ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE LA PROSTATA

LEOPOLDO GÓMEZ-REGUERA[1]

EL PACIENTE con cáncer prostático puede presentarse ante el médico en diferentes etapas de la enfermedad. Muy pocos no tienen molestias y la neoplasia es descubierta al hacer un tacto rectal rutinario. Este es el cáncer localizado, inicial o intraprostático que puede ser curado radicalmente.

La mayor parte de los enfermos llegan al urólogo con síntomas de obstrucción urinaria o con dolores por metástasis; este es el cáncer avanzado. Otras veces la enfermedad se encuentra en etapas intermedias, con lesiones localizadas en próstata y tejidos adyacentes y por último, en algunos casos, el cáncer puede ser descubierto después de una intervención quirúrgica para tratar alguna hiperplasia benigna, sin sospechar la existencia de malignidad; este es el cáncer *in situ* o latente. De acuerdo con estas etapas o estudios se recomiendan diferentes métodos terapéuticos.

[1] Académico numerario. Centro Hospitalario "20 de Noviembre". I.S.S.S.T.E.

CANCER PROSTATICO LOCALIZADO, INICIAL O INTRAPROSTATICO

Es el que se presenta como un nódulo duro en próstata, descubierto por palpación rectal y que no se halla extendido localmente, con niveles séricos normales de fosfatasa ácida y sin evidencia de metástasis radiológicas.

Desafortunadamente el porcentaje de enfermos en estas condiciones es bajo. En los Estados Unidos de Norteamérica sólo alcanza el 5%;[1] este porcentaje aumenta en centros hospitalarios donde hay un interés especialmente en estos problemas.[2-3]

En México son excepcionales los pacientes descubiertos en etapa inicial. Hernández González,[4] en 71 enfermos atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, encontró que en ninguno de ellos el cáncer estaba localizado. Woolrich[5] en un análisis de 175 casos del Hospital General de México no encontró tampoco casos en estadío inicial. Zonana Farca,[6] en 25 enfermos militares señala que sólo se efectuaron dos prostatectomías radicales en pa-

cientes en etapa inicial. El autor, en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" desde 1961 hasta la fecha sólo ha logrado efectuar dos prostatectomías radicales para tratar pacientes con cáncer localizado.

El tratamiento ideal del cáncer inicial es la prostatectomía radical, que consiste en la extirpación de la próstata y vesículas seminales y que puede llevarse a cabo por vía perineal y retropúbica. Hay más informes y experiencia con la técnica perineal, que fue descrita en 1909 por Young[7] y que con breves modificaciones es la que se usa en la actualidad.[8]

La prostatectomía radical tiene una mortalidad operatoria baja (3%) y las complicaciones postoperatorias pueden ser la estenosis temporal en el sitio de la anastomosis vésicoureteral (15%), fístulas rectales (4%), incontinencia de orina e impotencia sexual.[9]

Los resultados globales con esta operación son muy satisfactorios.[9-10]

Recientemente Jewett,[11] en un grupo de 103 pacientes encuentra una sobrevida total, a 15 años, de 35%, y sin evidencia de enfermedad de 27%.

En la actualidad la prostatectomía radical empleada en pacientes con un nódulo palpable, histológicamente diferenciado y limitado, da una sobrevida mejor que cualquiera otra forma de tratamiento.[12]

CANCER AVANZADO O CANCER INOPERABLE

En general los objetivos en el tratamiento del carcinoma prostático avanzado o diseminado son la mejoría del dolor y de la obstrucción urinaria.

Antes del descubrimiento del tratamiento hormonal, sólo se podía ofrecer a los pacientes analgésicos para calmar el dolor causado por metástasis, la resección transuretral y otras operaciones para derivar la orina y aliviar la obstrucción urinaria, y en ocasiones la radioterapia para tratar las metástasis óseas. Los métodos actuales y el tratamiento endócrino fueron ideados a partir de las investigaciones de Huggins y colaboradores.[13 a 16] La terapia endócrina se basa en la teoría del "silogismo biológico" de Huggins: "En muchas ocasiones un tumor prostático maligno es un sobrecrecimiento de células epiteliales adultas. Todos los tejidos de epitelio prostático adulto sufren atrofia cuando la cantidad de hormonas androgénicas desciende o cuando se inactivan; por lo tanto debe presentarse una mejoría importante en las condiciones clínicas del paciente con carcinoma prostático avanzado, cuando se le practica castración o se le administran estrógenos".[17]

Independientemente de estas investigaciones ya se conocía empíricamente, desde hace más de un siglo, que el epitelio prostático sufre atrofia después de la castración. El conocimiento de los efectos de los estrógenos en la próstata es más reciente. Estos compuestos en el animal o en el hombre causan cambios retrogresivos en testículos, glándula prostática y en los caracteres sexuales secundarios.

