

R. 19.060

T.D.
L/77

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
 DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
 N.º 126 79
 CIVIL

Eduardo León Dueñas

**VALOR PRONOSTICO DEL GRADO DE DIFERENCIACION HISTOLOGICO Y
 DE LAS DETERMINACIONES SERICAS HORMONOENZIMATICAS PREVIAS AL
 TRATAMIENTO, EN EL CANCER DE PROSTATA METASTASICO**

Eduardo León Dueñas

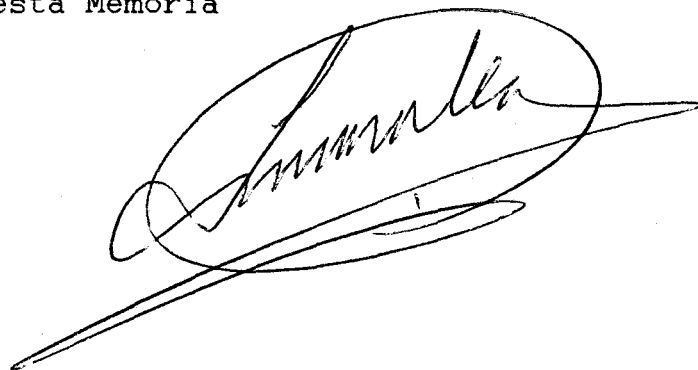
Sevilla, 1992

X



Tesis Doctoral presentada para optar al grado de Doctor por
 la Facultad de Medicina de Sevilla

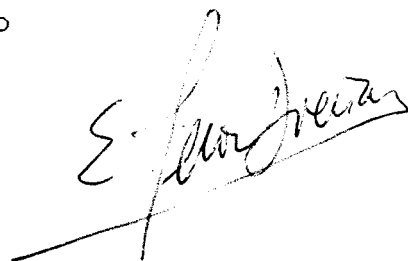
Fdo. Prof. Dr. D. Salvador Morales Méndez
Tutor de esta Memoria

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Morales', enclosed within a large, loopy oval shape. A long, thin horizontal line extends from the bottom of the oval to the left.

Fdo. Dr. D. José Luis P. del Pobil Moreno
Director de esta Memoria

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Luis P. del Pobil', enclosed within a large, loopy oval shape. A long, thin horizontal line extends from the bottom of the oval to the left.

Fdo. D. Eduardo León Dueñas
Doctorando

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'E. León Dueñas', enclosed within a large, loopy oval shape. A long, thin horizontal line extends from the bottom of the oval to the left.

a

DEPARTAMENTO DOCENTE DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

D. JOSE LUIS P. DEL POBIL MORENO, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGIA, JEFE DE SECCION DEL SERVICIO DE UROLOGIA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

CERTIFICA:

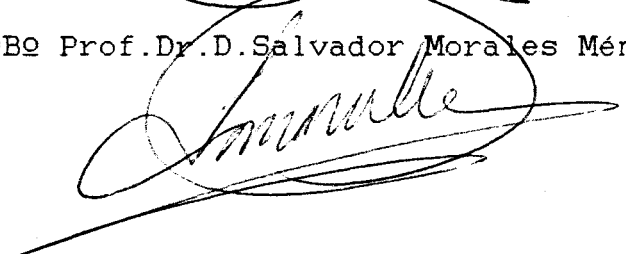
Que D. Eduardo León Dueñas, licenciado en Medicina y
Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado
"VALOR PRONOSTICO DEL GRADO DE DIFERENCIACION HISTOLOGICO Y DE
LAS DETERMINACIONES HORMONOENZIMATICAS PREVIAS AL TRATAMIENTO,
EN EL CANCER DE PROSTATA METASTASICO", que presenta como
memoria para la obtención del TITULO DE DOCTOR.

Sevilla, 15 de Mayo de 1992

Fdo. Dr. José Luis P. del Pobil Moreno



VOBO Prof. Dr. D. Salvador Morales Méndez



AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Salvador Morales Méndez y al Dr. D. José Luis P. del Pobil Moreno, Tutor y Director, respectivamente, de esta memoria, por su amistad, sabia dirección y estímulo, sin los que difícilmente hubiera podido realizar este trabajo.

