasa láctica relacionando las isoenzimas V / I, observando que índices elevados de la relación DHL V / DHL I positivo en una muestra de tejido de punción biopsia prostática debería sospecharse la presencia de cáncer aunque éste no fuera confirmado en el exámen histológico.

Tomando en cuenta que el fluido prostático es un producto de secreción de las células del epitelio prostático y considerando que la isoenzima DHL V se encuentra predominantemente en el cáncer prostático y que la isoenzima DHL I es característica de próstata normal y ambas pueden ser identificadas en el fluido prostático, se han efectuado diversos estudios llevando a cabo mediciones de éstas isoenzimas valorándose los índices que guardan entre ellas.

Hein informa sobre 286 casos, incluyéndose a individuos sanos y a pacientes con crecimiento prostático benigno, con carcinoma de la próstata, encontrándose que los pacientes con carcinoma prostático tienen el índice de isoenzimas DHL V / DHL I di

ferente que los pacientes con próstata no cancerosa, siendo en términos generales mayor de 3 y menor de 3 respectivamente. Fue también observado que pacientes con problemas inflamatorios de la próstata ya sea manifestados clínicamente o por la presencia de 10 o más células blancas por campo en el fluido prostático -- pueden elevar también dicho índice.

Grayhack en un estudio más amplio, de 1435 muestras de -- fluido prostático recolectadas en 1076 pacientes por medio de -- masaje prostático, encontró diferentes cifras promedio en los diferentes grupos de pacientes: En los pacientes con próstata -- normal encontró un índice de DHL V / DHL I de  $0.48 \pm 0.09$ , en -- los pacientes con hiperplasia de la próstata el índice fué de --  $1.36 \pm 0.17$  y en pacientes con carcinoma de la próstata fué de  $5.21 \pm 0.79$ .

Sus estudios y resultados indicaron que la proporción -- DHL V / DHL I excediendo de 2 en el fluido prostático en ausencia de inflamación, será considerado como una probabilidad de -- alto riesgo de presencia de cáncer en la próstata. Así, relatan el cuadro clínico de 3 pacientes en que por medio de éste -- parámetro se insistió en la probable presencia de adenocarcinoma prostático, comprobándose en 2 de ellos por medio de prostatectomía radical perineal y el otro caso por medio de autopsia.

No hay duda de que continuamente se está mejorando la detección de pacientes con cáncer de próstata en estadios tempranos a base de éste tipo de estudios con marcadores bioquímicos y -- que, probablemente, no nos encontremos lejos de que podamos -- brindarles ayuda terapéutica más eficaz que mejore los índices de morbilidad actual.



### LINFOGRAFIA EN CANCER PROSTATICO

Ya hablamos previamente de la frecuencia con la que se presentan nódulos linfáticos invadidos por tumor metastásico de la próstata en etapas tempranas, en que no se encuentran otras alteraciones por los diferentes métodos diagnósticos para establecer los estadios clínicos, y que varían aproximadamente en un 20% de metástasis linfáticas en la etapa B y un 50% en el estadio C. habiendo autores que consideran que cuando las vesículas seminales están tomadas se asocian nódulos linfáticos positivos a tumor hasta en un 90% de los casos. Por lo anterior, se han hecho intentos de conocer, por medios radiográficos, el estado que guardan los nódulos para tener una mejor orientación diagnóstica en lo que se refiere al estadio clínico y por lo tanto encauzar mejor el tratamiento y no someter a cirugía radical a pacientes que por su estadio avanzado, y no sospechado no lo amerite y viceversa, o sea, pacientes que con estadio temprano no se les brinda la oportunidad de someterse a cirugía curativa. De tal modo se ha intentado la observación de los ganglios linfáticos a través de un material radio-opaco (lipiodol) inyectado en los linfáticos de los pies, con control radiológico inmediato, a las 24 y 48 hrs. posteriores a la inyección. Se han encontrado tres limitaciones de importancia en el estudio linfangiográfico del cáncer prostático:

- 1.- La mayoría de los nódulos linfáticos mediales, que presentan un alto riesgo de metástasis, no son opacificados por éste método. En el estudio de Mc Laughlin y asociados, encontraron los nódulos linfáticos obturadores e hipogástricos positivos a metástasis hasta en un 87%.

2.- Se presentan dificultades en efectuar el diagnóstico diferencial con procesos benignos como fibrosis, reemplazo graso e hiperplasia, con metástasis tumorales.

3.- Los focos microscópicos de metástasis tumoral no son captados por el linfangiograma, ya que no tiene el estudio la sensibilidad suficiente para captar la alteración en la arquitectura del nódulo linfático.

Cada vez se llevan a cabo más estudios comparativos, correlacionando linfografías con estudios histopatológicos de nódulos linfáticos obtenidos por linfadenectomía o por biopsia ganglionar, lo que ha dado una buena idea de la validez de este método diagnóstico. Así, Loening piensa que no es un método digno de confianza la linfografía, basándose en su estudio de 40 pacientes en los que se valoró la linfografía previamente a la linfadenectomía o biopsia ganglionar. De los 40 pacientes se encontraron 24 en estadio B, 13 en estadio C y 3 en estadio D. En el primer grupo se encontraron con ganglios positivos a metástasis 7 de los 24 pacientes y negativos los restantes 17. De los pacientes con estadio C se encontró a 6 de 13 pacientes con ganglios positivos y en los restantes 7 pacientes no se detectaron metástasis a ganglios, y de los pacientes con estadio más avanzado, se encontró en los tres metástasis a ganglios. Al correlacionar los hallazgos patológicos con los linfográficos se encontró 59% de falsas positivas y 36% de falsas negativas. Al terminar el estudio la clasificación por estadios fué 17 pacientes en estadio B, 7 en estadio C y 16 en estadio D.

Para Pistenna en un estudio similar la correlación fué la siguiente en 51 pacientes sometidos a biopsia de ganglios linfáticos: para la enfermedad circunscrita a la próstata el índice -

de resultados falsos positivos fué de 12.5% y falsos negativos 18.3%. En pacientes con enfermedad propagada extracapsularmente, el índice de resultados falsos positivos fué de 4% y de falsos negativos 23.1%.

Castellino en un grupo de 18 pacientes encuentra que 9 de ellos, 50% no tenían evidencia linfográfica preoperatoria de metástasis, encontrándose éstas en el estudio patológico, y que de los otros 9 pacientes en que se sospechó presencia de nódulos positivos a tumor por medio de linfografía, se comprobó en el 89% la presencia de cáncer en el estudio histopatológico. Vale la pena mencionar que en 7 de éstos pacientes se encontraron nódulos linfáticos metastásicos hasta la altura de los ganglios linfáticos paraaorticos. Bruce en una revisión de 30 pacientes con éste método encuentra falsas positivas en estadios A y B<sub>1</sub> del 10%, en estadio B<sub>2</sub> del 23% y en el estadio C de 12.5% y falsas negativas de 0.23 y 50% respectivamente, dando un total de inseguridad alto por lo que considera a éste estudio como altamente inseguro.

Considero que la linfografía es un estudio de un valor clínico escaso y que la confianza que se le puede atribuir sería en casos de cáncer en los que ya se encuentran metástasis altas y por lo tanto capaces de ser valoradas por éste método, no así a ganglios obturadores e hipogástricos.

#### RASTREO OSEO CON RADIOISOTOPOS VERSUS ESTUDIO RADIOLOGICO OSEO.

Prácticamente todos los autores que tratan el tema de cáncer prostático están de acuerdo y usan éstos estudios para investigar la presencia de metástasis en huesos. Si consideramos que un buen tratamiento depende de efectuar un diagnóstico correcto,

nos vemos nuevamente en la necesidad de llevar a cabo investigaciones cada vez más sensibles que demuestren diseminación a distancia, que en el cáncer prostático lo más frecuente es a hueso. De ahí la importancia de llevar a cabo éstos estudios.

La investigación se hace en los sitios donde más frecuentemente se localizan las metástasis: pelvis, espina lumbar y dorsal, fémur, torax y húmero así como en cualquier otra área en caso de sospecha clínica. Para llevarse a cabo el rastreo óseo se ha usado estroncio 87m. y tecnecio 99 m. Al parecer, éste último tiene una mayor aceptación.

Robinson nos habla de su experiencia con el estroncio 87 y la cámara gama, en un estudio para investigar metástasis óseas por carcinoma de la próstata, se estudiaron 71 pacientes, siendo investigados 42 de ellos antes de cualquier forma de tratamiento. De éstos en 5 casos, 12%, se diagnosticaron metástasis con el centellograma antes de presentar cambios radiológicos definitivos. De los 18 casos con metástasis, 16 tenían elevados los niveles de fosfatasa ácida y alcalina séricas. Observaron que la captación de isótopo se asocia más con lesiones osteolíticas que con lesiones osteoblásticas, y que una buena respuesta al tratamiento se notó por un incremento en la calcificación de las lesiones a los rayos X y por menor captación de isótopos en el centellograma, concluyéndose que es un método más sensible en la detección de metástasis óseas que el método radiológico.

Ha sido demostrado el valor clínico del rastreo óseo con el isótopo tecnecio 99m. Bisson en un estudio con 81 pacientes -- con adenocarcinoma de la próstata hace una evaluación comparativa con los diferentes métodos diagnósticos dándole su valor al

método, observando que de 31 pacientes los cuáles habían presentado un rastreo óseo anormal, se encontró en solo 8 de ellos -- (26%) la presencia de metástasis a los rayos X, y que de un total de 45 casos con cáncer prostático evaluados positivos para metástasis, un 20% tenía evidencia radiológica y 69% se comprobó por medio de rastreo óseo, encontrándose la fosfatasa ácida elevada en un 72%. Se ha observado que, aproximadamente, hasta un 40% de pacientes con metástasis a esqueleto tienen un estudio óseo radiológico normal en el momento en que el rastreo óseo es anormal y aproximadamente un 5% tiene rastreo óseo normal cuando los rayos X demuestran metástasis.

El rastreo óseo también puede ser una ayuda valiosa a radioterapeutas para planear sus tratamientos así como para valorar su respuesta además de otros tipos de tratamiento.

Kane hace un estudio con rastreo óseo a base del isótopo - tecnecio 99 en pacientes con adenocarcinoma de la próstata que no tuvieron respuestas adecuadas al tratamiento hormonal y sometidos a quimioterapia, controlándose con rastreos óseos cada 3 o 4 meses, comparandose la respuesta a otros parámetros clínicos. Reportan tres tipos de patrones de rastreo óseo observados según la captación y distribución del radioisótopo:

Tipo I Ocurrió en 55 pacientes de 66 estudios y fué caracterizado por asimetría en la actividad del radioisótopo, representando el patrón más comunmente aceptado de enfermedad metastásica.

Tipo II Fué caracterizado por concentración simétrica en el esqueleto y una concentración en ambos riñones débil o ausente del isótopo, encontrándose la función renal normal. Este ti-

po de rastreo óseo fué observado en 4 pacientes y 5 rastreos. Este tipo de resultados se puede prestar a interpretaciones falsas negativas, ya que la ausencia de actividad renal en éstos pacientes parece ser debida a una rápida e incrementada captación del isótopo por las metástasis tumorales difusas, dejando escaso material a la actividad renal, siendo ésto ratificado por la mala evolución de los pacientes que se presentan con éste tipo de patrón de captación ya que los 4 pacientes en los que se encontró éste tipo se deterioran rápidamente y no respondieron a la quimioterapia.

Tipo III Fué caracterizado por una distribución simétrica del radioisótopo en el esqueleto y riñones. Hubo un total de 6 rastreos en 3 pacientes. Este tipo de patrón es el que se ha considerado que se acerca más a lo normal, sin embargo, de los 3 casos referidos, en 2 se encontró biopsia de médula ósea positiva a células tumorales en zonas normales al rastreo óseo.

Creo que en éste estudio se demuestra la utilidad del método, aún considerando la posible presencia de falsas negativas, las cuáles se pueden obviar efectuando un análisis racional de las causas que lo pueden originar basándose siempre en el estudio clínico del paciente individual y valorando con todos los métodos al alcance, ya que la correlación de todos es la mejor evaluación del paciente.

#### ULTRASONOGRAFIA EN EL CANCER PROSTATICO

A pesar de contar con aproximadamente 20 años de experiencia con los estudios ultrasonográficos para apoyo diagnóstico -- clínico, no ha sido sino hasta los últimos años en los que se ha podido tener acceso ultrasonográfico a la próstata y vejiga.

Gracias al advenimiento de la sonda transrectal, se pueden efectuar cortes ultrasonográficos de la próstata, de gran interés, - en la detección y evaluación de la evolución de pacientes con -- adenocarcinoma.

Es bien conocido el gran valor que tiene el exámen rectal - para evaluar la próstata y es conocido que con exámenes periódicos se pueden llevar a cabo detecciones tempranas del cáncer de la próstata, sin embargo, no es totalmente eficaz porque se evalúan solo dos dimensiones de la glándula, y hay porciones de ésta que no son accesibles a la exploración. Por lo anterior se - atribuye a éste método valor.

Normalmente el ecograma prostático se caracteriza como un - eco triangular, simétrico, y que representa reflexiones de la -- glándula prostática. Los cambios característicos del carcinoma de la próstata son distorsión y deformidad de la cápsula prostática, y presencia de áreas densas focalizadas. Este tipo de -- imágenes se puede confundir con otros padecimientos como prosta- titis crónica y litiasis prostática.

