

# Cáncer de Prostata Avanzado

May. (M) Milton Sarkissian, Eq. May. (M) Gustavo Arroyo,  
Eq. Tte. 1o. (M) Rodolfo Herrero,

**PALABRAS CLAVE:** Adenocarcinoma Prostático, Cáncer de próstata D<sub>2</sub>.

**KEY WORDS:** Prostatic Adenocarcinoma, Prostatic Cancer D<sub>2</sub>.

## RESUMEN

En la Monografía que sigue a este resumen es la conclusión de un estudio de la población de Montevideo siguiendo un protocolo de trabajo creado por nosotros.

Previamente efectuamos una revisión de patología acerca del Cáncer de Próstata avanzado con actualizaciones del tema.

Se aprecia una notoria relación Cáncer y edad. Existe también una relación de parentesco y aumento de la incidencia por consanguinidad. Existen factores hormonales androgénicos que predisponen a la formación de Cáncer en algunos hombres y no en todos.

Realizamos una síntesis de la Fisiología hormonal.

Luego demostramos cual es nuestro protocolo de trabajo, los aspectos que abarca y cómo efectuamos el seguimiento.

El conjunto de drogas que utilizamos para el tratamiento consiste fundamentalmente en Acetato de Ciprosterona y un agonista LH-RH A. Leuprolide.

Presentamos las conclusiones luego de un estudio de 72 pacientes con un seguimiento de hasta 7 años con gráficas demostrativas.

## SUMMARY

The following monograph focuses on a study of the population of Montevideo, following a research protocol that we prepared. Previously, a pathology review of advanced Prostate Cancer was carried out, updating the subject.

It is observed a remarkable connection between cancer and age. There is also a link between familial relationship and an incidence increase due to consanguinity. There are hormonal androgenic factors, that make some men susceptible to develop cancer, but in all of them.

A synthesis of hormonal physiology was made. In addition, we show which is our research protocol, the aspects involved and how follow-up was carried out.

The group of drugs used for the treatment mostly comprises Ciprosterone Acetate and LH-RH agonist A. Leuprolide.

We also show the conclusions after the study of 72 patients with a follow-up that, in some cases, reached 7 years with demonstrative graphics.

## RESUME

Ce résumé est suivi par une Monographie qui est la conclusion d'une étude de la population de Montevideo suivant un protocole de travail pour nous crée. D'Abord nous avons fait une révision de pathologie au sujet du cancer du Prostate avancé avec des actualisations du même. On souligne une grande relation entre cancer et l'âge. Il y a aussi une relation de parenté et une augmentation par consanguinité. Il existe des facteurs hormonaux androgéniques qui prédisposent à la formation du Cancer dans quelques hommes et pas en tous.

Nous avons fait une synthèse de la Fisiologie hormonale. Après nous avons

démontré quel est notre protocole du travail. Les aspects qu'il contient et comment nous continuons par la suite.

L'ensemble de drogues que nous employons pour le traitement qui consiste surtout dans l'Acétate de Ciprosterone et un agoniste LH-RH A. Leuprolide.

Nous présentons les conclusions après une étude de 72 malades avec une surveillance de jusqu'à 7 ans avec des graphiques démonstratives.

## CANCER AVANZADO DE PROSTATA INTRODUCCION

### Epidemiología.

En los Estados Unidos y en muchos países europeos el carcinoma de próstata es el segundo cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres. La Sociedad Americana de Cáncer en 1991, detectó la presencia de 122.000 nuevos cánceres de próstata frente a los 101.000 de pulmón. Por lo que se desprende que el adenocarcinoma prostático es el cáncer más frecuente en el hombre (1).

Estudios realizados entre 1983 y 1984 se encontraron índices de morbilidad de 22,7 por 100.000 habitantes y en determinadas áreas de población negra el índice ascendió a 68,9 (6).

En el Uruguay es un cáncer frecuente y con tendencia al ascenso. La incidencia en Montevideo en 1988 fue de 192 casos y la mortalidad en el Uruguay fue de 412 pacientes, siendo la tasa de 20,22. Tampoco esta localización tumoral se aparta de las pautas previstas y las elevadas cifras de muerte que provoca están en relación con el envejecimiento progresivo de la población del Uruguay (25).

Aunque la etiología del cáncer de próstata es desconocida, se han definido algunos factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad así como los patrones epidemiológicos dominantes. Un conocimiento general de esos factores es importante para el médico que

trata pacientes con cáncer de próstata porque le puede ayudar a identificar casos individuales o segmentos de la población que presentan mayor riesgo y precisan métodos de detección o seguimiento más cuidadosos (2, 3).

Es de sobra conocida la asociación entre cáncer de próstata e incremento de la edad, al contrario que muchos cánceres que suelen tener un pico de edad de incidencia, la incidencia y prevalencia del cáncer prostático siguen aumentando a medida que avanza la edad. Las autopsias han mostrado evidencias histológicas de cáncer de próstata en aproximadamente el 40% de los hombres fallecidos en la novena década de la vida (15).