Hay varios informes de los buenos resultados obtenidos con los estrógenos y la orquiectomía. En general los pacientes tienen mejoría o desaparición de los dolores óseos por metástasis, su

apetito aumenta, ganan peso, desaparece la anemia, disminuye el tamaño de la glándula prostática y por lo mismo mejoran los síntomas de obstrucción urinaria; desaparecen las metástasis y la fosfatasa ácida vuelve a valores normales. Pero no siempre se observan estos buenos resultados.

La orquiectomía y los estrógenos han sido usados independientemente o combinados y ha existido controversia de cuál de estos tratamientos es el que da mejor resultado.

Con el objeto de conocer cuál era la mejor forma de tratamiento hormonal, Nesbit y Baum[18-19] hicieron un estudio estadístico que fue publicado en 1950. En un grupo de enfermos con carcinoma avanzado, sin metástasis al tiempo del estudio, encontraron los mejores resultados con el tratamiento combinado; después con la orquiectomía y por último con los estrógenos solos (Fig. 1). En un segundo grupo de enfermos con metástasis, los resultados no fueron tan buenos, pero también fue mejor el tratamiento combinado de orquiectomía y estrógenos (Fig. 2).

Después de estos estudios, los informes más importantes son los publicados en 1964 por el Grupo Cooperativo de Investigaciones Urológicas de la Administración de Veteranos,[20] que clasifica el carcinoma prostático en cuatro estadíos (Tabla 1).

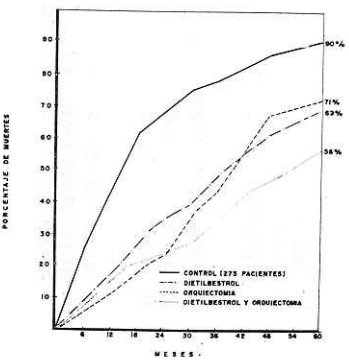

FIG. 1. Efectos de los estrógenos, orquiectomía y ambos tratamientos en la sobrevida de enfermos con cáncer prostático, sin metástasis.
FUENTE: Nesbit y Baum: J.A.M.A. *145:* 1321, 1951. (Copiada con permiso del autor)

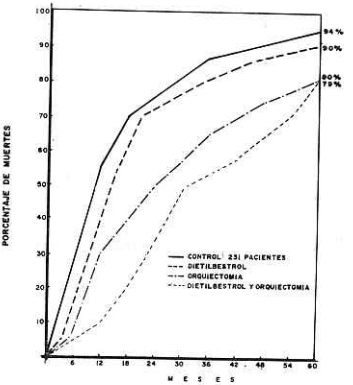

FIG. 2. Efectos de los estrógenos, orquiectomía y ambos tratamientos en la sobrevida de enfermos con cáncer prostático, con metástasis.
FUENTE: Nesbit y Baum: J.A.M.A. *145:* 1321, 1951. (Copiada con permiso del autor)

El tratamiento de los enfermos en estadíos I y II consistió en prostatectomía y administración diaria de estrógenos o placebo.

En los estadíos III y IV se trataron con: 1) Orquiectomía y placebo. 2)

CARCINOMA DE LA PROSTATA

ESTADIO	EXAMEN RECTAL	FOSFATASA ACIDA PROSTATICA	EVIDENCIAS DE METASTASIS RADIOLOGICAS
I	SIN INDURACION	< 1.0 K.A.U	0
II	NODULO LOCALIZADO	< 1.0 K.A.U	0
III	EXTENSION EXTRA-PROSTATICA	< 1.0 K.A.U	0
IV	HALLAZGOS EQUIVOCOS	> 1.0 K.A.U	+

TABLA 1. Clasificación del carcinoma prostático.
FUENTE: Mellinger *et al.*: V.A.C.U.R.G. J. Urol. *91:* 590, 1964. (Copiada con permiso del autor)

Estrógenos (etilbestrol 5 mg al día). 3) Orquiectomía y estrógenos. 4) Placebo.

En la evaluación del síndrome dolor en los pacientes en estadíos III y IV, que son los que nos interesan, se observó que cualquier tratamiento fue mejor que el placebo y no hubo diferencia importante con el tratamiento de estrógenos, orquiectomía o su combinación (Fig. 3).

Al hacer una evaluación general que comprendía la lesión local, las metástasis, la fosfatasa ácida y el dolor, se observó también que cualquiera de los tratamientos fue mejor que el placebo. (Figs. 4 y 5.)