La ultrasonografía de la próstata ha resultado valiosa en - la detección de cáncer de la próstata, y de utilidad también para valorar la respuesta de pacientes que ya fueron sometidos a - algún tipo de tratamiento.

Resnick hizo un estudio en que se llevó a cabo rastreo pros- tático a 105 pacientes encontrándose los siguientes resultados: De 80 pacientes en los cuáles se tenía el diagnóstico de hiper- plasia prostática, se encontró en 16 de ellos alteraciones suges- tivas de carcinoma de la próstata siendo 4 de ellos confirmado - sin haberse tenido sospecha previa, en 8 se diagnosticó prostati-

tis y los otros 4 litiasis prostática, el resto de los pacientes fué compatible con hiperplasia nodular de la próstata.

En el estudio evolutivo de pacientes conocidos con cáncer de la próstata, los hallazgos sonográficos de 5 pacientes sometidos a prostatectomía radical fueron: en 4 no hubo recurrencia y en uno sí se encontró recurrencia que no se había sospechado clínicamente. De 12 pacientes bajo manipulación hormonal, en 11 se observó regresión tumoral y uno no respondió.

De 8 pacientes con nódulos prostáticos en 3 se diagnosticó cáncer, encontrándose 2 en estadio B y uno en estadio C.

En un segundo estudio efectuado por el mismo autor nos habla de 50 pacientes con nódulos sin diagnóstico previo. De 20 pacientes con datos ultrasonográficos sugestivos de tejido benigno no se corroboró en todos mediante estudio histológico y en 21 pacientes que tenían rastreo ultrasonográfico sospechoso de malignidad en todos se encontró evidencia de malignidad al efectuar la biopsia.

Lo anterior nos muestra que es un método útil y de gran valor en manos experimentadas, y que deberá ser tomado en cuenta como parte del estudio integral del paciente con cáncer de la próstata, ya que hasta ahora casi ningún grupo de trabajo lo incluye en la rutina de su investigación diagnóstica.

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RADICAL PARA CÁNCER PROSTÁTICO.

El tratamiento quirúrgico para pacientes que presentan adenocarcinoma de la próstata en estadios tempranos tiene más de 70 años de uso, desde que Young en 1905, describiera su técnica operatoria con abordaje por vía perineal como un procedimiento curativo. Posteriormente en 1947, Millin reporta su técnica por vía



retropúbica como otra alternativa para poderse efectuar éste tipo de tratamiento, con la ventaja de tener una vía de acceso mayormente manejada y, por lo tanto, conocido por el Urologo, y de tener acceso para llevar a cabo disección de ganglios linfáticos.

Esta forma de tratamiento es propuesta para pacientes en estadios tempranos, y hay gente que la recomienda hasta para enfermos en estadio C. siempre y cuando que tengan una esperanza de sobrevivida de 10 años.

Realmente las experiencias con enfermos en etapas con posibilidades de llevar a cabo procedimientos curativos radicales --son pocas, sin embargo, a través de los años, se han acumulado --una buena cantidad de experiencias que en la actualidad han documentado y demostrado la eficacia de la prostatectomía radical en los pacientes con adenocarcinoma de la próstata en estadios A y B.

Dada la muy variable historia natural de la enfermedad, así como la diversidad de las formas de tratamiento, el número de pacientes selectos para éste método de tratamiento oscila alrededor de un 5% de todos los casos de cáncer prostático. Los problemas operatorios como incontinencia urinaria, impotencia, originan --además el rechazo al método de algunos enfermos. Veenema en un estudio de 20 años de experiencia con prostatectomía retropúbica radical reporta 159 pacientes sometidos a ésta intervención. Sus sobrevividas a 5 años fueron 84%, a 10 años 52% y a 15 años 45%. Del total de pacientes, en 93 se confirmó estadio clínico A o B encontrándose que en el resto ya había invasión a la cápsula en 42 pacientes, a las vesículas seminales en 16 y cuello vesical --en 8 enfermos. Se agregó tratamiento hormonal en 131 pacientes.

Se encontró flujo urinario normal postoperatorio en 108 pacientes, incontinencia de stress en 31, incontinencia total en 20, todos fueron impotentes después de la intervención, y la mortalidad postoperatoria fué del 2.5%. En los pacientes que se encontraron en estadio C se agregó radioterapia observándose que mejora la oportunidad de curación.

Boxer hace una revisión de 25 años a pacientes operados de prostatectomía radical (perineal y retropúbica) con un total de 329 pacientes con edades fluctuantes entre 41 y 79 años y un promedio de 62 años. Las sobrevividas por estadios fueron las siguientes:

Estadio	5 años	10 años
A	78.9%	63.6%
B	86.1%	61.6%
C	66.7%	28.6%

Solo refieren que a la mayoría de los pacientes se les agregó tratamiento hormonal, pero no especifican cuál ni a quienes. La mortalidad fué 0.61% y las complicaciones proporcionales a la experiencia del cirujano, con un promedio de 48%.

De los 35 pacientes diagnosticados preoperatoriamente en estadio A en el postoperatorio fueron revalorados 16 en B y 8 en C. De 274 pacientes en estadio B preoperatorio en el postoperatorio fueron reclasificados 17 en A, 178 en B, 74 en C y 5 en D y que de los 20 pacientes diagnosticados previamente en estadio C se encontraron 6 en B, 12 en C y 2 en D.

Considero que éste reporte se sale de la realidad si consideramos que, como ya fué mencionado anteriormente, el 20% de los pacientes en estadio B presentan metástasis linfáticas y el 50%

en estadio C, aparte de la importante frecuencia de metástasis - óseas, me hace considerar ilógico que de un total de 329 pacientes solo se hayan encontrado un total de 7 casos en estadio D.

Culp hace una revisión en la Clínica Mayo de 1950 a 1972 en que efectuaron 162 prostatectomías radicales por vía perineal. Las edades variaron de 45 a 70 años, con un promedio de 59.6 años. Predominaron lesiones tumorales de bajo grado aunque hubo 35 pacientes con lesiones difusas. Observaron que a menor tamaño microscópico de la lesión hubo mejores sobrevividas al igual que a lesiones de menor grado. La sobrevivida a 10 años fué del 74% y a 15 años del 54%, hubo 68 muertes, 33 de ellas por causas ajenas al cáncer y 35 secundarias a éste. Las complicaciones fueron - impotencia e incontinencia y todos los pacientes tuvieron terapia endócrina agregada.

El adenocarcinoma de la próstata en estadio A permanece con la disyuntiva de si completar en un tiempo posterior la cirugía radical o de si continuar únicamente con algún tipo de tratamiento paliativo. Para fines prácticos de clasificación vale la pena subdividir a los pacientes en estadio A<sub>1</sub> en aquellos en que el tumor se encuentra focalizado y de bajo grado y en A<sub>2</sub> a aquellos tumores difusos y de alto grado. Jewett no recomienda la - cirugía radical secundaria por las siguientes razones:

1.- Ni en las mejores circunstancias la prostatectomía perineal radical por un nódulo localizado de cáncer de alto grado en una próstata intacta proporcionó una sobrevivida libre de cáncer a los 15 años.

2.- Es difícil llevar a cabo la prostatectomía radical secundaria y raras veces se consigue ejecutarla de la manera clásica.

3.- No se han conseguido sobrevidas a largo plazo tras la escisión radical en casos así.

4.- La radioterapia es de especial utilidad en éstos casos.

Nichols revisa recientemente la morbilidad de la prostatectomía radical en adenocarcinoma de la próstata en estadio A multifocal y sus observaciones no van de acuerdo con las de Jewett. Revisan 33 pacientes los cuáles fueron vistos en un período de 25 años y los cuáles habían sido previamente intervenidos: 26 de RTU de próstata y 7 mediante prostatectomía suprapúbica. Se encontraron 29 bien diferenciados y 4 pobremente diferenciados. La prostatectomía en 21 casos fué perineal y en 11 retropúbica. Las operaciones tuvieron un intervalo, entre la primera y segunda intervención, de 4 días a 5 años. La sobrevida relativa a 10 años fué del 100%. Encontraron la mayor morbilidad en pacientes que fueron intervenidos nuevamente después de pocos días de la primera operación, manifestada por recurrencia pélvica, accidente rectal, incontinencia urinaria y estenosis de la anastomosis vesico-uretral. Piensan que para llevarse a cabo la cirugía radical debe de haber un intervalo mínimo de 6 semanas.

Persiste el concepto que la prostatectomía radical es el tratamiento de elección para pacientes con adenocarcinoma de la próstata en etapa B, ya que en ella las células cancerosas se encuentran en el tejido que se extirpa y si extirpa éste correctamente se logrará la curación aunado a que no se tiene en la mano otra alternativa de mayor eficacia. También se ha observado que vale la pena clasificar a éste estadio en B<sub>1</sub> cuando hay un nódulo solitario que abarca menos de un lóbulo y la lesión - menos de 2 cms. de diámetro y B<sub>2</sub> cuando el tumor abarca más de

un lóbulo. Un punto de importancia también ha sido la observación que entre más pequeño es el nódulo hay mayor probabilidad de que no haya propagación más allá de la próstata y dicho confinamiento es una clave importante del éxito quirúrgico.

Jewett nos comunica un estudio con 182 pacientes con cáncer prostático, con un promedio de edad de 61.9 años, de los cuales 79 presentaban al tacto rectal presencia de tumor en más de un lóbulo y de éstos en el 18% no hubo recurrencia a 15 años. En 103 pacientes se encontró al tacto rectal presencia de tumor en menos de un lóbulo, aunque al exámen microscópico bajó a 86 casos. Del total de éste grupo, solo 28 de ellos (33%) vivieron sin cáncer después de 15 años de la intervención. También de éste grupo de 103 pacientes, se encontraron 21 fracasos posteriores a la cirugía radical por presencia de tumor ya sea local o metastásico.

Correa recopila 67 pacientes con cáncer prostático en estadio B tratados de 1954 a 1974, mediante prostatectomía radical con promedio de edad de 58 años. Las sobrevividas fueron:

5 años	92%	(42 a 46 casos)
10 años	79%	(19 a 24 casos)
15 años	62%	( 8 a 13 casos)

En catorce casos se encontró tumor en vesículas seminales o bordes quirúrgicos, encontrándose recurrencia en un promedio de 7.3 años en éstos pacientes, sobre 10.3 años en pacientes con estadio B. Las complicaciones fueron impotencia e incontinencia aunque refiere que un 9% conservó potencia sexual.

White encuentra una sobrevivida en pacientes con estadio B a 5 años de 89% y a 10 años de 61% y cuando se agregaron estrógenos 75 y 71% respectivamente. Sus observaciones fueron en 28 pacientes

tes con un promedio de edad de 62 años.

Hay algunos autores que tratan de sustentar el uso de la -  
prostatectomía radical en pacientes con cáncer prostático en es-  
tadio C, siempre y cuando sus condiciones generales lo permitan.  
Se tiene la experiencia en pacientes que son intervenidos quirúr-  
gicamente pensando se trata de estadio B encontrándose posterior-  
mente invasión extraglandular observándose que en la mayoría de  
ellos la recaída tumoral es más frecuente.

Parece que cada vez se tiende más a llevar a cabo la linfa-  
denectomía pélvica con fines de clasificación o de tratamiento,  
a pacientes que se han estudiado con todos los métodos al alcan-  
ce y en los cuáles no han sido descubiertas metástasis de nin-  
gún tipo, ya que las metástasis a ganglios linfáticos son difi-  
cilmente detectables por cualquier otro método que no sea quirúr-  
gico. Nicholson reporta 47 pacientes sometidos a linfadenecto-  
mía, y toman como base la presencia de tres nódulos con metásta-  
sis para contraindicar la intervención radical. La localización  
de los ganglios metastásicos fué generalmente del mismo lado de  
la lesión, incluyéndose en orden de importancia: obturadores, -  
hipogástricos y ganglios iliacos comunes. Encontraron la mayo-  
ría de los tumores de bajo grado. De los 47 pacientes solo 26  
se clasificaron en estadio B<sub>1</sub> y en la valoración patológica pa-  
saron 4 a estadio B<sub>2</sub>, 3 a C y dos a estadio D, considera que --  
(de acuerdo a su serie) la baja incidencia de diseminación lin-  
fática, las complicaciones secundarias a la intervención que se  
pueden presentar como linfocele, fístula linfática y embolia --  
pulmonar causada por el manipuleo pélvico, así como la importan-  
cia que en un momento dado jugarían los ganglios linfáticos enu-  
cleados sin metástasis que probablemente destruirían células --

cancerosas, hacen pensar en el inconveniente de efectuarse la -  
linfadenectomía en el estadio B<sub>1</sub>.

Wilson revisa 87 pacientes sometidos a linfadenectomía pélvica y encuentra presencia de nódulos linfáticos en 14% de pacientes en estadio B<sub>1</sub>, 45% en estadio B<sub>2</sub> y 53% en estadio C. Piensan que la linfadenectomía pélvica tiene valor ya que en - pacientes con ganglios positivos no efectuaron la prostatectomía radical por la sospecha de presencia de lesión extraglandular, así en 44 pacientes solo encontraron 14% de invasión capsular y 2% de invasión a vesículas seminales, o sea que ante la - presencia de nódulos linfáticos positivos mayor diseminación local extraglandular, proporcionando mayor seguridad para efectuar el tratamiento radical.