Igualmente se destaca la baja incidencia de la enfermedad por debajo de los 50 ó 55 años. El cáncer de próstata es una enfermedad rara en hombres más jóvenes, en general se recomienda que el exámen rectal anual para la detección del cáncer de próstata se empiece a los 50 años (19).

Una impresión clínica muy extendida entre los médicos que tratan el cáncer de próstata es que la enfermedad es más virulenta y rápidamente progresiva en los hombres más jóvenes. Aunque los estudios estadísticos no confirman necesariamente esta impresión sobre una base de gradación ello indica que en el momento de la presentación la enfermedad metastásica se encuentra con más frecuencia en los hombres jóvenes que en los grupos de mayor edad. Finalmente, se anticipa que la enfermedad tendrá un impacto clínicamente significativo o eventualmente será la causa de muerte para un mayor porcentaje de hombres más jóvenes en los que de otro modo la longevidad hubiera sido mayor (4, 8, 21).

En los estudios epidemiológicos sobre el cáncer es difícil separar los factores raciales de otras influencias. Cultura, dieta y ambiente varían entre grupos étnicos o raciales incluso dentro del mismo país. No obstante existe notable diferencia en las incidencias del cáncer de próstata que destaca mundialmente y entre grupos étnicos dentro del mismo país. Curiosamente muchos estudios sugieren que

la prevalencia del cáncer de próstata clínicamente oculto y encontrado en autopsias es similar en el conjunto de países y grupos raciales. No obstante varían ampliamente los índices de enfermedad clínicamente aparente y la mortalidad por cáncer de próstata (2, 3, 19).

Alguno de los estudios más interesantes relativos a la influencia de la raza y el ambiente sobre el cáncer de próstata incluyen poblaciones de pacientes jóvenes japoneses. Aunque la incidencia del carcinoma clínicamente aparente es relativamente baja en el Japón y en la primera generación de emigrantes japoneses a los Estados Unidos, la mortalidad por cáncer de próstata aumenta en los japoneses que viven en los Estados Unidos desde hace más de una generación. De modo semejante el tipo proliferativo de cáncer prostático latente se observa con elevada frecuencia en los inmigrantes japoneses de Hawai comparado con los que viven en el Japón. Así aunque la raza por sí sola parece ser un factor que influye en la frecuencia del cáncer de próstata, dichos estudios subrayan el evidente impacto adicional de los factores ambientales (2, 3, 19).

El carcinoma de próstata aparece con más frecuencia en los hijos y consanguíneos de los pacientes que han desarrollado la enfermedad clínicamente aparente. La incidencia de cáncer de próstata aumenta cuatro veces en los hermanos de pacientes que desarrollan la enfermedad en la séptima década de la vida. Se desconoce si esto indica una predisposición genética para alcance prostático o es solamente un reflejo de la exposición a influencias ambientales similares (14).

Una preocupación común entre los hombres con enfermedad no maligna de la próstata o del aparato génito-urinario es la posible asociación entre sus problemas y el desarrollo posterior de un carcinoma. Las enfermedades prostáticas benignas y la posible contribución de otros factores hace difícil tomar en consideración posibles asociaciones. No obstante no hay evidencias convincentes de que la historia de la prostatitis bacteriana o no bacteriana o bien de uretritis predispongan al desarrollo de

carcinoma. Los cálculos prostáticos suelen ser un hallazgo accidental en quienes sufren hipertrofia prostática benigna, pero por lo menos un estudio refiere que aparecen con gran frecuencia en los casos de cáncer de próstata. La edad en que aumenta la frecuencia del cáncer prostático está correlacionado con el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna y por ello se ha especulado que puede haber una asociación entre ambos. Aproximadamente el 10% de los pacientes sometidos a prostatectomía transuretral por hiperplasia prostática benigna presentan un adenocarcinoma microscópico, no obstante la incidencia de cáncer prostático oculto hallado en autopsia de pacientes con edades similares es parecida. Parece probable que a pesar de la concurrencia relativamente frecuente de cáncer de próstata y de hipertrofia prostática benigna en el mismo paciente, los factores etiológicos que originan ambos procesos no están relacionados (18).

### FISIOLOGIA HORMONAL

El carcinoma de próstata no aparece en los eunucos, eunucoides verdaderos y es excepcional en los hombres castrados en la pubertad (9). Demostró la influencia de los andrógenos sobre la próstata. La castración era seguida de una involución prostática y se recuperaba con la administración de andrógenos. La aplicación de estrógenos hacía que se atrofiara de nuevo. Estos trabajos hicieron comprender la hormonodependencia de la próstata y sentaron las bases del tratamiento hormonal del carcinoma prostático. De ellos se deduce que los andrógenos gobiernan el crecimiento de la próstata normal y tumoral y que su supresión es fundamental en el tratamiento del carcinoma de próstata.