Posteriormente en 1967, el mismo grupo reporta resultados[21] de 2316 pacientes observados siete y medio años, correspondiendo casi la mitad a los enfermos en estadío III y más de la tercera parte al IV. Encontraron que los pacientes en estadío III que recibieron terapia hormonal, tuvieron menos sobrevida. Por otro lado, los pacientes en estadío IV que recibieron placebo, tenían una sobrevida ligeramente menor que en otros grupos.

Al analizar las causas de muerte descubrieron que en los pacientes que no recibieron estrógenos, la mortalidad por el cáncer fue mayor.

La alta mortalidad en los pacientes tratados con estrógenos parece deberse a enfermedades cardiovasculares y la relación de muerte por esta complicación, en los pacientes tratados o no con estrógenos fue de 1.5 a 1.

No obstante esta alta de la mortalidad, el grupo considera que el tratamiento hormonal es efectivo y esto justifica su empleo aun con peligro del aumento de mortalidad por alguna complicación cardiovascular. A este respecto observaron que los enfermos en estadíos III y IV tratados con estrógenos, orquiectomía o su combinación,

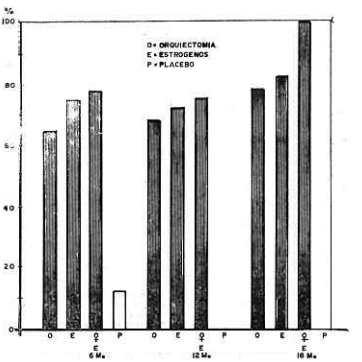

FIG. 3. Resultados en el tratamiento en relación con el dolor, en pacientes con cáncer prostático tratados con orquiectomía, estrógenos, su combinación y con placebo.
FUENTE: Mellinger *et al.*: V.A.C.U.R.G. J. Urol. *91:* 590, 1964. (Copiada con permiso del autor)

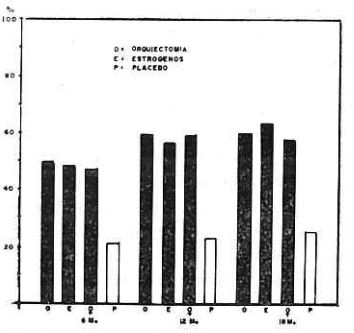

FIG. 4. Evaluación general en los resultados de tratamiento de pacientes con cáncer prostático en estadío III, tratados con orquiectomía estrógenos, su combinación y con placebo.

FUENTE: Mellinger *et al.*: V.A.C.U.R.G. J. Urol. *91:* 590, 1964. (Copiada con permiso del autor)

tenían menos posibilidades de presentar aumento en el tamaño o consistencia de la próstata, extensión del cáncer fuera de la glándula o elevación de la fosfatasa ácida, que cuando eran tratados con placebo. Sin embargo no fue posible demostrar diferencias importantes en las manifestaciones más serias, tales como la aparición de metástasis (óseas o en el sistema nervioso central) e invasión y obstrucción ureteral.

Se encontró que aquellos pacientes que estaban en tratamiento con estrógenos y orquiectomía no se beneficiaron con un cambio de tratamiento; pero más del 60% de los pacientes con placebo, con cáncer progresivo y a quienes se les principió a dar tratamiento hormonal, mostraron mejoría.

El mecanismo por el cual los estrógenos aumentan la mortalidad de enfermedades cardiovasculares es incierto; se ha mencionado que esto puede deberse a la retención del sodio, con sus secuelas. Quizá las alteraciones en el sistema de la coagulación sanguínea que ocurren con niveles altos de estrógenos pueden aumentar el riesgo de trombosis, aunque no hay aumento en la mortalidad por émbolos pulmonares, en pacientes tratados con estrógenos.

Los autores concluyen, que teniendo en cuenta la mortalidad excesiva asociada a la terapia con estrógenos, el trauma psicológico causado por la orquiectomía, el efecto adverso del placebo por sí mismo y los beneficios clínicos obtenidos cuando al paciente se le deja de dar placebo y se le da un tratamiento más activo, la terapia con estrógenos o la orquiectomía deben uti-

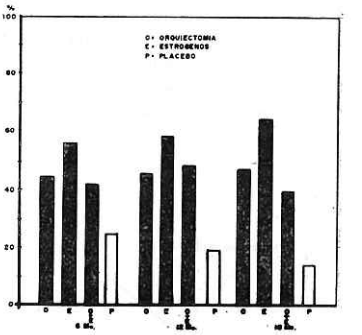

FIG. 5. Evaluación general en los resultados de tratamiento de pacientes con cáncer prostático en estadío IV, tratados con orquiectomía, estrógenos, su combinación y con placebo.

FUENTE: Mellinger *et al.*: V.A.C.U.R.G. J. Urol. *91:* 590, 1964. (Copiada con permiso del autor)

lizarse hasta que el paciente tiene síntomas graves.