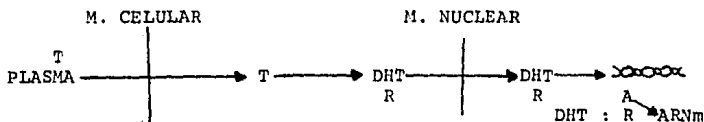
Seguramente mayor tiempo de experiencia dará la real validez de la linfadenectomía pélvica en cada uno de los estadios, - ya que como se puede apreciar, en la actualidad persisten controversias.

#### HORMONOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE LA PROSTATA.

Hace aproximadamente 30 años que se inició la manipulación hormonal para tratamiento del cáncer de la próstata, gracias a - las observaciones del Dr. Charles Huggins. Posteriormente se han incrementado los programas de éste tipo de tratamiento, ensayándose estudios clínicos en diferentes formas, como orquiectomía, - administración de estrógenos, ablación hipofisiaria, suprarrenalectomía, corticoidoterapia, etc.

Esta forma de terapia fué ideada al observarse que el epitelio prostático adulto responde atrofiándose ante la ausencia de hormonas androgénicas. Desde entonces fué observado que la próg

tata está regulada por los andrógenos, sin embargo su mecanismo de acción era desconocido hasta hace no mucho tiempo en que gracias a experimentación en animales se ha logrado dilucidar, en buena parte. Se puede decir que el principal andrógeno circulante es la testosterona, ésta cruza la membrana celular prostática donde se localiza la enzima 5 alfa reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Esta enzima también se encuentra en la membrana nuclear. En el citoplasma se encuentra una proteína fijadora para la dihidrotestosterona, la cuál, al unirse, forma el complejo dihidrotestosterona-receptor, el que por medio de un cambio físico termodependiente se transloca al núcleo y al unirse a la cromatina puede, probablemente, activar la transcripción formando ARN mensajero, lo que redundará en la síntesis proteica.



Además de la testosterona se ha encontrado otra hormona que estimula el crecimiento prostático, la prolactina que ejerce una acción sinérgica con la testosterona, pero en ausencia de andrógenos pierde su función.

Parece que los carcinomas prostáticos están compuestos de una población heterogénea de células que difieren en sus requerimientos de andrógenos para realizar sus procesos vitales. Hay células sensibles endócrinas que son capaces de funcionar normalmente en un medio pobre en andrógenos. La evidencia clínica parece indicar que en el carcinoma prostático hay un espectro de sensibilidad endócrina.



En la economía hay dos zonas de producción de andrógenos: la más importante y que produce el 95% de los andrógenos, son los testículos, cuyo producto final es la testosterona. El otro 5% es producido por las suprarrenales que secretan androstendiona y dehidroepiandrosterona. Se ha encontrado que en la senectud bajan los niveles de testosterona. La dihidrotestosterona es el andrógeno más potente; sus niveles plasmáticos son mínimos y se produce por conversión periférica de la testosterona y de la androstendiona.

Aproximadamente el 95% de la testosterona y dihidrotestosterona circulan en el plasma unidas a una proteína plasmática fijadora de gran especificidad, que es una globulina-testosterona-estrógeno fijadora y se piensa que únicamente es activa la testosterona y dihidrotestosterona que no está unida a éste receptor. Se ha observado que los estrógenos aumentan la concentración plasmática de éste receptor.

De los datos anteriores deducimos que si llevamos a cabo castración los niveles de andrógenos disminuirían por ése solo hecho aproximadamente un 95%.

Los andrógenos suprarrenales se fijan a la albúmina. Vale la pena mencionar también el efecto de retroalimentación que se lleva a cabo entre la hormona luteinizante y la testosterona así como entre la hormona adrenocorticotrófica y los andrógenos suprarrenales.

La finalidad del tratamiento hormonal es evitar que la próstata siga recibiendo estímulos androgénicos, lo que se puede lograr de diferentes formas:

- 1.- Bloqueando la liberación de hormona luteinizante hipofisaria.

Este efecto es logrado por medio de la administración de -  
 estrógenos que suprimen la liberación de hormona luteinizante,  
 lo cuál acarreará un importante disminución en la producción de  
 testoteronona. No ha sido comprobado si los estrógenos actúan -  
 directamente sobre la próstata. Se ha observado, sin embargo, -  
 que en animales castrados que se administra el estrógeno aunado  
 a testosterona, se potencializa el efecto de ésta última, ade-  
 más, los estrógenos promueven la producción de prolactina que -  
 es un estimulante prostático.

Otro efecto que se consigue con la administración de estró  
genos es el aumento de concentración de globulina testosterona  
 estrógeno fijadora, ya comentado previamente.

La dosis de estrógenos por medio de la cuál se logran nive-  
 les de testosterona similares a la castración es con tres mgs.  
 de dietilestilbestrol (DEB), la dosis a usarse en la clínica ha  
 sido ampliamente estudiada principalmente por los estudios lle-  
 vados a cabo por el Grupo Cooperativo de Investigaciones Uroló-  
 gicas de la Administración de Veteranos (VACURG), sin embargo,  
 a pesar de las experiencias acumuladas, aún no hay ningún méto-  
 do de manipulación hormonal generalmente aceptado que controle  
 el crecimiento y extensión del carcinoma de la próstata.

VACURG en 1967, lleva a cabo un estudio para evaluar el -  
 valor de la hormonoterapia, principalmente el dietilestilbes-  
 trol (5 mgs. diariamente), orquiectomía y placebo en un total  
 de 2316 pacientes con cáncer de la próstata, los cuáles fueron  
 divididos de acuerdo al estadio clínico y tratamiento a que se  
 sometieron, fueron estructurados en los siguientes grupos:

En estadio A hubo 120 enfermos, todos con prostatectomía  
 radical. A la mitad de ellos se agregó DEB y a los otros 60 -

enfermos solo un placebo.

En estadio B hubo 179 enfermos también bajo prostatectomía radical, a 85 se les agregó placebo y a 94 DEB.

En estadio C se encontraron 1110 enfermos de los cuales 262 recibieron un placebo, 265 estrógenos, 55 solo orquiectomía, 268 orquiectomía más placebo y 260 orquiectomía más estrógenos.

En estadio D fueron 907 pacientes de los cuales 222 recibieron un placebo, 211 DEB, 57 solo orquiectomía, 204 orquiectomía más placebo y 213 estrógenos más orquiectomía.

Los resultados a 5 años en los 2 primeros grupos fué que a los pacientes que se les agregó solo placebo tuvieron una mayor sobrevivida que aquellos a los que se les agregaron estrógenos. En el grupo C las sobrevividas observadas fueron mejores en los que se efectuó orquiectomía más placebo y en los que únicamente se administró placebo, bajando los índices de sobrevivida a 5 años - en los que recibieron estrógenos y un poco más en los orquiectomizados que se les agregó estrógeno.

Para el grupo en estadio D las sobrevividas a 5 años fueron mejores en los que recibieron estrógenos u orquiectomía más placebo.

Fué observado que pacientes con tratamiento hormonal en -- los grupos C y D, la causa de muerte fué menos frecuente por -- cáncer, mientras que los tratados con placebo, murieron por -- otras enfermedades no relacionadas con su tumor, principalmente cardiovasculares. La sintomatología no mostró cambios al ser -- tratados con placebo, estrógeno, orquiectomía o ámbas, pero sí fué visto que cuando hubo manifestaciones clínicas en los pa-- cientes tratados mediante placebo, la administración de trata--

miento hormonal mejoró la sintomatología de los enfermos.

Este estudio ha sido criticado porque un 27% de los pacientes fueron cambiados de grupo de tratamiento y no los reportan así en los índices de sobrevivida, sin embargo por el volúmen de pacientes no cabe duda que reviste importancia.

En un estudio posterior el mismo grupo, comparan tratamientos con diferentes dosis de DEB y placebo, 0.25, 1, 5 mgs de -- DEB, encontrando que un mg. de DEB es capaz de controlar la progresión de la enfermedad así como la sintomatología al compararse con 5 mgs. de DEB, obteniéndose además disminución de la mortalidad secundaria a enfermedad cardiovascular, por lo que recomiendan la dosis de 1 mg. diario e iniciarlo cuando aparezca la sintomatología que requiera alivio.

White reporta un estudio de 142 pacientes con estadio avanzado de la enfermedad manipulados hormonalmente, 119 pacientes mediante orquiectomía y estrógenos, 15 con estrógenos únicamente, y 8 con orquiectomía sola por tener enfermedad cardiovascular. El promedio de sobrevivida a 5 años en pacientes tratados - mediante orquiectomía y estrógenos fué 49%, orquiectomía sola - 12% y estrógenos solos 7%. La sobrevivida a 10 años fué del 18% para los tratados con orquiectomía más estrógenos, solo un paciente del grupo tratado con estrógenos y ninguno de los que se sometieron únicamente a orquiectomía. Estos resultados no van de acuerdo con los obtenidos por VACURG y más cuando dicen que con el uso de dosis mayores de estrógenos I.V. no se han apreciado importantes complicaciones cardiovasculares.

Parece que se tiende a la aceptación del uso de 3 mgs. de DEB en pacientes que no han sido sometidos a orquiectomía, ya -

que lleva los niveles plasmáticos de testosterona a los niveles de castración y parece que no aumenta la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

#### 2.- Orquiectomía bilateral.

Se ha logrado demostrar, por técnicos a base de radioinmuno ensayo, que posterior a la orquiectomía los niveles de testosterona bajan de 500 ng a 50 ng/100 ml., manteniéndose después sin evidencia de aumento ni en la recaída tumoral.

#### 3.- Inhibidores de la esteroidogénesis.

Son un grupo de drogas capaces de interferir la síntesis de andrógenos, interrumpiendo en alguna reacción enzimática la continuidad de la esteroidogénesis por lo que si actúa al inicio - interrumpe la síntesis de otros esteroides no andrógenos.

Se ha estudiado a la aminoglutetímida que actúa al principio de la esteroidogénesis y bloquea, además, la producción de estrógenos; también la de cortisol y aldosterona. La espirolactona y el acetato de ciproterona actúan a un nivel en que únicamente se bloquea la síntesis de andrógenos. Probablemente éste tipo de medicamentos, en un futuro, proporcionen potentes inhibidores inocuos de andrógenos.

#### 4.- Bloqueadores de la acción androgénica a nivel prostático.

Se han estudiado varios agentes que actúan a éste nivel, identificándose que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la formación del complejo dihidrotestosterona-receptor, que determina que éste complejo no se fije a la cromatina nuclear y por lo tanto, se suprima la síntesis de ARN y proteínas. Se ha ensayado el acetato de ciproterona el cuál también inhibe

la esteroidogénesis y además interfiere la liberación de gonadotrofinas. Otro compuesto que se ha estudiado es el Sch 13521 - (flutamida), el cual tiene su mecanismo de acción únicamente a nivel del tejido efector. Se deben ensayar más ampliamente estos fármacos ya que, cuando menos desde el punto de vista teórico, revisten gran importancia.

#### 5.- Suprarrenalectomía e hipofisectomía.

Se han llevado a cabo éstos métodos, en pacientes con cáncer de la próstata, en un intento por eliminar toda posibilidad de contacto andrógeno-prostático en pacientes que recayeron con tratamiento estrogénico u orquiectomía.

Uso clínico de la manipulación hormonal en pacientes con cáncer de la próstata: desde un punto de vista práctico, al hablar de hormonoterapia para cáncer prostático nos estamos refiriendo a pacientes con enfermedad no confinada a la próstata. Este tipo de enfermos generalmente solicitan auxilio médico al manifestarse la enfermedad sintomáticamente, como prostatismo, dolores óseos, hematuria, etc. Parece lógico que esto deberá tomarse como indicación para iniciar la terapia sistémica. Hay estudios que demuestran que el iniciar la terapia tardamente no disminuye la sobrevida de los pacientes, pero también se ha visto que los síntomas importantes aparecen más pronto que en los que se dejan sin tratamiento (Resnick). Si tomamos en cuenta que nuestra función es mejorar la vida cuantitativa y cualitativamente, llegamos a la conclusión que el inicio del tratamiento sistémico se debe hacer en cuanto se diagnostique la enfermedad sistémica, aunque sea asintomática.

El estrógeno más ampliamente usado es el DEB, por ser eco

nómico, eficaz, bien tolerado y fácilmente adquirible.

La manipulación hormonal mediante orquiectomía también ha sido ampliamente usada, y la mayoría de los autores han abogado por el empleo de la orquiectomía total, diciendo que la subcapsular es capaz de dejar células capaces de producir testosterona; sin embargo, en un estudio reciente de Clark con mediciones de testosterona mediante radioinmunoensayo en 25 pacientes con orquiectomía subcapsular, encontró que los niveles de testosterona caen a niveles obtenidos con la técnica total, aunándose el efecto benéfico psicológico para el paciente al notar únicamente disminución del volumen intraescrotal. La orquiectomía se recomienda en pacientes que se sospecha no podrán llevar a cabo su medicación, en pacientes con enfermedad cardiovascular o cuando el paciente no tolera los estrógenos.

Bracci informa de 14 pacientes en que estudió el patrón hormonal hasta 5 años después de la orquiectomía, determinándose valores previos a la intervención y posteriormente cada año, encontrándose niveles previos, en todos los casos, dentro de lo normal, y descendiendo posteriormente a los niveles normales en la mujer. Las gonadotrofinas también fueron valoradas, encontrándose la hormona foliculoestimulante normal en condiciones basales, incrementándose después de la orquiectomía; igual que la hormona luteinizante que permanecieron altas posteriormente.