Más tarde se ha reconocido el papel que juegan otras hormonas como estrógenos, prolactina, insulina, progestágenos, etc. en el desarrollo de la próstata normal y en la transformación neoplásica.

En el varón sano se encuentran en el plasma andrógenos, estrógenos y progestágenos. La síntesis de andrógenos

se hace en el testículo y en las glándulas suprarrenales. El 95% de los andrógenos circulantes son sintetizados en las células de Leidig del testículo y el otro 5% en las suprarrenales. En los tejidos periféricos parte de los andrógenos se transforman en estrógenos y en el hígado se inactivan (7).

Los progestágenos son productos intermedios en el proceso de síntesis de andrógenos tanto a nivel suprarrenal como testicular. La fabricación de andrógenos en el organismo está gobernada por el hipotálamo y la hipófisis, y están descritos ritmos de secreción diarios y estacionales.

En el lóbulo anterior de la hipófisis se segregan entre otras las hormonas LH y ACTH. La LH estimula la producción de andrógenos por las células de Leidig del testículo y la ACTH hace lo mismo con las de la corteza suprarrenal. La supresión de la producción de LH y ACTH por el lóbulo anterior hipofisario es uno de los objetivos básicos en el tratamiento del carcinoma de próstata. La supresión de otras hormonas como la prolactina puede tener un papel en el tratamiento del cáncer prostático como veremos más adelante.

A nivel de la célula prostática la testosterona libre que ha atravesado la membrana es transformada en dihidrotestosterona, la cual se une al receptor y penetra dentro del núcleo uniéndose a un receptor nuclear.

La presencia de los receptores-DHT a nivel del núcleo permite la expresión de determinados genes con producción de RNA mensajero y secundariamente de determinadas proteínas (factores de crecimiento, receptores para el factor de crecimiento y otras) que ponen en marcha la división celular y el crecimiento tumoral. En las células tumorales prostáticas se han encontrado receptores para estrógenos y para progestágenos así como para prolactina.

En la terapéutica del carcinoma prostático pueden ser explotados el bloqueo de la transformación de testosterona en dihidrotestosterona, el bloqueo de la unión de la

dihidrotestosterona, de los estrógenos o de la prolactina con su receptor, la unión de los progestágenos con el receptor o la supresión de la síntesis de RNA, DNA y de proteínas.

Los posibles tratamientos del carcinoma de próstata serían pues: hormonales, suprimiendo la acción favorecedora de los andrógenos en el crecimiento del carcinoma prostático; de quimioterapia, bloqueando la división celular por inhibición de la síntesis o de la mitosis; combinados (quimio-hormonales).

## TRATAMIENTO HORMONAL

Vamos a determinar los distintos niveles de la actuación hormonal en el carcinoma de próstata.

Según varios autores, el objetivo principal de la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer prostático es suprimir los estímulos androgénicos sobre la próstata.

Este efecto se logra mediante cinco mecanismos o estrategias (19, 20, 22).

### Supresión de la liberación de la LH hipofisaria.

**Estrógenos.** Son los más potentes inhibidores de la secreción de gonadotropinas, sobre todo en la LH, con la consiguiente disminución de la producción de testosterona en los testículos, aunque su administración produce el efecto perjudicial de incrementar la secreción de prolactina sérica y algunos autores afirman que como los receptores de andrógenos con estrógeno inducibles, pueden incrementar la sensibilidad de éstos a los andrógenos suprarrenales.

Otro efecto de los estrógenos sobre el metabolismo androgénico es la inhibición de los diversos sistemas enzimáticos involucrados en la fisiología prostática. Se ha demostrado que los estrógenos también estimulan el sistema reticuloendotelial incrementando las defensas orgánicas. La actividad fagocítica y los niveles de gamaglobulina aumentan por lo que el sistema inmunológico resulta mejorado y contribuye al efecto antitumoral.

Los productos de síntesis presentan las mismas propiedades que los naturales, siendo los primeros de costo inferior y activo por vía oral. Ningún otro estrógeno ha proporcionado resultados tan favorables como el DES en el tratamiento hormonal.

**Progestágenos.** Son esteroides hormonales, sintetizados por el ovario en la segunda parte del ciclo, aunque los utilizados en clínica son sintéticos y pueden ser administrados por vía oral.

Tienen los siguientes efectos sobre el varón. Efecto inhibitor del EG hipotálamo hipofisario, desencadenando una disminución de la LH y testosterona; disminución de la unión de testosterona y DHT con la TEBG; inducción de una actividad testosterona-reductasa en el hígado lo cual disminuye la testosterona sérica; actividad antiandrogénica de alguno de ellos por efecto competidor con la 5 alfa-reductasa y sobre la proteína receptora del citosol.

**Agonistas y antagonistas de la LHRH.** La hormona liberadora de la gonadotropina sintetizada por primera vez por Schallí es un decapeptido que regula la liberación de la LH hipofisaria.