Independientemente del probable papel patológico de los estrógenos en la complicación cardiovascular, el urólogo tiene en la práctica diaria una gran ayuda con el tratamiento hormonal. Los pacientes con cualquiera de los tres esquemas de tratamiento, en un gran porcentaje de casos experimentan una mejoría de su condición que desafortunadamente la mayoría de las veces sólo es temporal.

La falla del tratamiento o la recaída puede estar en relación con la diferenciación histológica y el estadío del tumor. Por otro lado, los factores hormonales y las relaciones hipófisis, suprarrenales y gónadas también tienen un papel importante en la respuesta al tratamiento.

Vermeulen y Scott en 1942 estudiaron, en diez pacientes con carcinoma prostático, la excreción urinaria de esteroides antes y después de la castración, con el objeto de determinar la relación entre castración y la falla o recaída. Antes de la orquiectomía, los 17-cetosteroides exhibieron un promedio de 7.6 mg en 24 horas que descendieron invariablemente después, para presentar un alza durante el resto del estudio que duró en promedio seis meses (Fig. 6). Scott[22] relacionó este aumento con la actividad adrenal, que normalmente es la mayor fuente de producción de los 17-cetosteroides urinarios. Estos y otros estudios sirvieron como base a la introducción de la adrenalectomía médica y quirúrgica, en el tratamiento de pacientes con recaída.

Antes de continuar con la adrenalectomía y otras medidas paliativas, es de mencionar el uso de un nuevo compuesto hormonal que parece ser una esperanza en el tratamiento del cáncer prostático.

Bridges y Scott[23] en 1964 tuvieron conocimiento de un esteroide sin acción estrogénica o androgénica propias, que inhibía la acción androgénica exógena y endógena en la rata y en el perro. Este compuesto tiene el nombre genérico de acetato de ciproterona

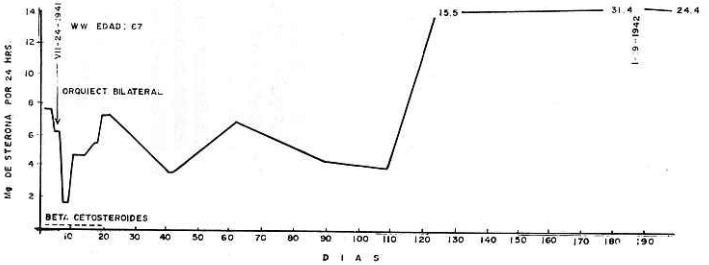

FIG. 6. El efecto de la orquiectomía bilateral en la excreción de 17-cetosteroides urinarios. FUENTE: Scott y Vermeulen: J. Clin. Endocrin. 2: 450, 1942. (Copiada con permiso del autor)

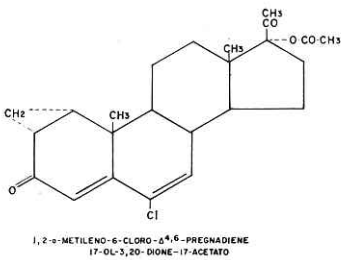

FIG. 7. Fórmula química del acetato de ciproterona.

(Fig. 7). Los experimentos demostraron que inhibe el crecimiento prostático en la rata intacta y en la castrada aún bajo el efecto de la testosterona y reduce marcadamente la secreción prostática en los perros con testículos intactos (Fig. 8).

Entusiasmados con estos resultados, Scott y Schirmer[24] utilizaron este producto en diez pacientes con cáncer prostático diseminado, que no habían recibido estrógenos ni estaban castrados. Todos mostraban fosfatasa ácida elevada y necesitaban tratamiento para el dolor y la obstrucción urinaria. Quienes no mejoraron con la ciproterona fueron tratados con castración y estrógenos, con el objeto de ver si esta terapia era más efectiva. Encontraron que cinco pacientes del grupo tuvieron una buena respuesta objetiva, dos regular y tres no respondieron; pero estos últimos tampoco mejoraron con la castración y estrógenos.

La figura 9 corresponde al primer paciente tratado por los autores; en ella se puede notar la rápida reducción de la fosfatasa ácida y de la testosterona, en el plasma.

Hasta el momento este producto aún está en etapa experimental, pero parece que será de gran utilidad.

TRATAMIENTO DEL CANCER RECIDIVANTE DE PROSTATA

La recaída de los pacientes que ya no responden al tratamiento con orquiectomía y estrógenos ocurre gradualmente hasta ser descubierta por el clínico. Hay debilidad, dolor intolerable, anorexia y anemia progresiva. Cuando esto ocurre se pueden utilizar de inmediato otros métodos de terapia hormonal.