Como ya había mencionado previamente, en un intento por evitar todo contacto andrógeno-próstata, se ha llevado a cabo hipofisectomía en pacientes que presentan recaída tumoral después de la administración de estrógenos, orquiectomía o ambas. Silberberg informa de 27 casos con carcinoma diseminado de la próstata que se les efectuó hipofisectomía transfenoidal abierta.

En 12 pacientes hubo evidencia de remisión, 5 de ellos con respuesta objetiva durante 11 meses y 7 subjetiva durante 3 a 8 meses. Los pacientes que no mostraron respuesta tuvieron una sobrevivencia de dos meses. Cuando la enfermedad estuvo asociada con anemia o metástasis a hígado el pronóstico fué malo. Se presentaron complicaciones secundarias a la destrucción de la glándula, principalmente diabetes insípida en el 37% de los casos, Levin informa de otro método de destrucción de la hipófisis mediante inyección de alcohol absoluto dentro de la glándula pituitaria bajo control estereotáxico.

#### RADIOTERAPIA EN EL CANCER PROSTATICO

La radioterapia se ha venido ensayando para el cáncer de la próstata prácticamente desde principios del siglo, y se consideró de poco valor y de una gran morbilidad debido a complicaciones de los órganos vecinos a la glándula, por lo que se consideró que la próstata era radioresistente. Fué posteriormente con el uso del  $^{198}\text{Au}$  aplicado intersticialmente cuando se comprobó la radiosensibilidad prostática.

El advenimiento de nuevos equipos para radiación externa como es el aparato de radioterapia con megavoltaje que entrega dosis tumorocidas a la próstata sin causar daños excesivos a la piel y tejidos vecinos, como era en el caso del aparato de kilovoltaje en el que la mayor parte de la energía de los rayos X era depositada en la epidermis, ha originado que cada vez se use más frecuentemente éste método de tratamiento, ya sea solo o combinado con algún otro método.

Bagshaw, de la Universidad de Stanford, nos proporciona sus resultados en 430 pacientes con adenocarcinoma de la prósta



ta con radioterapia de campo local, entregándose una dosis de - 7000 a 7500 rads. Los pacientes de acuerdo con el tacto rectal fueron divididos en 2 grupos:

- 1) 230 pacientes con enfermedad circunscrita a la próstata.
- 2) 200 pacientes con propagación extracapsular.

En el grupo uno las sobrevividas acumulativas fueron a los 5 años 71% y a los 10 años 45%. Para el grupo dos fueron 45% y - 31% respectivamente. Aproximadamente el 40% de los pacientes - ya había sido manipulados hormonalmente, sin embargo no observa- ron que haya habido beneficio adicional en éste tipo de pacien- tes. Los datos clínicos encontrados en el tacto rectal son de interés: solo en el 30% de los pacientes se encontró cambio en el tamaño o dureza de la glándula al completarse la radiación, encontrándose en un 80% ya a los seis meses.

La morbilidad observada fué en el 40% de los enfermos sín- tomas leves agudos (cesaron dentro de 3 meses de completarse la radioterapia y no obligaron a interrumpirla) como diarrea, te- nesmo rectal, disuria y polaquiuria. Y en el 12% se observaron síntomas severos persistentes, consistieron en trazas de sangre con las heces, tenesmo, pujo y disuria. Las complicaciones gra- ves fueron: estenosis uretral en 16 de 430 casos, úlcera rectal en un caso, incontinencia de stress fecal en 3 pacientes y uri- naria en dos, impotencia en 41% valorada a los 15 meses de la - radiación.

Consideran que aunque no haya nódulos linfáticos regiona- les tomados, se incluyan éstos en la radioterapia como método - profiláctico, y cuando estén tomados, se incluyan además los pe- riaorticos.

Michaels informa de 35 pacientes con cáncer de la próstata manejados con radioterapia externa, 7 se encontraron en estadio B y 28 en estadio C, con un promedio de edad de 65.5 años.

Las técnicas usadas fueron en la etapa B radiación a la -- próstata con técnica rotacional, 1000 rads por semana, hasta -- completar 6 a 7 mil rads. En estadio C, 5 mil rads en 5 sema-- nas usando 4 campos y 2 mil rads en dos semanas con técnica ro-- tacional.

A los 5 años se encontraron 25 pacientes libres de tumor - clínicamente. De los 7 pacientes en estadio B ninguno murió por cáncer, las complicaciones que reportan son: seis pacientes con estenosis anal, uno con colostomía por necrosis perianal, 8 pre-- sentaron sangrado rectal y 8 estenosis de la uretra. Considere-- ran que los pacientes en estadio A o B deben ser candidatos a - cirugía radical.

Mc Gowan en un estudio de 107 pacientes con cáncer de la - próstata, tratados con radioterapia, dá una sobrevida del 74% - al grupo completo en 5 años, con "curación" del 58% al mismo -- tiempo. Analizando la sobrevida por estadios a 5 años, fué 83% para enfermos en estadio A, 90% para el B<sub>1</sub>, para el B<sub>2</sub> 66% y pa-- ra el estadio C 39%.

La radioterapia es usada en diferentes formas para llevarse a cabo en pacientes en estadio C, previa valoración con rastreo óseo, fosfatasa ácida en médula ósea y linfadenectomía diagnós-- tica. Durante el transoperatorio (linfadenectomía) son coloca-- dos granos de oro radioactivo en el tejido prostático canceroso a una dosis de 2500 a 3000 rads. y posteriormente, al cicatri-- zar la herida, se dá radioterapia externa con acelerador lineal

a dosis de 4 a 5 mil rads. De ésta forma Carlton trató a 109 pacientes y de éstos, solo 31 fueron seguidos mediante biopsia -- prostática, encontrándose negativa a tumor en el 58% de los pacientes investigados, al año o más de la tarápia. En la evaluación por tacto rectal en un período de 5 años se encontró un -- 68% de características benignas y 32% malignas y de 5 a 10 años 58% benignas y 42% malignas. Este método de tratamiento también se ha efectuado con I125 intersticial.

Las complicaciones fueron proctitis moderada en 26 pacientes y severa en 4, cistitis moderada en 34 y severa en 2. Hubo impotencia en 25 pacientes.

Dada la importante cantidad de resultados falsos positivos o falsos negativos que se obtiene al evaluar a los pacientes por medio del tacto rectal, diversos autores (entre ellos Kurth) han intentado una mejor correlación por medio de biopsia prostática por aspiración transrectal, y en un promedio de 2.7 años de evolución, 57% de las biopsias prostáticas fueron positivas a tumor y 43% negativas después de administrar 6000 a 7500 rads en 6 a 7 1/2 semanas. En pacientes con terápia hormonal adjunta hubo - un 8% de ventaja en relación a los pacientes sin manipulación - hormonal y por último los pacientes en etapa D respondieron muy mal a la radioterápia.

También Nachtsheim Jr. estudia la evolución de los pacientes mediante biopsia transrectal o transperineal y así de 50 pacientes con adenocarcinoma de la próstata, 17 de ellos en estadio <sup>A</sup> o <sup>B</sup> y 33 en estadio <sup>C</sup> con radioterápia externa. Se efectuó biopsia a 29 pacientes a los 18 meses, encontrándose tumor residual en 15 pacientes (52%), al efectuar biopsia 17 pacien--

tes a los 36 meses, se encontró tumor residual en 59%; 8 pacientes pasaron a estadio D. Los resultados implican una gran recidiva o persistencia de tumor prostático posterior al tratamien- to, lo que indica insuficiencia de éste, por lo que la radiote- rápia se deberá elegir cuando pacientes en estadio <sup>A</sup> o <sup>B</sup> no es- tán de acuerdo con la cirugía radical, o cuando presenten otro tipo de problemas médicos. Desafortunadamente todos los estudios con control a base de biopsias son de muy corta evolución y se- guramente cuando se cuente con ellos a largo plazo mejorarán -- las indicaciones y se tendrá el valor real de éste método.

#### QUIMIOTERAPIA EN EL CANCER PROSTATICO

Este tipo de tratamiento ha sido usado solo con algunos pocos citotoxicos de la amplia gama utilizada para otro tipo de - tumores. Su indicación para el carcinoma de la próstata es en aquellos pacientes con la enfermedad en estadio D, que no res- pondieron a la manipulación hormonal, o a la radioterapia, o si lo hicieron, presentaron posteriormente recaída tumoral.

Los datos clínicos de éste tipo de pacientes son aquellos en que:

- 1) El dolor en áreas metastásicas conocidas es progresivo o di- ficilmente controlado después de llevarse a cabo la terápi hor- monal.
- 2).- Cuando la lesión metastásica aumenta de tamaño.
- 3) Obstrucción ureteral progresiva causada por crecimiento tumoral prostático.

El proyecto Nacional Sobre Quimioterapia del Cáncer Prostá- tico en los Estados Unidos, ha fijado criterios para la selec-

ción de pacientes y para evaluar respuestas al tratamiento:

1.- Para la selección de pacientes.

- a). Pacientes con carcinoma prostático metastásico con confirmación histológica en recaída con endocrinoterapia.
- b) Que no haya recibido más de 2000 rads de irradiación pelviana.
- c) No haya recibido quimioterapia citotóxica previa.
- d) No presente otra neoplasia primaria.
- e) Que tenga una sobrevida prevista mayor de 90 días.
- f) Que su cuenta de globulos blancos sea mayor de 4000 y las -- plaquetas más de 100000 por  $\text{mm}^3$ .

2.- Para evaluar regresión objetiva parcial.

- a) Reducción de 50% del tumor palpable.
- b) Normalización de la fosfatasa ácida elevada.
- c) Recalcificación de algunas lesiones osteolíticas si las hay.

3.- Para evaluar la progresión objetiva.

- a) Deterioro significativo de los síntomas, disminución de peso o deterioro del estado general.
- b) Aparición de nuevas áreas malignas de la enfermedad.
- c) Aumento de cualquiera de las lesiones previamente mensurables (tejido blando y pulmón excluyendo hueso).
- d) El único aumento de fosfatasa ácida o alcalina no se estima como índice de progresión.

Scott informa sobre el estudio de 125 pacientes escogidos y evaluados bajo el proyecto nacional sobre quimioterapia, los cuales se sometieron a un estudio comparativo evaluando el citoxan, 5 fluorouracilo y tratamiento convencional (dietilestilbestrol, tace, aldactone criocirugia). Se encontró que ambos regi

menes quimioterápicos superaron a los tratamientos habituales en la respuesta subjetiva de alivio al dolor. Al compararse ambos agentes, el citoxan exhibió menos pacientes en progresión. En cuanto toxicidad, con el citoxan se redujo la dosis una vez cada 24 semanas de tratamiento, en comparación con una cada 10 semanas de tratamiento con 5 fluorouracilo.

Más recientemente, basados en las experiencias con otros tumores con múltiples drogas quimioterápicas, se han aplicado también para el tratamiento del cáncer de la próstata. Kane in forma de un estudio sobre 25 pacientes que se inició a partir del 25 de septiembre de 1976, siguiéndose la evolución de los pacientes un máximo de 25 meses o hasta que murieron, usando un régimen terapéutico a base de múltiples drogas: 5 fluorouracilo, methotrexate, vincristina, mephalan y prednisona, encontrándose los siguientes datos: 23 pacientes tenían tratamiento previo con orquiectomía bilateral y estrógenos. Habían recibido irradiación previa 14 pacientes y 5 estaban con corticoides exógenos. Todos los pacientes tenían extensión metastásica, 9 enfermos tenían lesiones tisulares palpables, 21 pacientes tenían elevación de la fosfatasa ácida. Las respuestas observadas fueron las siguientes:

- a) Todos los pacientes demostraron respuesta subjetiva, con un promedio de 43 semanas de sobrevida.
- b) 6 pacientes demostraron regresión parcial objetiva que duró aproximadamente 40 semanas, con un promedio de sobrevida de 63 semanas.
- c) 12 pacientes demostraron enfermedad estable objetiva sin identificar progresión en un período de 28 semanas.

d) 7 pacientes mostraron progresión objetiva, sobreviviendo un promedio de 43 semanas.

Se presentaron reacciones tóxicas como leucopenia, trombocitopenia y anemia. También fueron observadas reacciones gastrointestinales, alteraciones neurológicas y otras como azotemia, hipertensión e infecciones oportunistas. En general todas fueron bien toleradas y manejables con disminución de la dosis. Hubo una muerte por hemorragia del tubo digestivo, secundaria a toxicidad.

Un agente quimioterápico, que sin duda se está reportando frecuentemente en la literatura, es el fosfato de estramustine (estracít), que es un conjugado de estradiol 17 beta con un agente alquilante, que ha sido abogado para el tratamiento del cáncer prostático. Este compuesto fué llevado a cabo esperando -- que el núcleo esteroide orientaría al núcleo alquilante hacia -- la célula susceptible, o sea la célula carcinomatosa de la próstata. Posteriormente, por hidrólisis intracelular, se liberaría el agente alquilante consiguiéndose de ésta forma ausencia de toxicidad sistémica del agente alquilante. Se han hecho estudios que demuestran que se absorbe bien por vía oral, mediante marcación del agente con radioisótopos. También es administrado por vía endovenosa. Los efectos tóxicos que se pueden presentar son tromboflebitis cuando se administra endovenosamente o náuseas, vómito y diarrea cuando se proporciona por vía oral. Se pueden presentar, además, alteraciones hematológicas, parestesia perineales, hepatotoxicidad, retención de sodio y agua, ginecomastia y urticaria.