La utilización a largo plazo de análogos de la LHRH con uno o dos aminoácidos diferentes en la cadena decapeptida por el control de la fertilidad demostró también un descenso de la testosterona y de la potencia sexual, por lo que se pensó que quizá fuesen útiles en procesos patológicos dependientes de los andrógenos tales como el cáncer de próstata.

Su acción principal consiste en un aumento de la refractariedad de los receptores situados en la hipófisis y en los testículos que tienen como consecuencia una reducción neta del nivel plasmático de la LHI de testosterona a las 3 semanas del tratamiento.

La actividad de la 17 alfa-hidroxilasa y la 17-20-desmolasa se inhibe con el tratamiento por lo que la vía de síntesis de esteroides se bloquea y la actividad de la 5 alfa-reductasa no se afecta. Aunque han sido sintetizadas más de 2000 análogos, sólo cinco se han utilizado en

la mayoría de los ensayos terapéuticos. En España existen comercializados dos compuestos, el Leuprolide Acetato Peptido de 9 aminoácidos con una potencia de 70, 80 veces la de la LHRH natural y la Buserelina que difiere de la anterior en el aminoácido situado en posición 6 y de la GnRh en las posiciones 6 y 10. Los antagonistas de la LHRH de desarrollo reciente, aunque todavía sin utilización clínica, compiten con la LHRH en el receptor hipofisario bloqueando la capacidad de la LHRH para estimular la secreción de la LHIFSH y por ello no hay secreción de testosterona. También se ha sugerido un efecto citotóxico directo sobre las células prostáticas.

#### **Ablación de las fuentes endócrinas.**

**Orquiectomía bilateral.** El 95% de la testosterona plasmática se origina en los testículos, por lo que la orquiectomía reduce el nivel de ésta a menor a 50 ng/dl (13).

La reducción de la hormona frena el metabolismo de las células andrógeno dependientes del tumor e induce la remisión clínica en una gran mayoría de pacientes.

No se han demostrado elevaciones tardías de la testosterona o de otros esteroides suprarrenales después de la orquiectomía, aún cuando los pacientes presentan reactivación de los síntomas. En algunas series se han descrito enfermos con niveles mayor de 100 ng/dl después de la orquiectomía sin explicación clara.

#### **Suprarrenalectomía bilateral e hipofisectomía.**

Sustituídas hoy por alternativas no quirúrgicas. Este tipo de cirugía ablativa se empleó para tratar a los pacientes con síntomas de reactivación tras la orquiectomía o estrogoterapia.

La hipofisectomía se sigue utilizando en el tratamiento del dolor del enfermo en progresión, ya que se especula con que puede alterar los niveles de endorfinas endógenas y ACTH.

### **Inhibición enzimática de la síntesis androgénica.**

La testosterona deriva de la conversión del colesterol mediante una serie de reacciones bioquímicas que involucran la intervención de 5 enzimas principales. La 5 alfa-reductasa sería la enzima que convertiría la progesterona plasmática en DHT en los tejidos periféricos. Se han descrito un grupo de compuestos que inhiben o bloquean la síntesis de andrógenos en los testículos y en las suprarrenales, e incluso bloquean la síntesis de los andrógenos de conversión periférica mediante un mecanismo de interferencia de estas enzimas.

**Inhibidores o bloqueadores enzimáticos de la síntesis androgénica en testículos o suprarrenales.** La aminoglutectimida es un agente anti convulsionante que bloquea varias reacciones de hidroxilación mediadas por el citocromo P-450 lo que involucra la conversión del colesterol a pregnenolona y la hidroxilación de los esteroides C21, C11 y C18. Esta inhibición de los andrógenos cortisol y aldosterona suprarrenales produce una elevación secundaria de ACTH. No existen datos en el sentido de que la aminoglutetimida inhiba la función testicular. La empirolactona es un antagonista de la aldosterona que parece competir con este mineral corticoide en la unión a su proteína receptora en el tejido. Esta unión origina cambios en los receptores de la aldosterona que se hacen no funcionales.

El quetoconazol es un derivado imidazólico no estrogénico activo por vía oral con actividad antifúngica de amplio espectro, bloquea la actividad de varias enzimas dependientes del citocromo P-450 entre las que se incluye la 17,20-desmullasa y 17alfa-hidroxilasa, tanto en los testículos como en las suprarrenales de un modo rápido dentro de las 4 a 8 horas después de una dosis inicial de 400 mg.

**Inhibidores o bloqueadores enzimáticos de la síntesis androgénica por conversión de los tejidos periféricos.** La 17 beta-n-n-diethylcarbom oil-4 metil4aza-5 alfa androstan-3-ona inhibe la conversión de testosterona a dihidotestosterona in vitro en

vivo por bloqueo de la enzima 5 alfa-reductasa, aunque otros progestágenos también la inhiben, estos compuestos son inactivos por la propia enzima. Este compuesto está aún en fase de estudio (24).