A los Dres. D. José Luis Serrera, D. Fernando Vaquero y D. Francisco Rivera, por sus acertados consejos en la realización de las determinaciones analíticas y la interpretación de los resultados.

Al Dr. D. Miguel Gili, por su esfuerzo y minuciosidad en la confección del estudio estadístico.

Al Dr. D. Antonio Ramirez Mendoza, por su amistad y disposición para la impresión de esta tesis.

A todos los componentes del Servicio de Urología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, y especialmente a la Unidad Uro-oncológica, por la colaboración prestada en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes de este estudio.

A Baralides, Milagros, Miriam y a todo el personal de enfermería de la planta, por su desinteresado empeño en la recogida puntual de los resultados analíticos.

A Angus, por su paciencia, ayuda, confianza, estímulo y cariño.

A mis padres y hermanos
A mi mujer
A mi hijo
A mis amigos
Porque con ellos, ya lo tengo todo.

"Un camino recto no
lleva nunca a
ninguna parte, mas
que al objetivo"

Andre Guide

I N D I C E

	<u>Páginas</u>
1. RESUMEN.....	9
2. INTRODUCCION.....	13
2.1. Anatomía.....	14
2.2. Fisiología.....	21
2.3. Influencia hormonal sobre la glándula prostática.....	34
2.4. Determinaciones séricas hormonoenzimáticas.....	37
2.4.1. Prolactina.....	37
2.4.2. Testosterona.....	41
2.4.3. LH y FSH.....	42
2.4.4. Fosfatasa alcalina.....	44
2.4.5. Fosfatasas ácida y ácida prostática.....	46
2.5. Cáncer de Próstata.....	52
2.5.1. Bosquejo histórico.....	52
2.5.2. Origen y desarrollo.....	54
2.5.3. Espectro anatomopatológico.....	56
2.5.4. Cinética celular. Heterogeneidad clonal. Dependencia hormonal.....	58
2.5.5. Estadificación y gradación.....	61
2.5.6. Adenocarcinoma de próstata metastásico... 2.5.6.1. Historia natural.....	70
2.5.6.2. Bloqueo androgénico completo... 2.5.6.3. Niveles séricos hormonoenzimá- ticos previos al tratamiento. Significación clínica.....	75 81
3. JUSTIFICACION DEL PRESENTE ESTUDIO.....	100
4. MATERIAL Y METODOS.....	105
4.1. Material.....	106
4.2. Métodos.....	111
4.3. Análisis estadístico.....	113

5. RESULTADOS	115
5.1. Generales.....	116
5.2. Edad.....	117
5.3. Grado de diferenciación.....	120
5.4. Prolactina.....	123
5.5. Testosterona.....	127
5.6. Índice Testosterona / Prolactina.....	131
5.7. Hormona Luteinizante.....	134
5.8. Hormona Folículoestimulante.....	138
5.9. Fosfatasa alcalina.....	142
5.10 Fosfatasa ácida total.....	145
5.11 Fosfatasa ácida prostática.....	149
5.12 Gráficas.....	153
6. DISCUSION	173
6.1. Generales.....	174
6.2. Grado de diferenciación.....	176
6.3. Prolactina.....	177
6.4. Testosterona.....	181
6.5. Índice Testosterona / Prolactina.....	182
6.6. Hormonas Luteinizante y Folículoestimulante.....	183
6.7. Fosfatasa alcalina.....	184
6.8. Fosfatasa ácida total y prostática.....	186
7. CONCLUSIONES	189
8. BIBLIOGRAFIA	193

1. RESUMEN

De alta prevalencia e incidencia, el cáncer de próstata es considerado en la actualidad, la neoplasia más frecuente en el varón. Más de la mitad de los casos son diagnosticados en estadios avanzados, en los que el tratamiento de deprivación hormonal mediante bloqueo androgénico completo, quirúrgico o químico, sigue siendo la modalidad terapéutica más empleada. Queda aún por concretar las ventajas que su utilización pueda representar sobre las tasas de remisión y supervivencia, dada la diversidad de criterios de los distintos autores al respecto. Todo parece indicar, en base a las últimas publicaciones, que si bien la mejoría clínica es ostensible en más de las dos terceras partes de los pacientes, no se consigue, sin embargo, un aumento en la supervivencia.