En exámenes hormonales de pacientes bajo tratamiento con estracít, se ha encontrado que los niveles de testosterona prácti

camente son suprimidos. Los niveles de estrógeno total y estradiol presentan niveles altos durante el tratamiento con fosfato de estramustine; la supresión de éste medicamento incrementa la producción de hormona foliculo estimulante y hormona luteinizante en pacientes orquiectomizados o irradiados, causando incremento del cortisol en plasma y, por último, los cambios hormonales son reversibles aproximadamente 2 a 3 meses posteriores de la eliminación del agente. Por lo tanto es una droga que tiene los inconvenientes de los estrógenos.

Catane nos informa del estudio de 21 pacientes con adenocarcinoma de la próstata en estadio D que recibieron una combinación de estracít y prednimustine (clorambucil y prednisona). Ambos medicamentos fueron bien tolerados y cuando hubo algún efecto colateral se redujo 30% la dosis. Todos los pacientes tenían tratamiento estrogénico previo y 57% orquiectomía. Los criterios de evaluación fueron los mismos del Proyecto Nacional del Cáncer Prostático y sus resultados, después de 2.9 meses de terapia, fueron los siguientes:

- a) 5 pacientes (24%) tuvieron respuesta objetiva en 4 a 6 meses de tratamiento.
- b) 4 pacientes (19%) respuesta subjetiva.
- c) 7 pacientes enfermedad estable 33%.
- d) 5 pacientes (24%) progresión de la enfermedad.

Encontraron correlación entre el grado tumoral y la respuesta, observando mejor respuesta en las lesiones bien diferenciadas. Otros autores reportan un promedio de 19% de respuestas objetivas y 36% de respuestas subjetivas. También se han reportado casos de desaparición de metástasis osteoblásticas posterior



a tratamiento con estracit.

Como se observa, la quimioterapia es un método que se ha usado en pacientes a los cuáles poco es lo que se les puede -- ofrecer, y tiene su valor si logramos mejorar la calidad de vida de ésta gran cantidad de pacientes que sufren las consecuencias finales de ésta enfermedad; sin embargo, éste método probablemente si se aplica a pacientes con mejores condiciones generales, con estadios más tempranos, sería un buen auxiliar para tratar de erradicar al máximo la presencia de células tumorales.

Resulta imposible, para ésta revisión, describir todos los medicamentos citotóxicos que se están ensayando en el cáncer de la próstata, no obstante pienso que se debe estar pendiente de sus avances, que seguramente cada vez proporcionarán mayores - beneficios a los pacientes con carcinoma de la próstata.

EXPERIENCIA DE UN AÑO CON CANCER PROSTATICO EN LA  
UNIDAD DE UROLOGIA Y NEFROLOGIA DEL HOSPITAL  
GENERAL S.S.A.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fué llevado a cabo en la Unidad de Urología y Nefrología del Hospital General de México de la S.S.A., durante el período comprendido de noviembre de 1977 a octubre de 1978, en que se recopilaron los datos de todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de adenocarcinoma de la próstata o se hiciera el diagnóstico como hallazgo histopatológico.

Los datos que se recopilaron del expediente de cada paciente incluyeron: historia clínica, exámenes de laboratorio, estudios radiológicos (urografía excretora, tele de torax, serie metastásica ósea) y cualquier otro estudio encaminado a establecer el grado clínico de la enfermedad. También se llevó a cabo evaluación de como se fundamentó el diagnóstico y la terapia a que fueron sometidos, así como la morbilidad acompañante.

Por el período corto de estudio así como la dificultad de valorar la evolución de cada paciente, éste estudio no nos informará de una gran variedad de datos, principalmente evolutivos, sin embargo, el propósito es estudiar lo que se está haciendo en nuestro Servicio para evaluar ésta enfermedad.

La clasificación usada para establecer la etapa clínica de los pacientes es la propuesta por Flocks:

Estadio A Cáncer prostático no sospechado clínicamente que se encuentra al extirpar tejido prostático obstructivo. Sin evidencia de metástasis.

Estadio B Cáncer prostático clínicamente evidente, aparentemente confinado dentro de la cápsula prostática y sin evidencia de metástasis.

Estadio C Lesión clínicamente evidente con lesión local - aparente que se extiende a través de la cápsula prostática pero sin evidencia de metástasis.

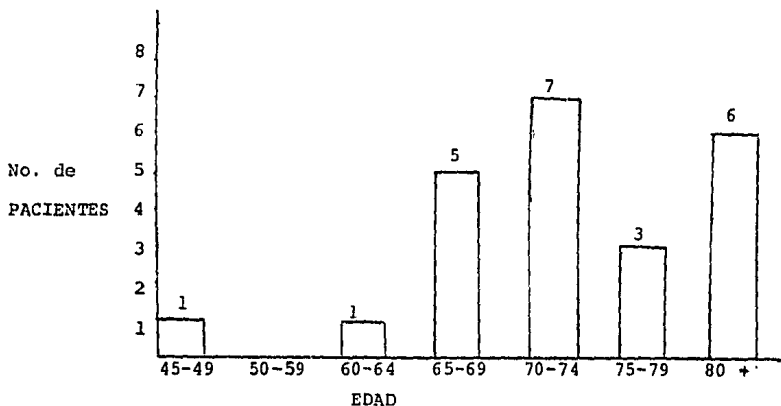
Estadio D Cáncer prostático clínicamente metastásico.

La clasificación usada referente al grado histológico de la lesión fué: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado o indiferenciado.

RESULTADOS

El número de pacientes internados con diagnóstico de cáncer de la próstata en el Pabellón 105 fueron 23. La edad de los pacientes varió entre 49 y 88 años de edad, con un promedio de edad de 72.9 años.

GRAFICA 1.



Es importante mencionar la procedencia de los pacientes, ya que nuestro Hospital es de concentración y acuden de diferentes estados del país, factor que incluye en la dificultad de su control una vez efectuado el tratamiento inicial intrahospitalario, aunado al medio socioeconómico y educacional bajo de casi todos los pacientes. La distribución es la siguiente:

Distrito Federal	-----	6 pacientes.
Michoacán	-----	3 pacientes
Guerrero	-----	3 pacientes
Hidalgo	-----	2 pacientes
Guanajuato	-----	2 pacientes

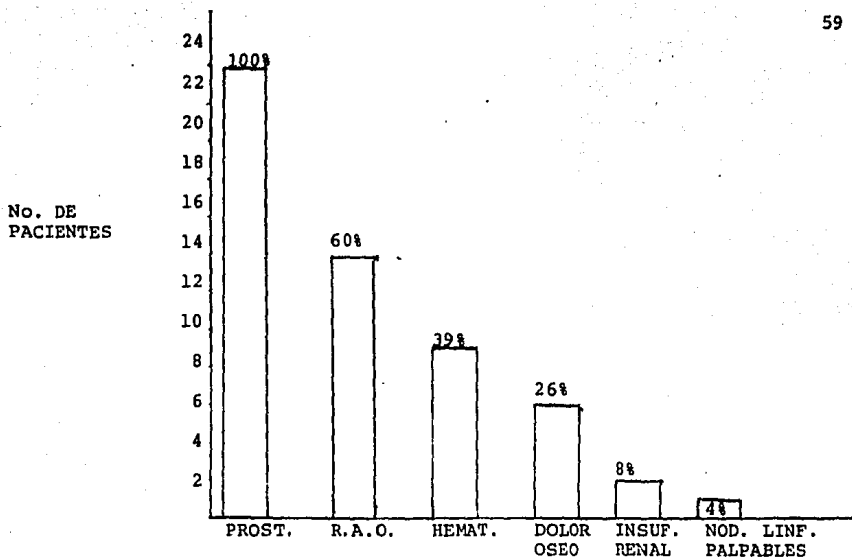
Edo. de México ----- 2 pacientes  
 Querétaro, San Luis Potosí, Oaxaca,  
 Jalisco y Puebla. ----- 1 paciente

El estado civil de los enfermos fué el siguiente: 12 casados, 7 viudos, 2 solteros, 1 divorciado y 1 en unión libre. El tabaquismo fué positivo en 15 pacientes y el alcoholismo en 11.

De los 23 pacientes en 6 se encontró el antecedente de haber padecido blenorragia y otros 8 tenían algún antecedente urológico. A 6 pacientes les habían efectuado RTU de próstata previamente, a 2 cistolitotomía, otro paciente permaneció 6 meses con una sonda permanente y el último era impotente sexual.

El promedio de tiempo en que los pacientes acudieron a solicitar ayuda al Hospital fué aproximadamente 2.3 años después de haber iniciado la sintomatología. La presentación de signos y síntomas fué la siguiente:

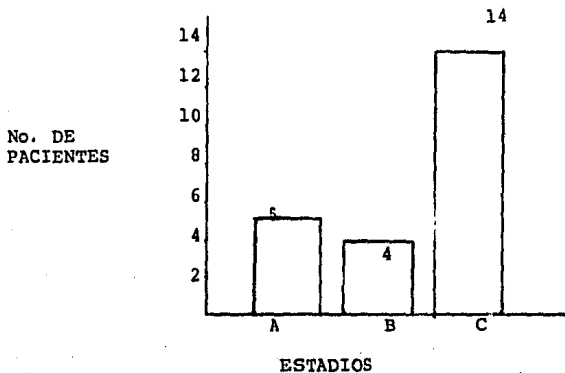
Prostatismo -----	100%	23 pacientes
Retención aguda de orina -----	60%	14 pacientes
Hematuria -----	39%	9 pacientes
Dolor óseo -----	26%	6 pacientes
Insuficiencia renal -----	8%	2 pacientes
Nódulos linfáticos palpables -----	4%	1 paciente



GRAFICA 2. SINTOMAS Y SIGNOS

En los hallazgos al tacto rectal, en 5 pacientes no se sopechó la presencia de tumor, en 4 se detectaron nódulos y en 14 pacientes se encontraron datos de tumor extraprostático.

GRAFICA 3 HALLAZGOS AL TACTO RECTAL.



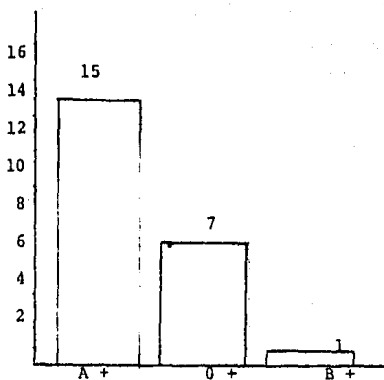
Los métodos por medio de los cuales se obtuvo material para llevar a cabo diagnóstico histopatológico fueron variables. Cuando se llevó a cabo biopsia para diagnóstico el método más usado fué la biopsia transperineal por sacabocado. Los resultados se resumen en la tabla (1)

Métodos y resultados de biopsias en 22 casos de cáncer prostático

METODO PARA ESTABLECER DIAG.	POSITIVA	NEGATIVA	INSUFICIENTE	TOTAL
R.T.U.	11	0	0	11
TRANSPERINEAL	8	1	2	11
ASPIRACION	1	0	2	3
TRANSOPERATORIA	2	0	0	2
PROSTATECTOMIA RETRO-PUBICA	1	0	0	1

La determinación de fosfatasa ácida con fracción prostática se efectuaron en todos los pacientes menos tres. En 10 pacientes se encontró elevación de la fosfatasa ácida, en uno de ellos se elevaron durante el tratamiento ya que sus determinaciones eran previamente normales y en 10 pacientes se encontraron cifras normales de fosfatasa ácida antes de iniciar el tratamiento.

Un hecho de observación, que concuerda con algunos autores, es el importante porcentaje de pacientes con cáncer prostático - que tienen grupo sanguíneo A, los grupos sanguíneos de los 23 pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: A (+) 15 pacientes, 0 (+) 7 pacientes y B (+) 1 paciente.

No. DE  
PACIENTES

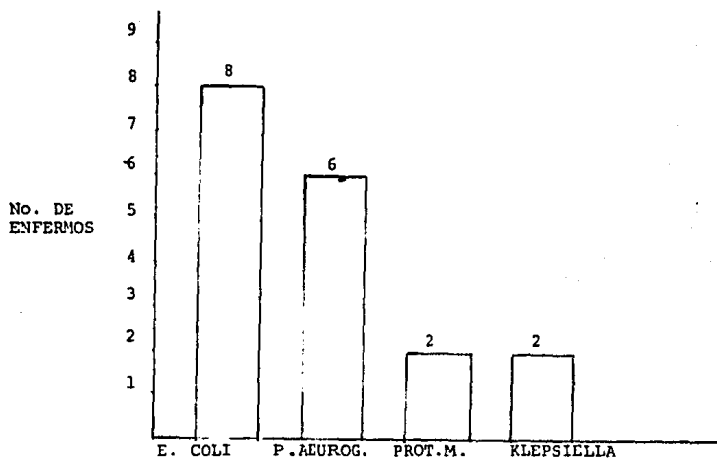
GRAFICA 4. DISTRIBUCION DE GRUPOS SANGUINEOS

A pesar de presentarse los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, la hemoglobina se encontró en niveles bajos solo en 5 pacientes, aunque cuando se presentó estuvo asociada con enfermedad diseminada.

Seguramente la retención de orina vesical aunado a la manipulación instrumental de éstos pacientes es causa que la infección urinaria se presente con frecuencia, hecho que se agrega para aumentar su malestar. La infección se presentó en 14 enfermos demostrada por urocultivo. En 8 no hubo desarrollo de gérmenes, y en un caso no se determinó por muerte del paciente. Los resultados se muestran en la gráfica (5).