**Inhibición de la acción androgénica de los tejidos efectores.** Los andrógenos al llegar a la próstata han de penetrar a través de la membrana celular. Esta penetración se facilita por la unión de hormona a un sistema de transporte o recepción específico para cada hormona. Estos receptores proteicos intracelulares son los llamados receptores androgénicos y se localizan en el citosol celular. La acción de los andrógenos puede ser inhibida por agentes que compitan con la dihidrotestosterona para unirse al receptor proteico. Estos agentes son los llamados antiandrógenos, que son agentes que bloquean el efecto de los andrógenos en el órgano efector interfiriendo los acontecimientos intracelulares que median la acción androgénica. Todos actúan por mecanismo común, inhibiendo la formación de complejos receptores dihidrotestosterona o la traslocación del complejo al núcleo.

**Antiandrógenos esteroideos.** El acetato de ciprosterona es un agente progestacional, fue uno de los primeros antiandrógenos utilizados. Inhibe la liberación de la LH por la hipófisis, bloquea la síntesis de testosterona a nivel enzimático e impide la formación del complejo receptor-DHT a nivel celular.

El megestrol-acetato empleado en el cáncer de mama tiene efecto antiandrógeno por inhibición de la 5 alfa-reductasa, ligándose competitivamente a receptor de la DHT e inhibiendo la liberación de la LH.

**Antiandrógenos no esteroideos.** La flutamida es un agente derivado de la anilida que actúa como un antiandrógeno puro, no progestágeno ni esteroideo, y que no afecta la liberación de gonadotropinas ni las síntesis de la testosterona. Ejerce su acción inhibiendo la toma de testosterona y la ligadura de la testosterona y dihidrotestosterona al receptor nuclear. El fármaco es rápidamente

metabolizado y dado que los testículos no se afectan con su manejo el nivel sérico de testosterona no se reduce y puede de hecho aumentar.

La utilización del antiandrógeno puro como único fármaco ocasiona la necesidad de elevar la dosis progresivamente al producirse una elevación secundaria de las gonadotrofinas y se recomienda asociarlo a agonistas en tratamiento combinado.

El anandrón es otro antiandrógeno puro utilizado por el grupo de Labrie. Se fija únicamente a los receptores androgénicos provocándose una nula traslocación del complejo al núcleo.

#### **Inhibición del sinergismo androgénico.**

Algunas hormonas hipofisarias como la prolactina tiene efectos sobre la próstata de un modo directo e indirecto. La influencia directa de la prolactina que actúa sinérgicamente con los andrógenos quedaría demostrada por la presencia de receptores para esta hormona en el tejido prostático y por la información obtenida de multitud de publicaciones en la literatura que avala dicha acción. La influencia directa de la prolactina sobre la próstata se lleva a cabo estimulando la síntesis de andrógenos en los testículos y en las suprarrenales ya que es sinérgica con la LH y la ACTH y su nivel sérico influye como modulador sobre determinados esteroideos suprarrenales de carácter precursor.

Los agonistas dopamínicos estimulan las neuronas dopaminérgicas a nivel hipotalámico cuyo resultado es la liberación de la dopamina. Este neurotransmisor reacciona con el receptor pituitario y ocasiona la supresión de la prolactina periférica.

#### **OBJETIVO**

El objetivo claro y concreto de este trabajo consiste en demostrar la efectividad que posee el doble tratamiento con agonista LH-RH (Lupron 7.5)<sup>R</sup> asociado a un inhibidor de la función androgénica (Androcur)<sup>R</sup>.

No pretendemos decir que son los únicos tratamientos existentes pero que su asociación

es muy buena y lo demostraremos a continuación.

#### **MATERIAL**

- a) **Humano.** Contamos con 72 pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata en estadio D<sub>2</sub>. Estos pacientes fueron ingresando y egresando en el curso de los últimos 7 años al estudio protocolizado.
- b) **Físico.** Contamos con dos tipos de droga, fundamentalmente que son: a) agonistas LH-RH (Lupron 7.5)<sup>R</sup> y inhibidor de la función androgénica (Androcur)<sup>R</sup> y un tercer compuesto químico que se usó brevemente que es la Flutamida.

#### **METODO**

- a) **Protocolo.** Tenemos en práctica un protocolo confeccionado por nosotros que nos facilita el manejo del ingreso y de los controles periódicos que les efectuamos. Manejamos muy variada cantidad de elementos y del cual podemos rescatar información cruzada.
- b) **Monitoreo.** El monitoreo lo efectuamos por la centellografía, PSA, síntomas clínicos, fosfatosos ácidos prostáticos y alcalina, estos dos últimos de poco valor en la actualidad y testosteronemia sérica.