A pesar de una tasa de respuesta clínica inicial en torno al 70 - 80 %, tanto la castración quirúrgica como química van seguidas, por lo general y en un tiempo variable, de una recaída, en la que la enfermedad no sólo progresa sino que se hace insensible a la manipulación hormonal.

Todo esto, unido a los posibles efectos indeseables del tratamiento, nos ha impulsado a determinar si existe algún factor pronóstico histológico u hormonoenzimático capaz de predecir el grupo de pacientes que presumiblemente vaya a responder mal al tratamiento de deprivación hormonal, con el fin de posibilitar su inclusión en otra modalidad terapéutica en una fase menos evolucionada de la enfermedad, liberándolos

además de los efectos feminizantes del tratamiento hormonal.

Para ello, de un total de 59 pacientes con cáncer de próstata metastásico diagnosticados en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en el período comprendido entre Octubre de 1986 y Octubre de 1989, se seleccionaron 33 pacientes que cumplían los requisitos exigidos para su inclusión en el estudio.

Se determinó en cada uno el grado de diferenciación histológico y los niveles séricos pretratamiento de prolactina, testosterona, hormona luteinizante y hormona folículoestimulante, mediante fluoroinmunoanálisis, y de fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida total y fracción prostática, mediante técnicas enzimáticas. Igualmente, se determinó en cada uno el índice testosterona / prolactina.

Se evaluó trimestralmente la respuesta al tratamiento con bloqueo androgénico completo, según los criterios del National Prostatic Cancer Treatment Group (NPCTG), y se determinó la supervivencia en cada paciente.

Se correlacionaron tiempo de respuesta y período de supervivencia con cada una de las variables a estudio, empleando el test de Mantel-Cox para establecer la existencia o no de significación estadística.

Una vez analizados los datos obtenidos en nuestra serie, se representan gráficamente las correlaciones, se contrastan

con la opinión de los autores de la bibliografía consultada y se concluye que los pacientes con tumor mal diferenciado y/o niveles elevados de fosfatasa alcalina y/o fosfatasa ácida prostática, presentan un más corto período de respuesta y más pobre supervivencia. Encontramos una fuerte tendencia a presentar un mayor tiempo de respuesta y supervivencia para el grupo de mayor edad y/o cociente T/Prl elevado, pero sin apreciar diferencias estadísticamente significativas con los otros grupos. De igual forma, se aprecia tendencia en los pacientes con niveles séricos bajos de testosterona y/o elevados de fosfatasa ácida total, a presentar menor tiempo de respuesta y supervivencia. Significamos el nulo valor pronóstico demostrado en nuestra serie para las determinaciones séricas de prolactina, LH y FSH.

Se concluye admitiendo la posibilidad de que el análisis conjunto de algunos de los parámetros estudiados permitiría reducir el margen de error en la determinación de los grupos de riesgo.

2. INTRODUCCION

2.1. ANATOMIA

HIPOTALAMO

Situado en la proximidad inmediata de la luz del III ventrículo, viene a ocupar la parte ventral del diencéfalo. Posee una gran riqueza en vasos sanguíneos y en fibras amielínicas o de vaina de mielina muy delgada.

Constituido por tres grandes grupos de núcleos: el anterior, filogenéticamente el más antiguo, medio y posterior.

Desde el punto de vista anatomofuncional, mantiene importantes relaciones con la hipófisis, constituyendo el llamado sistema o eje hipotalámicohipofisario. De los núcleos supraóptico y paraventricular, situados en la porción anterior del hipotálamo, proceden las principales eferencias que mantiene con la neurohipófisis a través de los fascículos supraópticohipofisario de Greving y paraventriculohipofisario de Iacony (346).