GRAFICA 5. INFECCION DE VIAS URINARIAS.

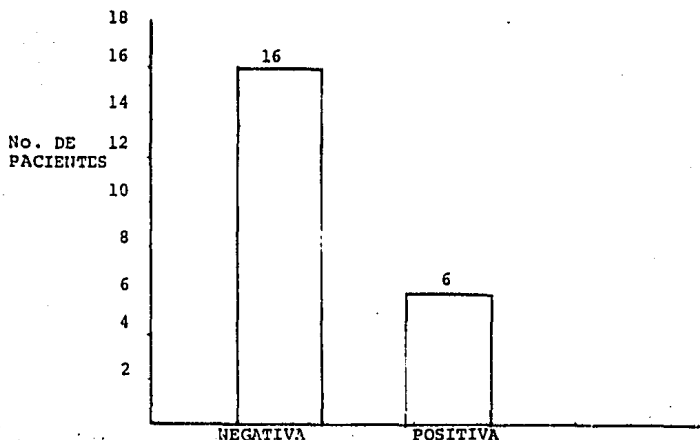


Metástasis.- En solo uno de los enfermos se llevó a cabo - rastreo óseo con tecnecio 99 encontrándose en éste 3 zonas posi-  
tivas para metástasis, 2 en columna lumbar y una en homoplato -  
izquierdo, que habían sido negativas a los rayos X.

Todos los pacientes pudieron ser valorados desde el punto -  
de vista radiográfico óseo, menos el paciente que falleció, y --  
los resultados se muestran en la gráfica (6).

El paciente que falleció el día de su ingreso, con diagnósti-  
co de cáncer de la próstata, se le practicó autopsia encontrándo-  
se la enfermedad diseminada a hueso, ganglios y pulmón.

GRAFICA 6. DISTRIBUCION DE METASTASIS POR RAYOS X

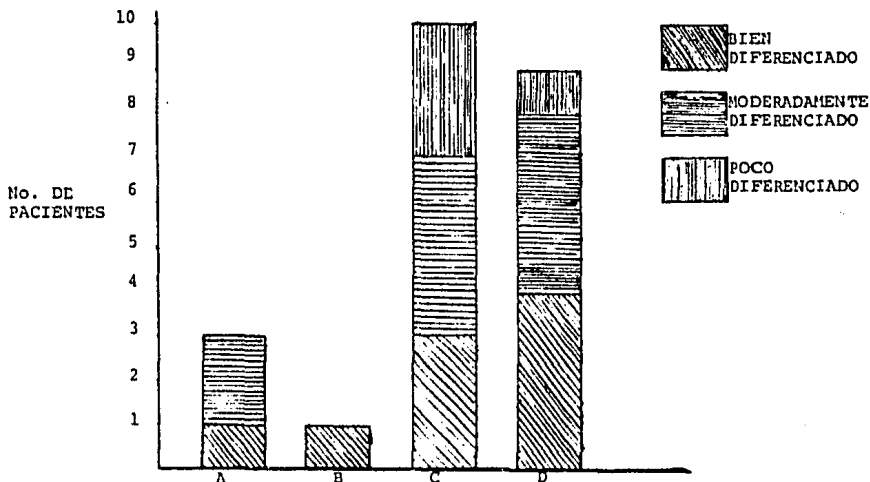


A ningún paciente se le efectuó linfadenectomía ni biopsia de ganglios linfáticos regionales para determinar la etapa evolutiva de la enfermedad. Se encontró positividad de enfermedad metastásica ganglionar solo en 2 pacientes: el anteriormente citado y otro que se presentó al Hospital por presencia de ganglio supraclavicular izquierdo, que fué biopsiado en hematología, y diagnosticado como adenocarcinoma metastásico de ganglio linfático cervical, con primario en próstata.

En las metástasis a otros órganos solo fué diagnosticado un paciente con metástasis pulmonares y otro a testículo.

La clasificación de acuerdo al estadio clínico una vez que se llevaron a cabo los estudios fué la siguiente: en estadio A 3 pacientes, en B un paciente, en C 10 pacientes y en estadio - D 9 enfermos.

GRAFICA 7. DISTRIBUCION FINAL POR ESTADIOS Y GRADOS



Los grados histológicos del cáncer prostático reportados, fueron los siguientes:

Bien diferenciado.- 9 pacientes, de los cuáles uno estaba en estadio clínico aparente A, otro en B, 3 en C y 4 en estadio D.

Moderadamente diferenciado.- 10 pacientes de los cuáles - 2 pacientes se encontraban en estadio clínico A, 4 en estadio C y 4 en estadio D.

Poco diferenciado o indiferenciado.- Fueron 3 pacientes - en estadio C y un paciente en estadio D.

### COMENTARIOS

Se contaron los enfermos que ingresaron a nuestra Unidad con cualquier tumor maligno del aparato genitourinario.

Encontrando los siguientes resultados:

1) Cáncer prostático	-----	35.9%	(23 enfermos)
2) Cáncer vesical	-----	25%	(16 enfermos)
3) Cáncer testicular	-----	20.3%	(13 enfermos)
4) Cáncer renal	-----	14%	(9 enfermos)
5) Cáncer de pene	-----	4.6%	(3 enfermos)

Se aprecia que el cáncer de la próstata es el tumor maligno más frecuente del aparato genitourinario en nuestro medio.

Los pacientes que ingresaron durante un año con diagnóstico de hiperplasia de la próstata fueron 250. La relación del cáncer de la próstata es un paciente por cada 10.8 enfermos con -- hiperplasia prostática. Este dato no está de acuerdo con los -- encontrados previamente, sin embargo, el escaso número de casos le quita algo de valor al hallazgo, no obstante es probable que la incidencia de cáncer de la próstata haya aumentado actualmente ya que los datos anteriores, en nuestro medio, son de 1962 (Dra. Maldonado) y 1966 (Dr. Woolrich y Rojas). Pienso que se debe investigar éste dato en un mayor número de pacientes dada la importancia que reviste.

La edad media de los pacientes que acuden al Hospital, a solicitar auxilio médico por padecer cáncer de la próstata, realmente es alta (72.9 años), en relación con la mayoría de las series reportadas. Pienso que se puede deber a varios factores, -- entre ellos el largo tiempo que deían pasar desde el inicio de -- la sintomatología hasta su internamiento, con una media de 2.3 --

años en ésta serie. Otra suposición podría ser, que en nuestro medio, el cáncer de la próstata se mantenga oculto hasta edades mayores debido, probablemente, a factores ambientales, genéticos o inmunes. Sea lo que fuere, es evidente que a ésta edad la esperanza de vida es corta, lo que hasta cierto punto ata las manos para intentar tratamientos radicales.

En lo que respecta al estado civil, el cáncer de la próstata se presentó indistintamente en casados, solteros, viudos, -- etc. y creo lo mismo en la ocupación desempeñada por los enfermos.

Los diversos y alejados lugares de procedencia ya señalados antes, pienso que son de interés, pues impiden seguir la evolución de los pacientes, que en alta proporción no regresan a control.

Si es importante analizar el hecho que un importante número de pacientes contara con algún antecedente de tipo urológico, lo que hace considerar, la presencia de un factor irritativo o la manipulación del tracto genitourinario, intervenga de alguna forma en la presencia de cáncer en la próstata. Alsheik demostró que la RTU de próstata puede originar una agresión al sistema inmune; entre nuestros pacientes 6 fueron sometidos a éste procedimiento.

Los datos de prostatismo 100%, retención aguda de orina 60%, en ésta serie, son sin duda, los más frecuentes y que obligan al paciente a solicitar ayuda médica. Siguieron la hematuria con 39%, dolores óseos 26%, insuficiencia renal 8% y nódulos linfáticos palpables 4%.

Lo anotado hacen lógicos los hallazgos obtenidos al tacto rectal, ya que se diagnosticó en 14 pacientes el cáncer prostático.

co ya extraglandular. La experiencia clínica con que contamos - en la Unidad, en estadios tempranos, podría decirse que casi se limita a pacientes en quienes no fué sospechada la presencia de cáncer en la próstata por medio de la historia clínica, datos - de laboratorio o gabinete, y que es reportado por el estudio -- histopatológico. En ésta serie se limitó a 5 pacientes (21.7%).

No cabe duda que cuando se encuentra en pacientes con cáncer de próstata, la presencia de anemia es un dato de valor pro nóstico desfavorable, así en los 5 pacientes con éste dato se - encontró la enfermedad diseminada y uno de ellos murió el día de su internamiento.

Ya anteriormente mencionaba las causas por las que considero que éstos pacientes frecuentemente están acompañados de in-- fección (63.6%), predominando el germen que está encabezando qe neralmente las estadísticas, en lo que se refiere a infección - de vías urinarias, la E. coli, la cuál se encontró en el 50% de los enfermos infectados. Otro germen que se encontró también - importantemente es la Pseudomona aeuroginosa, lo cuál nos habla de infección secundaria a manipulación del tracto urinario, a - que son sometidos frecuentemente éstos pacientes. Queda aproxí madamente un 10% de infección secundaria a Proteus mirabilis y otro 10% a Klepsiella Pneumoneae.

El tejido histopatológico fué obtenido principalmente por biopsia transperineal con aguja de Vim Silverman y por resec-- ción transuretral de la próstata, ambas se efectuaron en 11 oca siones cada una; sin embargo, los resultados fueron mejores en el método transuretral, ya que en las 11 ocasiones se obtuvo resultado positivo. Por medio de la biopsia transperineal hubo un

resultado falso negativo y dos muestras insuficientes, por lo que parece lógico que en los pacientes que ameriten desobstruirse por medio de la RTU de la próstata, con enfermedad diseminada, se podría hacer de primera intención la resección y dejar la biopsia para estadios tempranos. La biopsia por aspiración transrectal se llevó a cabo solo en 3 pacientes, siendo insuficiente en dos de ellos y en uno positiva. Pienso que este método es tal vez el más aceptado por diferentes autores, y considero que debe aumentarse nuestra experiencia, practicándose con más frecuencia. La biopsia a cielo abierto es la que da mayor seguridad, sin embargo, se tiende menos a su uso debido a el -- buen resultado y facilidad de los otros métodos, aunado a la menor molestia y riesgo para el paciente. Las dos ocasiones en que se obtuvo material para diagnóstico histopatológico por vía abierta, no fueron programadas como tales.

La determinación de fosfatasa ácida en sangre se llevó a cabo en 20 pacientes, encontrándose elevada en 10 de ellos y en los otros 10 dentro de límites normales. En un paciente se observó que la fosfatasa ácida se elevó posterior a la iniciación del tratamiento hormonal, y dos RTU de la próstata, coincidiendo también con progresión tumoral determinada por tacto rectal. Los 20 pacientes con determinación de fosfatasa ácida fueron en contrados de la siguiente forma:

Tabla 2. Distribución de fosfatasa ácida por estadios.

ESTADIO	POSFATASA ACIDA NORMAL	POSFATASA ACIDA ELEVADA
A	2	1
B	0	0
C	6	3
D	2	6

Como se puede apreciar, los resultados de la fosfatasa áci  
da sérica son compatibles con el estadio clínico, a excepción -  
de un caso en que se encontraron niveles elevados de fosfatasa  
ácida, habiéndose establecido al paciente en estadio clínico A  
y en dos casos que se encontró la fosfatasa normal, habiéndose  
comprobado enfermedad diseminada. Es importante mencionar que  
en pacientes en los que se determinó fosfatasa ácida, posterior  
a la hormonoterapia, no se observó descenso a cifras normales -  
en ningún caso, sin embargo, no es esto valorable debido a la -  
falta de evaluación una vez que fueron dados de alta.

En lo referente a los métodos usados para investigar metás  
tasis óseas, tenemos oportunidad de valorar a todos los pacien-  
tes desde el punto de vista radiológico, encontrándose en 22 es  
tudios, 6 pacientes con diseminación y 16 sin diseminación apa-  
rente. Uno de éstos casos resultó falso negativo, al comprobar  
se metástasis mediante rastreo óseo con tecnecio.

La urografía excretora fué otro método usado en 22 pacien-  
tes. Se encontró en tres de ellos ureterohidronefrosis unilate-  
ral, debido probablemente, a extensión tumoral. En un paciente  
se observó rechazo ureteral, probablemente secundario a --  
crecimiento ganglionar metastásico.

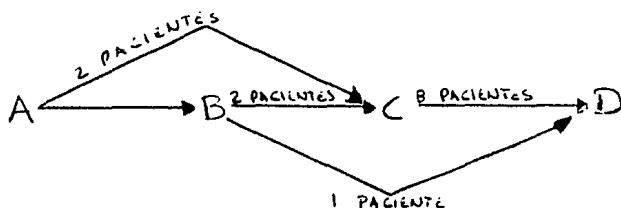
Para determinar metástasis a pulmón, se llevó a cabo la te-  
leradiografía de torax. En un caso se diagnosticó metástasis --  
pulmonares, corroborado por la autopsia.

Contamos con un caso, que por su rareza, guarda interés, ya  
que de la literatura revisada ninguna refiere la presencia de me  
tástasis de cáncer prostático a testículo, hecho que sucedió en  
un paciente de ésta revisión. Se trató de un enfermo de 83 años,



con 6 años de evolución con cáncer de la próstata, sin tratamiento, que fué sometido a orquiectomía bilateral. El reporte histopatológico fué: de atrofia testicular bilateral y adenocarcinoma bien diferenciado de la próstata, metastásico a testículo derecho.