En vista de que los andrógenos estimulan el crecimiento del carcinoma prostático y que después de la orquiectomía la única fuente de estas hormonas es la corteza suprarrenal, se puede buscar su inhibición con la administración de acetato de cortisona, hidrocortisona o fluorhidrocortisona.

Un número importante de enfermos responden a la administración de corti-

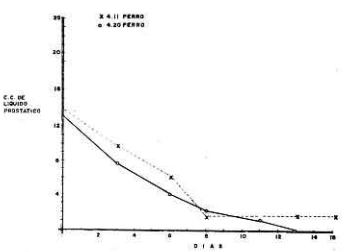

FIG. 8. Efecto del acetato de ciproterona en la secreción prostática del perro.
FUENTE: Bridges, R. W. y Scott, W. W.: Invest. Urol. *2:* 99, 1964. (Copiada con permiso del autor).

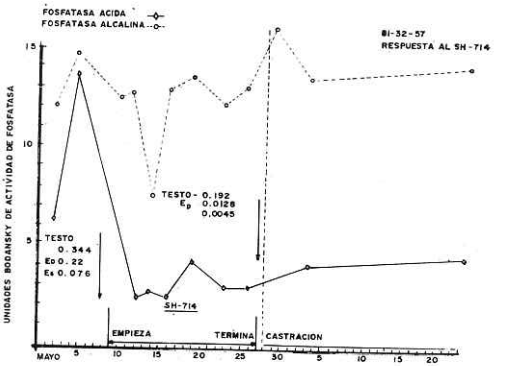

FIG. 9. Efectos del acetato de ciproterona en la fosfatasa ácida, alcalina, testosterona, estradiol y estrona en sangre, del primer paciente tratado con este medicamento.
FUENTE: Scott, W. W. y Schirmer, H.K.A.: Transac. of Amer. Assoc. of Genit. Urin. Surg. *58:* 54, 1966. (Copiada con permiso del autor)

sona con buenos resultados, pero sólo temporalmente, con una duración promedio de un año. En la nueva recaída se pueden utilizar otras medidas terapéuticas que son, la adrenalectomía bilateral y la hipofisectomía.

Adrenalectomía. En 1945 Huggins y Scott[25] publicaron los resultados de la adrenalectomía en cuatro pacientes con cáncer prostático diseminado que ya habían recibido el beneficio de la castración y los estrógenos. En aquél entonces la cortisona no estaba en uso clínico. Uno de los enfermos sobrevi-

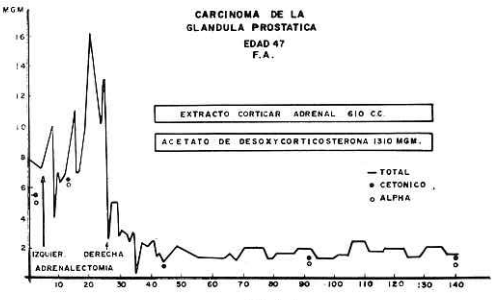

FIG. 10. Efectos de la adrenalinalectomía en los 17-cetosteroides urinarios.
FUENTE: Huggins, C. y Scott, W. W.: Ann. Surg. *12:* 1013, 1945. (Copiada con permiso del autor)

vió a la operación 116 días y se le mantuvo la vida con extracto adrenal cortical y acetato de desoxicorticosterona. Después de que se le extirpó la segunda suprarrenal, los 17-cetosteroides cayeron a valores menores de 2 mg por día y los niveles de andrógenos urinarios medidos biológicamente eran negativos (Fig. 10).

La adrenalectomía fue usada nuevamente en 1951 por Huggins y Bergestal[26] cuando ya se disponía de la cortisona. En 1956 Harrison y colaboradores[27] publicaron sus resultados con esa intervención y aconsejaron su aplicación en casos de recaída que previamente hubiesen tenido mejoría, por más de un año, con orquiectomía y estrógenos y con buena respuesta a la cortisona o equivalentes.

En 1960 MacFarlane, Thomas y Harrison[28] comunicaron 13 casos de adrenalectomía, en 70% de los cuales se obtuvo mejoría en el dolor.

Posteriormente no hay informes de interés debiendo considerarse que este procedimiento tiene indicaciones muy limitadas.

Hipofisectomía. Con esta intervención se logra inhibir la producción de andrógenos por los testículos, al remover la fuente de hormona pituitaria estimulante de las células de Leydig (ICSH). De manera semejante, al remover la fuente de corticotrofima, la producción de andrógenos por las suprarrenales es reducida o abolida. Por otro lado, se suprimen dos hormonas tróficas que son el prolactin y la hormona del crecimiento, que sinergizan la acción de la testosterona.