HIPOFISIS

Glándula de secreción interna alojada en la silla turca del esfenoides y en íntima conexión con el hipotálamo por medio del tallo hipofisario.

Ontogénicamente pueden diferenciarse dos porciones

distintas:

- Adenohipófisis o lóbulo anterior. Deriva de la bolsa de Rathke.
- Neurohipófisis o lóbulo posterior. Deriva del suelo diencefálico.

Entre ambas se encuentra una zona relativamente avascular denominada pars intermedia, apenas presente en el hombre.

La adenohipófisis la integran unos irregulares y compactos cordones celulares separados entre sí por capilares de tipo sinusoidal. A la neurohipófisis llegan importantes fibras aferentes a través de los tractos supraópticohipofisario, paraventriculohipofisario, túberohipofisario e hipotálamohipofisario.

La hipófisis, ricamente vascularizada, dispone de un sistema portahipofisario a través del cual, la adenohipófisis se interrelaciona con diversos núcleos hipotalámicos, formado por las arterias hipofisarias inferiores y superiores, ambas procedentes de la carótida interna, y por las venas hipofisarias que desembocan en el seno cavernoso (346).

PROSTATA

Bien estudiada por GIL VERNET (115), la glándula prostática es un órgano sólido del tamaño y forma de una castaña, que envuelve a la porción inicial de la uretra masculina y se sitúa entre la base de la vejiga y el diafragma

urogenital. Está constituida por tejido glandular y fibromuscular (estroma). Este se condensa en la perifería para formar la cápsula prostática. Presenta íntima relación con el borde inferior de la sínfisis pubiana, músculos elevadores del ano y ampolla rectal, de la que la separa la fascia de Denonvilliers.

Desde la descripción que hiciera LOWSLEY basándose en estudios embriológicos, se ha considerado a la próstata dividida en cinco lóbulos: anterior, posterior, medio y dos laterales. Este autor contempla asimismo, durante el desarrollo embriológico, la existencia de un lóbulo subcervical que, junto con el lóbulo anterior, se atrofiarían ulteriormente (215,216). El lóbulo posterior representa para GIL VERNET y LE DUC, la parte más interna y posterior de los lóbulos posterolaterales. El lóbulo anterior, que para LOWSLEY se atrofia y desaparece al nacer, es negado por LE DUC (203), aunque admitido por GIL VERNET (115).

Para éste último, la próstata estaría dividida en dos regiones por un hipotético plano horizontal que pasara por los orificios del utrículo y conductos eyaculadores, delimitando una región craneal y otra caudal, encontrándose ambas separadas por una glándula intermedia. La región craneal estaría constituida por glándulas intraesfinterianas, extraesfinterianas y la porción central del lóbulo medio preespermático, correspondiendo las dos partes laterales del

mismo a la glándula intermedia. La región caudal estaría representada exclusivamente por los lóbulos posterolaterales derecho e izquierdo (115).

Sin embargo, esta distribución anatómica de la glándula prostática por lóbulos no es compartida por otros autores (236,237).

McNEAL, más recientemente, señala en sus trabajos que esta división no responde a una realidad anatómica y establece una nomenclatura distinta para las diferentes porciones prostáticas, distribuyendo a los elementos glandulares en una zona central y en otra periférica, separadas entre sí por una zona de transición. La zona central derivaría del conducto de Wolff, mientras que la periférica, más extensa, y la zona de transición, lo harían del seno urogenital (237,238).

El principal aporte sanguíneo proviene de la arteria vesical inferior, rama de la arteria ilíaca interna, aunque también recibe ramas de la hemorroidal media y de la pudenda interna. Posee un nutrido drenaje venoso que se auna para formar el plexo venoso periprostático, el cual se comunica con el sistema venoso hipogástrico inferior, el plexo venoso presacro y venas paravertebrales o plexo venoso de Batson, que explica la afinidad por las lesiones metastásicas en el esqueleto axial de las neoplasias prostáticas (13).

La rica red de vasos linfáticos situados alrededor de los

acinos glandulares y conductos excretores drena hacia los grupos ganglionares linfáticos ilíacos externos e internos, perivesicales, obturadores, presacros y preciaáticos. A su vez, los linfáticos que provienen de estas localizaciones se unen para confluír en los ganglios ilíacos comunes y posteriormente en la cadena paraórtica.