En la clasificación final por estadios, una vez que se completó el estudio de los pacientes, que previamente habían sido clasificados por medio del tacto rectal, se reclasificaron 13 de ellos a un estadio mayor: dos pacientes que se habían diagnosticado inicialmente en estadio A, fueron reclasificados a estadio C, dos pacientes inicialmente diagnosticados en estadio B, fueron reclasificados uno a estadio C y otro a D, de estadio C a D pasaron 8 pacientes. El resto de los pacientes se mantuvo en su clasificación inicial.



Esquema Pacientes con estadio clínico inicial reclasificado.

Los procedimientos que no llevamos a cabo en el estudio de pacientes con cáncer prostático fueron:

A) Marcadores bioquímicos: 1.- Fosfatasa ácida determinada por radioinmunoensayo, el cuál reviste interés por su sensibilidad. No fué utilizado ya que nuestro Hospital no cuenta aún con un Servicio que efectúe éstas determinaciones. Parece que la ma-

por importancia de éste método, consiste en la detección de casos tempranos de pacientes portadores de éste tumor (Foti), por lo -- que es deseable su uso dada la gran proporción de enfermos en estadios avanzados que tenemos. 2.- Fosfatasa ácida en médula ósea. Parecería difícil, desde el punto de vista teórico, que una pun-- ción medular nos informara la presencia de metástasis a éste ni-- vel, por el azar existente al puncionar una mínima fracción ósea. No obstante, autores como Veenema, Khan y otros, consideran que - el valor de éste método supera a los otros usados en la investiga-- ción de metástasis óseas. Considero que es un método de factible uso en nuestro medio, que podría incluirse en el protocolo, como ayuda diagnóstica en pacientes en estadio A, B y C. 3.- Isoenzi-- ma deshidrogenasa láctica: Hein y Grayhack han tratado de popula-- rizar éste método en la detección de pacientes en estadios tem-- pranos de cáncer de la próstata, no obstante, tiene el inconve-- niente de dar una alta proporción de resultados falsos positivos en pacientes que tienen problema inflamatorio de la glándula.

B) Rastreo óseo con radioisotopos. Este método no fué in-- cluído por no contar con un Servicio de Medicina Nuclear en el - Hospital. Solo un paciente fué sometido a ésta investigación -- con tecnecio 99 (en otro Hospital). Es desafortunado no contar con ésta investigación como rutina, ya que es conocido que tiene mayor sensibilidad, hasta en un 40%, en relación con la investi-- gación radiológica ósea (Robinson, Kane).

C) En investigación de metástasis linfáticas: La linfadenec-- tomía diagnóstica o terapéutica es un procedimiento que tenemos la posibilidad de efectuar, sin embargo no fué llevado a cabo. Creo que es el único método que ofrece el reconocimiento de dise-- minación regional, ya que ha sido comprobado por algunos autores

(Loening, Pistenma) el poco valor de la linfografía al correlacionarla con el resultado histopatológico de los ganglios resecados. Creo que debemos llevar a cabo éste método, sobre todo en pacientes en estadio B, para poder encauzar mejor el tratamiento. En pacientes en estadio C podría usarse para ayuda radioterapéutica.

D) Ultrasonografía: Afortunadamente el Hospital cuenta con éste Servicio, sin embargo, aún no dispone de la sonda transrectal, que es la que ha mejorado el estudio de la glándula prostática (Resnick), hecho que causó la ausencia de éste método en la rutina de los pacientes investigados. A éste método se le ha encontrado valor en la detección temprana del cáncer prostático y en la valoración de respuesta al tratamiento, por lo que es deseable su uso.

Tabla 3. Edad de los pacientes por estadio clínico.

	A	B	C	D	Total
De 41 a 50	0	0	0	1	1
De 51 a 60	1	0	0	0	1
De 61 a 70	1	1	4	2	8
De 71 a 80	1	0	4	4	9
De 81 a 90	0	0	2	2	4

Un hecho que observamos en lo que respecta a la edad (tabla 3), fué que el paciente con edad más joven (49 años) tuvo el comportamiento tumoral probablemente más agresivo, ya que tempranamente hubo diseminación tumoral a linfáticos y huesos con las manifestaciones subsecuentes. Vale la pena mencionar, que éste paciente acudió al Hospital por la presencia de un ganglio metastásico en región supraclavicular izquierda, confirmándose histo-

lógicamente su primario en próstata. Fué el único paciente al que se efectuó rastreo óseo con tecnecio 99, demostrándose en la investigación radiológica una falsa negativa. Por último vale la pena informar que en éste enfermo se reportó un tumor bien diferenciado (tabla 4).

Tabla 4. Relación de la edad con el grado de diferenciación.

	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
Bien diferenciado	1	0	4	3	1
Moderadamente diferenciado	0	1	3	4	2
Indiferenciado	0	0	1	2	1

La preferencia con que se presenta el cáncer de la próstata en pacientes con grupo sanguíneo A +, es corroborada en ésta revisión, se desconoce el significado de éste hallazgo. Los resultados están resumidos en la tabla 5.

Tabla 5. Distribución de grupos sanguíneos por estadios.

	A	B	C	D	Total
A+	1	1	9	4	15
O+	2	0	0	5	7
B+	0	0	1	0	1
AB+	0	0	0	0	0

En 1978 donaron sangre al Hospital 10800 personas (en su gran mayoría familiares del enfermo), con los siguientes porcentajes de grupo sanguíneo:

O + ----- 67.22%

A + ----- 21.99%

B +	-----	7.25%
AB+	-----	1.09%
Otros	-----	2.45%

Como se puede observar los grupos más frecuentes de nuestra población corresponden con los de éste estudio, no obstante debería de haber mayor cantidad de enfermos con grupo sanguíneo 0 +.

En los diferentes grados tumorales reportados, observamos - que predominan las lesiones de bajo grado, ya que solo fueron reportados 4 pacientes con tumores indiferenciados, de los cuáles, 3 se encontraron en estadio C y uno en D (tabla 6). Estos datos, tendrían más valor si pudieramos correlacionarlos desde el punto de vista de la sobrevida.

Tabla 6. Correlación entre estadio y grado de diferenciación.

	A	B	C	D
Bien diferenciado	1	1	3	4
Moderadamente diferenciado	2	0	4	4
Indiferenciado	0	0	3	1

Vale la pena analizar el único caso clínico que se encontró en estadio B. Se trató de un paciente de 69 años de edad, en quien fué sospechada la presencia de cáncer de la próstata al tocarse en el exámen rectal, un nódulo en el lóbulo izquierdo. Fué sometido a prostatectomía retropúbica. No se describen dificultades en la enucleación, quedando el paciente posteriormente incontinente. Pienso que en éste caso se debió haber efectuado -- biopsia de dicho nódulo, que hubiera confirmado el diagnóstico -- de cáncer, con lo que se hubiera podido brindar la oportunidad --

de cirugía radical previo estudio con rastreo óseo y estudio transoperatorio de las cadenas linfoportadoras, tomándose en cuenta - la edad del paciente y las buenas condiciones generales que tenía así como la presencia de un tumor bien diferenciado.

En lo que respecta al tratamiento, el mayormente usado, fué la manipulación hormonal (tabla 7) 86.9%.

Tabla 7. Tratamiento hormonal en 23 casos de cáncer prostático.

	A	B	C	D	Total
Número de enfermos	3	1	10	9	23
Estrógenos	3	1	7	5	16
Orquiectomía	2	0	6	7	15
Orq. + estrógenos	2	0	5	4	11
Difosfato de estilbestrol	0	0	2	0	2

La administración de estrógenos se llevó a cabo en el 80% - de los enfermos. El estrógeno mayormente usado fué el dietilestilbestrol, solo en dos pacientes se administró difosfatoestilbestrol (honvan). Fué observada una falta de uniformidad en las dosis -- usadas, ya que variaron de 2 a 5 mqs cada 24 hrs.

De acuerdo con estudios por radioinmunoensayo, se ha demostrado que un mg. de dietilestilbestrol cada 8 hrs., es la dosis mínima eficaz para llevar los niveles de testosterona a niveles de -- castración, por lo que considero es la dosis a usar hasta que no se demuestre lo contrario.

Los estrógenos están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica. En éstas condiciones se dieron a dos enfermos - de ésta serie.

En lo que respecta al alto porcentaje de orquiectomías efectuadas (68.1%), considero es justificable, si tomamos en cuenta los factores ya mencionados, principalmente el abandono del tratamiento estrogénico cuando los pacientes salen del Hospital.

El tratamiento hormonal se combinó en el 61% de los casos - (11 pacientes orquiectomizados con estrógenos). Creo que basándose en el estudio efectuado por "VACURG", de gran importancia - por su volumen, en que fué observado que la supervivencia disminuyó en grupos de pacientes sometidos a ésta forma de tratamiento en estadios C y D, pienso que debemos disminuir ésta asociación al máximo.

Considero que éste alto porcentaje de enfermos tratados hormonalmente, es justificable, si consideramos que la gran mayoría se presenta con la enfermedad avanzada.

El tratamiento quirúrgico se resume en la tabla 8.

Tabla 8. Tratamiento quirúrgico de 23 casos de cáncer de próstata.

	A	B	C	D
RTU de próstata	3	0	9	5
Orquiectomía	2	0	6	7
Prostatectomía abierta.	0	1	2	0
Talla suprapúbica	0	0	1	1

La RTU de la próstata fué efectuada en el 85% de los pacientes. Creo se trata de una situación justificable, ya que éste método aumenta el bienestar de los pacientes, y tomando en cuenta - que en nuestro medio, se presentan datos obstructivos en el 100% de los enfermos y retención aguda de orina en el 60%. La mortalidad

dad con éste procedimiento fué 0 y la morbilidad del 13%, o sea 3 pacientes. En dos pacientes se presentó importante hemorragia trans y postoperatoria, que obligó a reintervenirlos, efectuando les talla suprapúbica y empaque de lóculo prostático. Uno de ellos permaneció posteriormente incontinente. El tercer paciente complicado sufrió perforación vesical, a nivel del trigono, con la camisa del resectoscopio. Se le practicó sutura de vejiga y evacuación de líquido de irrigación de la cavidad abdominal. Considero que por tratarse nuestro Hospital de enseñanza, es justificable ésta morbilidad.

Ya había mencionado que el 68.1% de los pacientes fueron sometidos a orquiectomía, la técnica operatoria usada, y que se ha venido usando en la Unidad, es la subcapsular. Algunos autores han sustentado la tesis, que ésta intervención es capaz de dejar células productoras de testosterona, sin embargo, recientemente se efectuó un estudio con determinaciones hormonales mediante radioinmunoensayo, en el cuál demuestran que los niveles de testosterona se reducen a niveles de castración total (Clark).

Se efectuaron dos tallas suprapúbicas al ser imposible el paso de una sonda tranuretral y encontrarse los enfermos en retención aguda de orina.

Por último, en lo que se refiere a tratamiento quirúrgico, se sometieron 3 pacientes a prostatectomía abierta. Uno de ellos, el paciente en estadio B, ya comentado. Los otros dos con cuadro sumamente parecidos, pacientes en estadio C que fueron sometidos a prostatectomía abierta, uno transvesical y el otro vesicocapsular. Ambos presentaron hemorragia importante transoperatoria, y en ambos también se dejó un cuerpo extraño intravesical (gasa),-



lo cual fué debido, seguramente, a la angustia de tener un sangrado importante y la dificultad de no tener un plano de clivaje, hecho conocido por el urologo en éstos casos. Uno de ellos presentó fístula vesicohipogástrica siendo necesario intervenirse quirúrgicamente, para extraer el cuerpo extraño y cerrar la fístula. El otro paciente, permaneció incontinente urinario y expulsó espontáneamente el cuerpo extraño unas semanas después.

Tabla 9. Complicaciones de la cirugía en 23 casos con Ca. de próstata.

	RTU	PROST. ABIERTA	ORQUIECTOMIA
Hemorragia	2	2	0
Perforación	1	0	0
Incontinencia	1	2	0
Cuerpo extraño	0	2	0
Fístula vesicohipogástrica	0	1	0

La radioterapia ha sido un método de valor en el manejo de pacientes con cáncer de la próstata. Las experiencias conseguidas por Bagshaw, del Regato y otros, con radioterapia externa en pacientes en estadio B y C son satisfactorias. También la radioterapia con implante de  $I^{125}$  y con  $Au^{198}$ , son formas dignas de tomarse en cuenta por sus resultados. No disponemos en nuestro Servicio de éste tipo de material, excepto de agujas de radio. En el protocolo para el tratamiento del cáncer prostático que está por iniciarse en nuestro Servicio, habrá que considerar esta forma de tratamiento en los casos y estadios que se considere valioso, ya que en el Servicio de Oncología se dispone de los medios y experiencias necesarias para la radioterapia externa.

Los casos revisados en éste trabajo, sin duda son pocos, pero hay que tomar en consideración que son los ingresados durante 1 año. Seguramente si contáramos con los datos obtenidos durante los últimos 10 años (aproximadamente 230 casos) daría el valor estadístico que ahora no posee. Se sugiere de lo que antecede, que éste tipo de observaciones se haga periódicamente con el fin de poder sacar conclusiones en nuestro medio, además es indispensable que mediante el protocolo correspondiente, se anoten los datos que pueden ser de valor tanto para la conducta a seguir como para beneficio de los enfermos.