#### **MONITOREO DEL CANCER DE PROSTATA**

Podemos decir a modo de introducción que la valoración conjunta de las determinaciones séricas de la fosfatasa ácida prostática del antígeno prostático específico y las variaciones de las imágenes gamagráficas parecen ser los parámetros más fiables y de mayor rendimiento para seguir la evolución de la metástasis ósea del cáncer de próstata. Es importante subrayar que cuando la enfermedad se pone de manifiesto, existen ya metástasis óseas en el 20% de los pacientes (16) y que en un 80% de los casos las presentarán durante el desarrollo de la misma. Es

pues imprescindible conocer la existencia de metástasis óseas para la clasificación del estadio de la enfermedad e instaurar en consecuencia el tratamiento adecuado.

En la gamagrafía con compuestos fosforados marcados con pertecnetato de tecnecio es en la actualidad la exploración que ofrece mayor sensibilidad, precocidad y certeza para el diagnóstico y localización de las mencionadas metástasis y proporciona información válida en otros aspectos del diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata, como es la localización de zonas idóneas para la biopsia, la indicación de los campos que han de ser irradiados.

En cuanto a la elevación de la fosfatasa ácida en el cáncer de próstata metastásico demostrado por Goodman y Goodman en 1936 y su descenso tras el tratamiento hormonal observado por Huggins y Hodges en 1941, determinaron probablemente la aparición del primer marcador tumoral en la historia de la medicina. En el caso del cáncer de próstata numerosas sustancias han sido evaluadas con el objeto de determinar su eficacia como marcador biológico. La fracción prostática de la fosfatasa ácida (PAP) ha sido el marcador tumoral por excelencia del cáncer prostático, no siendo superada su eficacia por ninguna otra de las sustancias evaluadas hasta los años 80. Sin embargo la purificación de antígeno prostático específico (PSA) y la elaboración de equipos comerciales han permitido desarrollar diversos estudios comparativos que evidencian ya de una manera universal la gran utilidad de esa sustancia en el diagnóstico, estadiaje y muy especialmente en la monitorización del cáncer prostático.

Estudios cuantificando conjuntamente el antígeno prostático específico y la fosfatasa ácida prostática y estableciendo como límite superior de normalidad 7.5 ng/ml y 15.5 ng/ml respectivamente observaron una sensibilidad del 80% en el diagnóstico del carcinoma prostático, reduciéndose el porcentaje de falsos positivos en hiperplasia benigna de próstata a un 10%. Por estadios de sensibilidad fue del 58% en el B, 68% en el C y 92% en el D.

el antígeno prostático específico detectó la progresión de la enfermedad en el 96% de los casos, mientras que la fosfatasa ácida prostática lo hizo en el 85%, siendo también de interés que el antígeno prostático específico fue capaz de detectar la progresión de la neoplasia hasta 9 meses antes de que se produjeran alteraciones gamagráficas o manifestaciones clínicas.

Otro de los parámetros para el monitoreo del cáncer de próstata es la detección del nivel de testosterona sérica. El sentido de la utilización de los test de testosterona periódica es para cuantificar la real reducción del nivel de la hormona en sangre, fiel prueba de la castración química obtenida a través del tratamiento hormonal.

## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

En 1987 cristalizamos la inquietud que habíamos tenido desde años atrás de tener un protocolo para estudio, tratamiento y seguimiento de los pacientes portadores de adenocarcinoma prostático en estadio avanzado.

Fue en ese año que comenzamos a escoger los primeros protocolos hasta dar con el que usamos en la actualidad, luego de efectuarle múltiples variaciones y ajustes.

Con el protocolo actual tenemos chequeado ampliamente todos los sectores que hoy en día son de tremenda importancia para el seguimiento de corto, mediano y largo plazo.

En nuestro protocolo de trabajo tenemos contemplados los siguientes sectores:

- A) Historia actual.
- B) Historia anterior.
- C) Tratamientos anteriores.
- D) Presentación actual.
- E) Diagnóstico.
- F) Estadificación.
- G) Tratamiento.
- H) Evolución.

Hoy día hemos revisado 72 historias clínicas que están configuradas en este tipo de protocolos de pacientes portadores de adenocarcinoma prostático en estadio avanzado.



En nuestro conjunto de pacientes tenemos 2 grupos diferentes de tratamiento:

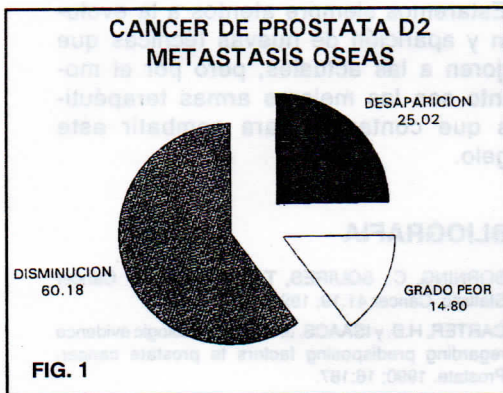
- A) Tratamiento con agonistas LH/RH (Lupron 7.5)<sup>R</sup> asociado en los tres primeros meses con Flutamida 750 mg/día. Continúa el tratamiento sólo con los agonistas LH/RH por mes.
- B) Tratamiento con agonistas LH/RH (Lupron 7.5)<sup>R</sup> asociado a un inhibidor de la función androgénica acetato de Ciprosterona (Androcur)<sup>R</sup> 100/300 mg/día.