La abundante inervación de la glándula corre a cargo del sistema nervioso simpático y parasimpático (347).

TESTICULOS

Organo par ubicado habitualmente en el interior del escroto, responsable de la reproducción masculina. Se encuentran recubiertos por la hoja visceral de la túnica vaginal, verdadera prolongación extrabdominal del peritoneo, y por la túnica albugínea que le es propia. Esta se invagina a nivel del borde posterosuperior del testículo formando el cuerpo de Highmore desde donde parten una serie de delgadas láminas conjuntivas que atraviesan la pulpa testicular, delimitando de esta forma unos 200-300 lobulillos que contienen varios finos conductos seminíferos que confluyen a nivel del cuerpo de Highmore para formar la rete testis. Aquí conectan con los túbulos rectos, los cuales se unen para desembocar en la cabeza del epidídimo, la cual cabalga sobre el borde posterosuperior del testículo, continuándose en su extremidad inferior directamente con la porción inicial del

conducto deferente.

La luz de los túbulos seminíferos y rectos está revestida por células germinales o espermatogonias y células de sostén o de Sertoli. El estroma intertubular contiene tejido conjuntivo incluyendo las células de Leydig.

El aporte sanguíneo proviene de las arterias espermática interna, deferencial y funicular. Drena a través del plexo pampiniforme que determina la formación de las venas espermáticas, desembocando la derecha directamente en la cava y la izquierda en la vena renal ipsilateral.

El drenaje linfático se dirige a los ganglios linfáticos lumbares, que a su vez hacen conexión con los mediastínicos (347).

SUPRARRENALES

Situadas en posición anterointerna y superior con respecto al riñón. Es el resultado de la fusión de dos esbozos distintos que han dado lugar a dos zonas con diferenciación anatomofuncional: la corteza, derivada del epitelio celómico, en la que se diferencian las capas glomerular, fasciculada y reticular, y la médula, originada de las células de la cresta neural.

Irrigadas por ramas que provienen de las arterias frénica inferior, aorta y renal. La vena suprarrenal derecha desemboca

en la cava directamente y la izquierda en la renal del mismo lado. El drenaje linfático se efectúa hacia los ganglios linfáticos lumbares (347).

PANCREAS

Glándula retroperitoneal de secreción interna y externa, en íntima relación con el duodeno y los grandes vasos prevertebrales. El pancreas endocrino, que representa una mínima parte del volumen total del órgano, está formado por diferentes grupos celulares que se disponen para constituir los islotes de Langerhans. El exocrino está compuesto por acinis glandulares encargados de la elaboración de enzimas digestivos, que se vierten en la segunda porción duodenal a través del conducto de Wirsung (347).

TIROIDES

Consta de dos lóbulos laterales unidos por una especie de puente transversal o istmo, en íntima relación con la laringe y primeros anillos traqueales.

Está envuelto por una cápsula de tejido conjuntivo y formado por un gran número de folículos cerrados revestidos de células epitelioides cuboides llenas de substancia coloide que se organizan constituyendo lobulillos glandulares conexionados entre sí mediante haces conjuntivos (347).



2.2. FISILOGIA

HIPOTALAMO

Los núcleos grises hipotalámicos se comportan como importantes centros reguladores de diversas funciones orgánicas. Constituyen una unidad funcional con la hipófisis, participando en la regulación de la temperatura, estado de hidratación, estados de sueño y vigilia, metabolismo de glúcidos y grasas, lactancia, crecimiento, maduración sexual, etc.

Toda esta actividad se consigue gracias a la acción de distintas hormonas. A partir de las neuronas localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular, se sintetizan la hormona antidiurética y la oxitocina respectivamente, las cuales son vehiculizadas por la corriente axoplasmática, acompañadas de proteínas transportadoras específicas, hasta el lóbulo posterior de la hipófisis, desde donde son liberadas a la circulación general. La hormona antidiurética actúa principalmente a nivel de los túbulos contorneado distal y colector aumentando la reabsorción de agua. La oxitocina produce la contracción tanto del útero durante el parto como de las células mioepiteliales de las mamas, facilitando la expulsión de leche durante la succión.