De 1948 a 1961 Scott y Schirmer[1] estudiaron 17 pacientes con hipofisectomía en siete de los cuales hubo mejoría subjetiva y objetiva; pero en la mayoría la sobrevida fue corta.

La magnitud de esta operación y sus secuelas, han sido el motivo de que este tratamiento prácticamente esté abandonado.

En la actualidad se destruye la hipófisis con materiales radioactivos y se logran los mismos resultados que con la hipofisectomía por craneotomía, con menos morbilidad y mortalidad operatoria.

El elemento radioactivo más útil es el itrio 90, que se aplica en la hipófisis por vía transnasal con instrumental especial. Hay informes en los cuales se afirma que se ha logrado una gran mejoría del dolor hasta en el 75% de los casos.[29]

Otros tratamientos paliativos. Las substancias radioactivas se utilizan en forma sistémica para tratar especialmente las metástasis óseas.[30 a 32] El isótopo más efectivo es el fósforo 32.

Los principios del uso de estos materiales se basan en que el tejido neoplásico y el embrionario tienen una mayor capacidad de fijación de este elemento que los tejidos normales y en especial esto sucede en las neoplasias en el hueso. Además, la administración de hormonas androgénicas aumenta esta fijación, debido a su capacidad de estimulación de formación de hueso nuevo, con lo que la demanda de fósforo está aumentada. Esto permite una diferencia importante en la fijación entre huesos y otros tejidos, con lo que se puede enviar una dosis efectiva de estos isótopos radioactivos al área neoplásica.

Este tratamiento está indicado en enfermos con metástasis óseas dolorosas, que ya no responden al tratamiento hormonal ni a dosis progresivas de analgésicos.

Los estrógenos y esteroides se suspenden antes de iniciar el tratamiento. Se administran 100 mg de propionato de testosterona por vía intramuscular durante diez días. Al quinto día se administran de 5 a 7 microcuries de fósforo radioactivo en dosis única, por vía endovenosa. En el décimo día se inicia nuevamente la terapia con estrógenos, indefinidamente.

Varios autores[30 a 33] han obtenido buenos resultados, con mejoría e incluso alivio del dolor, hasta por meses.

Terapia por radiación intersticial local. La autoridad más reconocida en este campo es Flocks,[34] quien en 1933 hace su primera comunicación. Ha utilizado la combinación de radiación intersticial y prostatectomía radical en pacientes con lesiones extraprostáticas y en esta forma, en el 50% de estos enfermos, sus resultados son semejantes a los obtenidos en el tratamiento de lesiones en estadío 0 con la cirugía radical.[35]

Radioterapia externa. Se ha utilizado para combatir el carcinoma localizado y sus metástasis.

Dykhmizen[36] menciona que el primer informe fue hecho por Witman en 1930, en un intento de control del cáncer localizado y que excepto por un breve período de entusiasmo, el procedimiento cayó en desuso por su ineficacia y complicaciones. En la actualidad las nuevas técnicas de radiación externa han cambiado este panoroma.[36-37]

Bagshaw[37] en pacientes con carcinoma localizado en próstata y tejidos periprostáticos, sin metástasis hematógenas, ha comunicado muy buenos resultados, comparables a los obtenidos con la cirugía radical en cánceres avanzados.

Dykhmizen[36] y colaboradores han empleado esta terapéutica desde 1959, utilizando dosis altas de radiación y grandes campos de cobalto 60, en un intento de curación del cáncer y también para controlar síntomas por metástasis y lesiones locales, observando excelente respuesta en ambos casos.

Consideran que la radioterapia externa está indicada en pacientes con induraciones intracapsulares que rehusan la prostatectomía radical o que no son buenos candidatos para esta operación.

CARCINOMA PROSTATICO DE OPERABILIDAD DUDOSA

Los enfermos que tienen lesiones malignas con una extensión extraprostática bien localizada, sin evidencia de metástasis ósea y con fosfatasa ácida normal, han sido tratados en ocasiones con combinación de estrógenos y cirugía radical. Los primeros en intentar lo anterior fueron Colston y Brendler;[38] pero el trabajo más importante fue publicado por Scott,[39] quien en 31 enfermos controlados durante diez años, encontró que el 51.5% sobrevivieron sin evidencia de cáncer, y de 14 enfermos controlados por quince años o más, el 42% sobrevivieron sin evidencia de cáncer.

Los buenos resultados obtenidos por Scott y otros autores,[40] indican que esta forma de tratamiento debe considerarse

seriamente como un método de elección no únicamente para pacientes con carcinoma avanzado de próstata, sino para aquellos con una lesión confinada dentro de la cápsula de la próstata.