**CONCLUSIONES CLINICAS**

En ambos grupos pilotos las cifras finales fueron similares. No se encontraron diferencias significativas como para sacar conclusiones por separado. La tasa de sobrevida encontrada en otra serie fue de 24.09 meses. En esta serie están los pacientes muertos y los vivos al día de hoy luego de efectuado el diagnóstico y de comenzado el tratamiento.

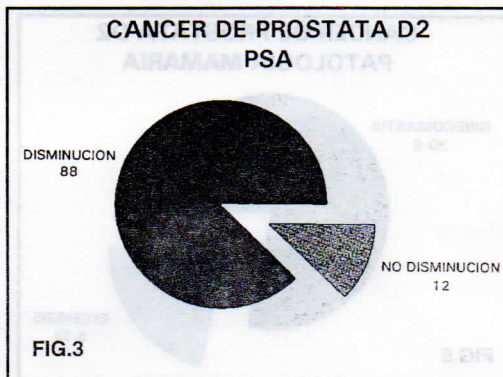
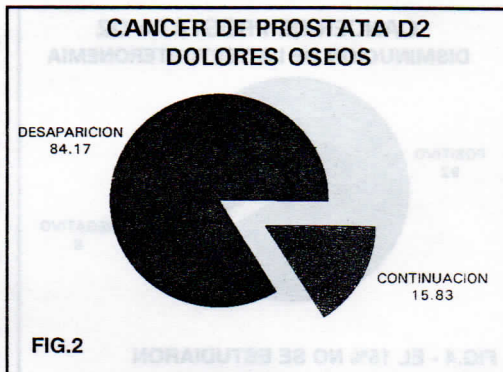
La desaparición de las metástasis óseas constatadas por centellograma óseo es del orden del 25.02%. (Fig. 1)

La disminución de las metástasis óseas también determinadas por el centellograma óseo es del 60.18%. (Fig. 1)



La desaparición o disminución considerable de los dolores óseos es del orden del 84.17%. (Fig. 2)

La disminución de los valores séricos de PSA es del orden del 88%. (Fig. 3)

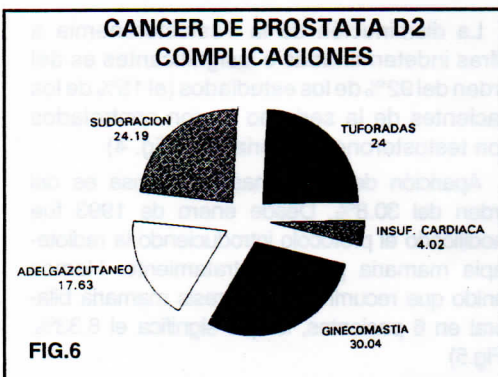
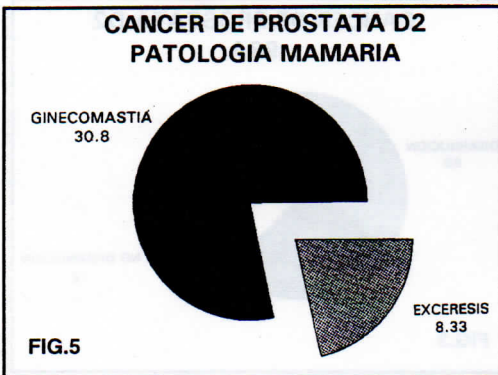


La disminución de la Testosteronemia a cifras indeterminadas o insignificantes es del orden del 92% de los estudiados (el 15% de los pacientes de la serie no fueron controlados con testosteronemia seriada). (Fig. 4)

Aparición de ginecomastia dolorosa es del orden del 30.8%. Desde enero de 1993 fue modificado el protocolo introduciendo la radioterapia mamaria previo al tratamiento. Hemos tenido que recurrir a la excéresis mamaria bilateral en 6 pacientes, lo que significa el 8.33%. (Fig.5)

Como inconvenientes del tratamiento podemos mencionar:

- A) Tuforadas de calor.
- B) Crisis de sudoración.
- C) Gastritis o epigastralgias.
- D) Adelgazamiento cutáneo de preferencia en mejilla con rubor.
- E) Ginecomastia dolorosa.



F) Insuficiencia cardíaca que excepcionalmente fue causa de suspensión del tratamiento.

Las crisis de sudoración y tuforadas de calores se solucionaron definitivamente con el uso de Acetato de Ciprosterona en dosis de 100 mg/día.

La ginecomastia ya fue comentada anteriormente.