En relación con los resultados del tratamiento obtenido, nos ha sido posible observarlos debido a la imposibilidad de seguir la evolución de los pacientes, principalmente por su localización en diferentes estados de la República y las barreras que representa el estrato socioeconómico de los mismos.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1.- Se hace una revisión de la literatura sobre la historia natural del cáncer prostático y su diagnóstico y tratamiento.
- 2.- Se correlacionan los casos con cáncer de la próstata observados en un año, con el resto de los tumores genitourinarios, y se considera su frecuencia en relación con la hiperplasia prostática que es un caso por cada 10.8 respectivamente.
- 3.- La edad en que se observa más frecuentemente el cáncer de la próstata fué en la 7a. y 8a. década de la vida.
- 4.- En los enfermos con grupos sanguíneos A + y O + se presentó con más frecuencia el cáncer prostático: 65.2 y 30.4% respectivamente. Para la población que acude a nuestro Hospital fueron: 67.22% para el grupo O + y 21.99% para el grupo sanguíneo A +.
- 5.- El caso de cáncer de la próstata observado en el enfermo más joven, con gran agresividad, correspondió con un carcinoma bien diferenciado.
- 6.- El tratamiento hormonal más frecuentemente usado en nuestro Servicio fué orquiectomía más estrógenos 61%, estrógenos solos 21.7% y orquiectomía sola 17.3%.
- 7.- El tratamiento quirúrgico solo se utilizó como recurso paliativo: Manipulación hormonal (orquiectomía) y desobstrucción (RTU de la próstata).
- 8.- Los resultados observados en el diagnóstico y tratamiento de los enfermos sugiere lo imperativo de las normas de un protocolo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Richard J. Ablin: Immunotherapy for Prostatic Cancer. *Oncology*, 31:177, 1975.
- 2.- Richard J. Ablin: Anti-epithelial antibodies and malignancy. *Lancet*, : 1451, 1973.
- 3.- Hassan I Alsheik, Patrick D. Guinan, Richard J. Ablin, Shahrokh Nourkayhan, Gailon R. Bruns, Nader Sadoughi and Irving M. Bush: The effect of transurethral resection of the prostate on lymphocyte response in patients with prostatic - cancer. *J. Urol.* 118: 2kl, 1977.
- 4.- Edwin P. Alyea, John E. Dees and James F. Glenn: An aggressive approach to prostatic cancer. *J. Urol.*, 118:211, 1977.
- 5.- Diana Bishop and John A. Oliver: A study of transrectal aspiration biopsies of the prostate, with particular regard to - prognostic evaluation. *J. Urol.*, 117:313, 1977.
- 6.- Nabil K. Bissada: Accuracy of transurethral resection of the prostate versus transrectal needle biopsy in the diagnosis - of prostatic cancer. *J. Urol.*, 118:61, 1977.
- 7.- John Bisson, Martyn Vickers Jr. and William T. Fagan Jr.: Bone scan: in clinical perspective. *J. Urol.*, 11:665, 1974.
- 8.- Richard J. Boxer. Joseph J. Kaufman and Willard E. Goodwin: Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-1976, a review of 329 patients. *J. Urol.*, 117:208, 1977.
- 9.- U. Bracci, F. di Silverio, F. Sciarra, G. Sorcini, C. Piro and F. Santoro: Hormonal Pattern in Prostatic Carcinoma following Orchidectomy: 5-Year Follow-up. *British J. of Urol.*, 49:161, 1977.
- 10.- S. Brosman. M. Hausman and S. Shacks: Immunologic alterations in patients with prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 113:841, 1975.

- 11.- A.W. Bruce, F. O'cleireachain. A. Morales and S.A. Awad:  
Carcinoma of the prostate: a critical look at staging. J.  
Urol., 117:319, 1977.
- 12.- David P. Byar: The Veterans Administration Cooperative Urolo  
gical Research Group's studies of cancer of the prostate.  
Cancer, 32:1126, 1973.
- 13.- C. Eugene Carlton Jr., Philip T. Hudgins, W. Graham Guerriero  
and Russel Scott, Jr.: Radiotherapy in the management of --  
stage C. carcinoma of the prostate. J. Urol. 116:206, 1976.
- 14.- Ronald A. Castellino; Gordon Ray, Norman Blank, Duncan Govan  
and Malcolm Bagshaw: Lymphangiography in prostatic carcinoma.  
JAMA 223:877, 1973.
- 15.- William J. Catalona: Effects of chemotherapy for prostatic  
carcinoma on T lymphocyte levels. J. Urol., 112:802, 1974.
- 16.- William J. Catalona and William W. Scott: Carcinoma of the -  
prostate: a review. J. Urol., 119:1, 1978.
- 17.- Raphael Catane, Jerome Kaufman: Disappearance of Osteoblastic  
Metastases in Prostatic Carcinoma Following Estramustine --  
Therapy. JAMA, 237:2471, 1977 (letter).
- 18.- Raphael Catane, Jerome Kaufman, Arnold Mittelman and Gerald P.  
Murphy: Combined therapy of advanced prostatic carcinoma with  
estramustine and prednimustine. J. Urol., 117:332, 1977.
- 19.- Ysolina M. Centifanto, Herbert E. Faufman, Z. Suzanne Zam,  
David M. Drylie and Stephen L. Deardourff: Herpesvirus Parti-  
cles in Prostatic Carcinoma Cells. J. Urol., 12:1608, 1973.
- 20.- Philip Clark and Leon Houghton: Subcapsular Orchidectomy of  
the Prostate. Br. J. Urol. 49:419, 1977.
- 21.- Roy J. Correa, Jr., Robert P. Gibbons, Kenneth B. Cummings  
and James T. Mason: Total prostatectomy for stage B. carcino-  
ma of the prostate. J. Urol., 117:328, 1977.

- 22.- Ormond S. Culp and James J. Meyes: Radical prostatectomy in the treatment of prostatic cancer. *Cancer*, 32:1113, 1973.
- 23.- S.D. Fossa, J. Fossa and A. Aakvaag: Hormone changes in patients with oristatic carcinoma during treatment with estramustine phosphate. *J. Urol.*, 119:1013, 1977.
- 24.- Andras G. Foti, Fenimore Cooper, Harvey Herschman, R. Malvaez: Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *J. of Medicine*. 297:1357 1977.
- 25.- Donald F. Gleason, George T. Mellinger and "V.A.C.U.R.G.": Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J. Urol.*, - 111:58, 1974.
- 26.- John T. Grayhack, Earl F. Wendel, Chung Lee, Lyda Oliver and Eii Cohen: Lactatedehydrogenase isoenzymes in human prostatic fluid: an aid in recognition of malignancy. *J. Urol.*, 118:204, 1977.
- 27.- Richard C. Hein, John T. Grayhack and Erwin Goldberg: Prostatic fluid lactic dehydrogenase isoenzyme patterns of prostatic cancer and hyperplasia. *J. Urol.*, 113:511, 1975.
- 28.- John C. Huss, Elroy D. Kursh, Peter Poor and Lester Persky: Delayed cutaneous hypersensitiviti in patients with prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 114:86, 1975.
- 29.- Richard D. Kane, Lewis H. Stocks and David F. Paulson: Multiple drug chemotherapy regimen for patients with hormonallyunresponsive carcinoma of the prostate: a preliminary report. *J. Urol.*, 117:467, 1977.
- 30.- Richard D. Kane and David F. Paulson: Radioisotope bone --

- scanning characteristics of metastatic skeletal deposits of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.*, 117:618, 1977.
- 31.- Raza Khan, Bruce Turner, Mitchell Edson and Michael Dolan: Bone marrow acid phosphatase: another look. *J. Urol.*, -- 117:79, 1977.
- 32.- Kurth, J.E. Altwein, D. Skoluda and R. Hohenfellner: Followup of irradiated prostatic carcinoma by aspiration biopsy. *J. Urol.*, 117:615, 1977.
- 33.- Allan B. Levin, Ralph C. Benson, Jr., Jordan Katz: Chemical hypophysectomy for relief of bone pain in carcinoma of the - prostate. *J. Urol.*, 119:517, 1978.
- 34.- S.A. Loening, J.D. Schmidt, R.C. Brown: A comparison Between lymphangiography and pelvic node dissection in the staging of prostatic cancer. *J. Urol.*, 117:752, 1977.
- 35.- David L. McCullough, George R. Prout, Jr., and James Daly: Carcinoma of the prostate lymphatic metastases. *J. Urol.*, 11:65, 1974.
- 36.- D.G. McGowan, MB, ChB., DMRT, FRCP(C): Radiation therapy in the management of localized carcinoma of the prostate. *Cancer*, 50:00 1977.
- 37.- Michael M. Michaels, Harold E. Brown and David D. Beiler: Radiotherapy of carcinoma of the prostate: a followup report. *J. Urol.*, 111:72, 1974.
- 38.- Daniel A. Nachtsheim, Jr., Jack W. Mcaninch, Ray E. Stutzman: Latent residual tumor following external radiotherapy for -- prostate adenocarcinoma. *J. Urol.*, 120:312, 1978.
- 39.- Richard T. Nichols, John M. Barry and Clarence V. Hodges: The Morbidity of radical prostatectomy for multifocal stage I -- Prostatic adenocarcinoma.

- 40.- Thomas C. Nicholson and Jerome P. Richie: Pelvic lymphadenectomy for stage B<sub>1</sub> adenocarcinoma of the prostate: justified or not? J. Urol., 117:199, 1977.
- 41.- David S. Petersen, Leo A. Milleman, Earl F. Rose: Biopsy and clinical course after cryosurgery for prostatic cancer. J. Urol., 120:308, 1978.
- 42.- George R. Prout, Jr.: Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. Cancer, 32:1096, 1973.
- 43.- G.R. Prout, Jr., B. Kliman, J.J. Daly: In vitro uptake of <sup>3</sup>H testosterone and its conversion to dihydrotestosterone by prostatic carcinoma and other tissues. J. Urol., 116:603, 1976.
- 44.- Martin I. Resnick, James W. Willard and William H. Boyce: Recent progress in ultrasonography of the bladder and prostate. J. Urol., 117:444, 1977.
- 45.- Martin I. Resnick, James W. Willard and William H. Boyce: Ultrasonic evaluation of the prostatic nodule. J. Urol., -- 120:86, 1978.
- 46.- M. Rex Wheeler and Harry W. Herr: Use of a caliper to determine dimensions of the volume to be implanted with <sup>125</sup>I in the treatment of prostatic carcinoma. J. Urol., 120:306, 1978.
- 47.- M. R. G. Robinson and A.R. Constable: Strontium-87m and the Gamma Camera in the Study of Bone Metastases from Carcinoma of the Prostate. Br. J. Urol., 45:173, 1973.
- 48.- Paul F. Schellhammer, Richard Wilsten and R. Carl Bunsts: Prostatic carcinoma with cutaneous metastases. Br. J. Urol. -- 45:169, 1973.
- 49.- Joseph D. Schmidt: Cryosurgical prostatectomy. Cancer, -- 32:1141, 1973.



- 50.- William W. Scott: Rationale and results of primary endocrine therapy in patients with prostatic cancer. *Cancer* 32:1110 1973.
- 51.- William W. Scott, Robert P. Gibbons, Douglas E. Johnson, G.R. Prout, Joseph D. Schmidt: The continued evaluation of the effects of chemotherapy in patients with advanced carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 116:211, 1976.
- 52.- Gerald D. Silverberg: Hypophysectomy in the treatment of disseminated prostate carcinoma. *Cancer*, 39:1728, 1977.
- 53.- Eric W. Taylor, Roger F. Wheelis, Roy J. Correa: Granulomatous prostatitis: confusion clinically with carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 117:316, 1977.
- 54.- R.L. Tomlinson, D. Patrick Currie and W. H. Boyce: Radical prostatectomy: palliation for stage C. carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 117:85, 1977.
- 55.- Ralph J. Veenema, Erol O. Gursel, Nicholas Romas: Bone marrow acid phosphatase: prognostic value in patients undergoing radical prostatectomy. *J. Urol.*, 117:81, 1977.
- 56.- R.J. Veenema, Erol O. Gursel and John K. Lattimer: Radical retropubic prostatectomy for cancer: a 20 year experience. *J. Urol.*, 117:330, 1977.
- 57.- Ralph de Vere White, David F. Paulson and James F. Glenn: The clinical spectrum of prostate cancer. *J. Urol.*, 117:323, 1977.
- 58.- The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. *J. Urol.*, 98:516, 1967.
- 59.- Daniel D. Von Hoff, Marcel Rozencweig, Milan Slavik: Estramustine phosphate: a specific chemotherapeutic agent? *J. Urol.*, 117:464, 1977.

- 60.- Willet F. Whitmore, Jr.: The natural history of prostatic cancer. *Cancer*, 32:1104, 1973.
- 61.- Grant Williams, D. M. Wallace and H.J.G. Bloom: A reconsideration of the Biology of Carcinoma of the prostate. *Br. J. - Urol.*, 46:61, 1974.
- 62.- Charles S. Wilson, Douglas S. Dahl and Richard G. Middleton: Pelvic lymphadenectomy for the staging of apparently localized prostatic cancer. *J. Urol.*, 117:197, 1977.
- 63.- Woolrich Domínguez Jaime: Urología e introducción a la sexología 1977.
- 64.- Seminarios de oncología, carcinoma de próstata. 1977.
- 65.- Clínicas Urológicas de Norte América, próstata 1975.
- 66.- Anatomía Topográfica L. Testut, O. Jacob.