CARCINOMA IN SITU *O CARCINOMA OCULTO*

Por último nos referiremos a los casos de pacientes en quienes en una resección transuretral o una prostatectomía subtotal para extirpar un adenoma prostático, se encuentra en el examen histopatológico que hay un cáncer que antes no había sido sospechado; esto puede corresponder al llamado carcinoma *in situ,* oculto o latente.

Harrison[27] opina que en estos casos la conducta dependerá de lo siguiente: si el tumor está creciendo activamente y muestra características locales de invasión, debe ser tratado como cáncer. Sin embargo, si no hay estos signos, la prostatectomía radical no está indicada.

Lehman y colaboradores[41] dan una opinión semejante, pero además indican que aquel paciente en quien se planee efectuar cirugía radical después de la resección transuretral o de la prostatectomía abierta, debe de tener una posibilidad de sobrevida mayor de diez años, independientemente de la enfermedad neoplásica.

Por último, es conveniente mencionar que entre las nuevas adquisiciones para mejorar la obstrucción urinaria en los enfermos seniles o en mal estado, con cáncer prostático avanzado, se encuentra el uso de la criocirugía.[42-43]

Agradecimiento

El aŭtor agradece a las siguientes casas editoras su permiso para reproducir las figuras y la tabla 1.

American Medical Association: Figs. 1 y 2 (J.A.M.A.).

The Williams and Wilkins Company: Tabla 1 y Figs. 3, 4 y 5 (Journal of Urology). Figs. 7, 8 y 9 (Transactions of American Association of Genito-urinary Surgeons).

J. B. Lippincott Company: Fig. 6 (Journal of Clinical Endocrinology). Fig. 10. (Annals of Surgery).

REFERENCIAS

1. Cambell, M.: *Urology.* 2a. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1963. Vol. 2, p. 1202.
2. Jewett, H. J.: *Radical perineal prostatectomy for early cancer.* Bull. New York Acad. Med. *34:* 26, 1958.
3. Kimbrough, J. C. y Rowe, R. B.: *Carcinoma of the prostate.* J. Urol. *66:* 373, 1951.
4. Hernández González, M.: *Tratamiento del carcinoma prostático: presentación de 71 casos del Instituto Nacional de Cancerología.* Rev. Mex. Urol. *42:* 41, 1965.
5. Woolrich, J. y Rojas López, B.: *Tumores de próstata: Revisión de 972 casos.* Rev. Med. Hosp. Gral. (Méx.). *31:* 129, 1968.
6. Zonana Farca, E.: *Contribución al estudio de las neoplasias malignas del tracto genitourinario masculino y urinario femenino en el Hospital Central Militar, en el periodo de 1951-1955.* Tesis profesional. Escuela Médico Militar, México.
7. Young, H. H.: *Cancer of the prostate: A clinical, pathological and postoperative analysis of 111 cases.* Ann. Surg. *50:* 1144, 1909.
8. Vest, S. A.: *Radical perineal prostatectomy: Modification of closure.* Surg. Gynec. Obstet. *70:* 935, 1940.
9. Jewett, H. J.: *Radical perineal prostatectomy for cancer of the prostate: An analysis of 190 cases.* J. Urol. *61:* 277, 1949.
10. Turner, R. D. y Belt, E.: *A study of 292 consecutive cases of total perineal prostatectomy of cancer of the prostate.* J. Urol. *77:* 1957.
11. Jewett, H. J.; Bridge, R. W.; Gray, G. F., y Shelly, W. M.: *Palpable nodule of prostatic cancer: Results 15*

years after radical exision. J.A.M.A. *203:* 403, 1968.