La epigastralgia o gastritis se debió al uso de la Flutamida que se solucionó con antiácidos o protectores gástricos y en los que continuó la sintomatología se suspendió tratamiento con Flutamida.

### CONCLUSION FINAL

Como conclusión final podemos decir que estas drogas que hoy día existen tanto los inhibidores androgénicos como los agonistas LH/RH alcanzan cifras de Testosteronemia indeterminadas por lo que los efectos logrados son ideales. En particular no somos propensos a la orquiectomía sub-albuginea por considerarla de efectos psicológicos negativos y muy traumatizantes. Este método lo dejamos reservado para los casos extremos en que no podemos aplicar los esquemas terapéuticos antes mencionados.

También podemos afirmar enfáticamente que estas drogas solas o combinadas mejorarán significativamente la calidad de sobrevida y en estadísticas más numerosas y de mayor tiempo han demostrado también que prolongan algo la vida.

Estaremos siempre atentos a la evolución y aparición de nuevas técnicas que mejoren a las actuales, pero por el momento son las mejores armas terapéuticas que contamos para combatir este flagelo.

### BIBLIOGRAFIA

1. BORNING, C., SQUIRES, T.S. y TONG, T.- Cancer Statistic. Cancer 41:19; 1991.
2. CARTER, H.B. y ISAACS, J.T..- Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. Prostate. 1990; 16:187.
3. CARTER, H.B. et al.- Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. J. Urol. 1990; 143:742.
4. CATALONA, W.J.- Prostate cancer. J. Urol. 143:538; 1990.
5. Cancer Statistic. Cancer 1986; 36:16-17.

6. DEVESA, S., SILVERMAN, D.T., YUONG, F et al.- Cancer incidence and mortality trends among whites in EE.UU. 1947. 1984 J. Urol. 1987; 79:701.
7. GELLER et al.- Effects of progestational agents on the carcinoma of the prostate. Cancer 1965; 51:41.
8. FRANKS, L.M.- Etiology, epidemiology and pathology of prostatic cancer. Cancer 1973; 32:1092.
9. HUGGINGS, C., SCOTT, W.W. y HOGDGES, C.V.- J. Urol. 1941; 46:997.
10. HUTCHINSON, G.B.- Epidemiology of prostatic cancer. Semin. Oncol. 1976; 2:151-159.
11. IOACHIM, H.- La lithiase prostatique put elle etre consideree comme un facteur cancérogene? J. Urologie 1961; 28:1-12.
12. LEW, E.A. y GARFINKEL, L.- Mortality at age 75 and older in the cancer prevention study. Cancer 1990; 40:210.
13. MACKLER, M.A. et al.- The effects of orchectomie. Inv. Urolo. 1972; 9:423.
14. MEIKLE, A.W. et al.- Family factors affecting prostatic cancer risk and plasma sex steroid levels. Prostate 1985; 6:121-128.
15. MURPHY, G.P., NATARAJAN, N., PONTES, J.E. et al.- The National survey of prostate cancer in the EE.UU. by the American College of Surgeons. J. Urol. 1982; 127:928-934.
16. POLLEN, J.J. et al.- Nuclear bone imaging in metastasis cancer of the prostate cancer. 1981; 47:2585-2594.
17. PARKING, M.D., MUIR, C.S. Bull Who 1984; 62:63.
18. ROSS, A.K., MCCURTIS, J.W., HENDERSON, B.E.- Descriptive epidemiology of testicular and prostatic cancer in los Angeles. Cancer 1979; 39:284-292.
19. SCARDINO, P.T.- 1989; Urol. Clin. North. Amer. 16:635. Early detection of prostate cancer.
20. VACURG J.- Urol 1967.
21. WHITEMORE, W.F.- The natural history of prostate cancer. Cancer 32: 1104, 1973.
22. WHITEMORE, W.F., y HILARIS, B.- Prostate Cancer. 1989; p. 344
23. WINKELSTEIN, W.J.R. et al.- Epidemiology and etiology prostatic cancer. Mass. Publi. 1979; 1-17.
24. WALSH, P.C.- Physiologic basis for homonal therapy in carcinoma of the prostate urol. Clin. North. AM. 1975; 2:125.
25. VASSALLO, J.A.- Cáncer en el Uruguay. 1991; p. 71.

SUMMARY

This paper about prostatic cancer epidemiology and etiology in Uruguay is divided in two parts. The first part is a review of the general pathology of the infection with reference to numerous aspects. The second part analyzes the history of a patient who had this prostatic cancer from Montevideo. The etiological diagnosis is a consequence of the epidemiological and clinical data. The epidemiological and clinical data are divided in two parts. The first part is a review of the general pathology of the infection with reference to numerous aspects. The second part analyzes the history of a patient who had this prostatic cancer from Montevideo. The etiological diagnosis is a consequence of the epidemiological and clinical data. The epidemiological and clinical data are divided in two parts.