De otra parte, hormonas liberadoras e inhibidoras son

sintetizadas en diversos núcleos hipotalámicos y posteriormente vehiculizadas por el sistema portahipofisario, llegan a la hipofisis anterior, actuando sobre las células glandulares mediante la activación del mecanismo del AMP cíclico regulando con ello la liberación de las hormonas ahí secretadas. Las diferentes hormonas o factores hipotalámicos aceptados y sus principales efectos sobre la secreción hipofisaria, se expresan en la Tabla I.

De ellos, sólo tres han podido ser aislados y estructuralmente identificados: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la somatostatina (GIF) u hormona inhibidora de la secreción de la hormona del crecimiento.

Se conoce también la existencia de factores hipotalámicos liberadores de la hormona de crecimiento (GHRH), de la adrenocorticotropa hipofisaria (CRF), de la prolactina (PRF) y de la melatonina (MRF), así como de factores hipotalámicos inhibidores de la liberación de prolactina (PIF) y melatonina (MIF), aunque no han podido ser aislados.

La GnRH o LHRH es un decapeptido capaz de estimular la liberación de LH y de FSH hipofisarias, siendo la acción sobre la liberación de LH varias veces más potente que la ejercida sobre la secreción de FSH. Aunque todos los indicios parecen apuntar a que pueda existir una segunda hormona hipotalámica liberadora de FSH, ésta no ha podido ser aún demostrada (103).

FACTORES HIPOTALAMICOS	HORMONAS HIPOFISARIAS	
	ESTIMULADAS	INHIBIDAS
TRH	TSH y PRL	0
GnRH	LH Y FSH	0
GIH	0	GH y TSH
GHRH	GH	0
CRF	ACTH	0
PIF	0	PRL
PRF	PRL	0
MRF	MSH	0
MIF	0	MSH

Tabla I.- Principales efectos de las hormonas hipotalámicas sobre la secreción hormonal hipofisaria.

No hay distinción desde el punto de vista estructural entre la LHRH obtenida sintéticamente y la LHRH natural.

Han sido establecidas complejas interacciones entre la LHRH, las hormonas esteroideas sexuales y las catecolaminas, las cuales desempeñan un importante papel en la regulación de la liberación de las gonadotropinas hipofisarias.

La LHRH se degrada rápidamente en sangre por acción de diversos enzimas que escinden el grupo piroglutamil-histidina del amino terminal, siendo eliminada posteriormente por el riñón.

HIPOFISIS

Compuesta por dos unidades morfológica y funcionalmente diferentes, la adenohipófisis y la neurohipófisis. La primera sintetiza la hormona somatotropa o GH, que desarrolla acciones muy variadas y ejerce influencia fundamental en el crecimiento; la hormona adrenocorticotropa o ACTH que mantiene y estimula la función de las glándulas suprarrenales; la hormona tirotrópica, tiroestimulante o TSH, de acción sobre tiroides similar a la ejercida por la ACTH sobre las glándulas suprarrenales; las gonadotropinas, luteinizante, luteoestimulante o LH que estimula la formación del cuerpo lúteo en el ovario y la función de las células intersticiales o de Leydig en el testículo; la folículoestimulante o FSH que induce la maduración del folículo ovárico en la hembra y estimula la

espermatogénesis en el varón; y la prolactina, lactotropa o PRL que estimula, entre otras acciones, el desarrollo mamario y la formación de leche (107,108).

Mecanismos neurohormonales, así como un complejo sistema de retroalimentación intervienen, en circunstancias normales, en la regulación de la función adenohipofisaria, que serán abordados en el siguiente capítulo.