12. Berlin, R. B.; Cornwell, P. M.; Connelly, R. R. y Eisenberg, H.: *Radical perineal prostatectomy for carcinoma of the prostate: Survival in 143 cases treated from 1935 to 1958.* J. Urol. *99:* 97, 1968.
13. Huggins, C.; Masina, M. H.; Eichelberger, L. y Wharton, J. D.: *Quantitative studies of prostatic secretion: Characteristics of normal secretion; influence of thyroid, suprarenal and testis extirpation and androgen substitution on prostatic output.* J. Exper. Med. *70:* 543, 1939.
14. Huggins, C. y Hodges, C. V.: *Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.* Cancer Res. *1:* 293, 1941.
15. Huggins, C.; Stevens, R. E. Jr. y Hodges, C. V.: *Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland.* Arch. Sur. *43:* 209, 1941.
16. Huggins, C.; Scott, W. W. y Hodges, C. V.: *Studies on prostatic cancer. III. The effects of fever of desoxycorticosterone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate.* J. Urol. *46:* 997, 1941.
17. Campbell, M.: *Urology.* 2a. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co. Vol. 2, p. 1206.
18. Nesbit, R. M. y Baum, W. C.: *Endocrine control of prostatic carcinoma: Clinical and statistical survey of 1818 cases.* J.A.M.A. *143:* 1317, 1950.
19. Nesbit, R. M. y Baum, W. C.: *Serum phosphatase determinations in diagnosis of prostatic cancer: A review of 1150 cases.* J.A.M.A. *145:* 1321, 1951.
20. V. A. C. U. R. G.: *Carcinoma of the prostate: A continuing co-operative study.* J. Urol. *91:* 590, 1964.
21. V. A. C. U. R. G.: *Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons.* J. Urol. *98:* 516, 1967.
22. Scott, W. W. y Vermeulen, C.: *Studies on prostatic cancer. V. Excretion of 17-ketosteroids, estrogens and gonadotropins before and after castration.* J. Clin. Endoc. *2:* 450, 1942.
23. Bridge, R. W. y Scott, W. W.: *A new antiandrogen, SH-714.* Invest. Urol. *2:* 99. 1964.
24. Scott, W. W. y Schirmer, H. K. A.: *A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer.* Am. Ass. Gen. Urin. Surg. *58:* 54, 1966.
25. Huggins, C. y Scott, W. W.: *Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer: Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen.* Ann. Surg. *122:* 1031, 1945.
26. Huggins, C. y Bergenstal, D. M.: *Surgery of the adrenals.* J.A.M.A. *147:* 101, 1951.
27. Harrison, H. J.; Lehman, C. B. y Heimaure, H.: *Progress in the study of the growth and control of carcinoma of the prostate.* Postgrad. Med. *20:* 457, 1956.
28. MacFarlane, D. A.; Thomas, L. P. y Harrison, H. J.: *A survey of total adrenalectomy in cancer of the prostate.* Amer. J. Surg. *99:* 562, 1960.
29. Straffon, R. A.; Kiser, W. S.; Robitaille, M. y Dohn, D. F.: *Yttrium hypophysectomy in the management of metastatic carcinoma of the prostate gland in 13 patients.* J. Urol. *99:* 102, 1968.
30. Pearsons, R. L.; Campbell, J. L. y Thomley, M. W.: *Experiences with P-32 in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate: A follow-up report.* J. Urol. *88:* 812, 1962.
31. Vermooten, D.; Maxfield, J. R. Jr. y Maxfield, J. G.: *The use of radiactive phosphorus in the management of advanced carcinoma of the prostate.* West. J. Surg. *67:* 245, 1959.
32. Smart, J. G.: *The use of P-32 in the treatment of severe pain from bone metastases of carcinoma of the prostate.* Brit. J. Urol. *37:* 139, 1965.
33. Morin, L. J. y Stevens, J. C.: *Radioactive phosphorus in the treatment of metastases to bone from carcinoma of the prostate.* J. Urol. *97:* 130, 1967.
34. Flocks, R. H.: *Treatment of carcinoma of the prostate.* J. Urol. *70:* 491, 1953.
35. Flocks, R. H.: *Radiation therapy for prostatic cancer.* J. Urol. *100:* 680, 1968.
36. Dykhmizen, R. F.; Sargent, C. R.; George, F. W. y Kurahara, S. S.: *The use of cobalt-60 teletherapy in the treatment of prostatic carcinoma.* J. Urol. *100:* 333, 1968.
37. Bagshaw, M. H.; Kaplan, H. S. y Sangerman, R. H.: *Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII. Carcinoma of the prostate.* Radiology *85:* 121, 1965.
38. 38. Colston, J. A. C. y Brendler, H.: *Endocrine therapy in carcinoma of the prostate: Preparation of patients for*

radical perineal prostatectomy. Tr. Am. Ass. Gen. Urin. Surg. *38:* 241, 1946.
39. Scott, W. W.: *An evaluation of endocrine therapy plus radical perineal prostatectomy in the treatment of advanced carcinoma of the prostate.* J. Urol. *91:* 97, 1964.
40. Chute, R. y Fox, B. M.: *Non resectable carcinoma of the prostate rendered resectable by endocrine therapy.* J. Urol. *95:* 577, 1966.
41. Lehman, T. H.; Kirchheim, D.; Braun, E. y Moore, R.: *An evaluation of radical prostatectomy for incidentally diagnosed carcinoma of the prostate.* J. Urol. *99:* 646, 1968.
42. Jordan, W. P. Jr.; Miller, G. H. Jr. y Drylie, D. M.: *Cryosurgery of the prostate: A preliminary report.* J. Urol. *98:* 512, 1967.
43. Soanes, W. A. y Gonder, M. J.: *Use of cryosurgery in prostatic cancer.* J. Urol. *99:* 793, 1968.