La ACTH está constituida por una sola cadena peptídica de 39 aminoácidos, residiendo su actividad biológica en los 24 N-terminales. Ejerce, por intermedio del AMPc y la activación de una proteínquinasa, un efecto trófico sobre la glándula suprarrenal estimulando la síntesis de los esteroides suprarrenales, sobretodo de los glucocorticoides, así como de los mineralocorticoides y andrógenos. Igualmente, estimula los melanocitos y presenta una acción lipolítica. WALSH y GITTES describen un incremento del crecimiento prostático bajo el efecto estimulante de la ACTH (373).

La FSH, LH y TSH, hormonas hipofisarias de estructura glicoproteica, proceden filogenéticamente de una molécula primitiva común. Constan de dos cadenas de aminoácidos llamadas alfa y beta. La estructura de la cadena alfa es idéntica o muy similar en todas, pero carece de especificidad biológica, radicando ésta en la cadena beta, estructuralmente diferente, aunque mantiene al menos el 50 % de los aminoácidos iguales y es la que confiere la especificidad hormonal.

Sus acciones se desarrollan mediante la activación del sistema de la adenilciclase, que estimula la síntesis de AMPc.

En el hombre, la FSH estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos y espermatogénesis, actuando sobre las células de Sertoli. Aumenta asimismo el número de receptores para la LH, y estimula la conversión de andrógenos a estradiol. De igual forma, la LH estimula en el hombre la síntesis de testosterona al actuar sobre las células intersticiales o de Leydig.

La TSH favorece la síntesis y liberación de hormona tiroidea y presenta una acción lipolítica como efectos más relevantes.

La hormona del crecimiento o GH está constituida por una sola cadena polipeptídica de 191 aminoácidos de notables similitudes estructurales con la prolactina, procediendo ambas filogenéticamente de una misma molécula primitiva. Su principal acción biológica es favorecer el crecimiento, efecto que no produce directamente sino por intermedio de unos pequeños péptidos sintetizados en el hígado, las somatomedinas.

La prolactina, a la que se le reconoce una clara acción sobre la estimulación y mantenimiento de la lactancia en la mujer, no tiene misión específica demostrada en el hombre. Sí se ha comprobado un efecto sinérgico con las hormonas esteroideas gonadales y suprarrenales, y un efecto directo

sobre la glándula prostática (62,125). Su secreción es pulsátil, de ritmo circadiano.

PROSTATA

A pesar de su importancia desde el punto de vista médico-quirúrgico, sigue siendo ésta una de las glándulas menos conocidas del organismo humano. Junto con las vesículas seminales, aporta la mayor parte del volumen y componentes químicos del líquido seminal. ISAACS le atribuye un papel protector del tracto genitourinario contra agentes patógenos y otros factores externos nocivos que pudieran ingresar a través de la uretra, y la denominó la "tercera amígdala" (162).

Su crecimiento es estimulado principalmente por la presencia de testosterona sérica. En menor medida, la prolactina, los andrógenos suprarrenales y los estrógenos producidos por la conversión periférica de los andrógenos circulantes mediante un proceso de aromatización, también influyen en el crecimiento de la glándula.

La inducción del crecimiento prostático no es realizada por la testosterona directamente, sino a través de un metabolito, la dihidrotestosterona. Esta conversión se realiza por mediación de la enzima 5-alfa-reductasa que se encuentra fijada en las membranas nuclear y citoplasmática, y cuyos niveles están regulados a su vez por los andrógenos (31,32). La testosterona libre penetra por difusión en la célula

prostática y por acción de esta enzima y del NADPH es transformada de forma irreversible en dihidrotestosterona, unas dos veces más potente. Aunque en mucha menor cuantía, la dihidrotestosterona puede originarse también por la conversión periférica de la testosterona, pero su baja concentración plasmática y su fuerte unión a proteínas reducen considerablemente sus efectos sobre el tejido prostático.

La dihidrotestosterona, revelada como el principal andrógeno intracelular desde los trabajos de BRUCHOVSKY y WILSON (31,32) y ANDERSON y LIAO (4), se fija a un receptor citosólico de muy alta afinidad y especificidad, aunque para autores como KING y GREENE, sería de localización nuclear (178). Forma así un complejo esteroide-receptor que tras experimentar un cambio físico termodependiente, le permite traslocarse al núcleo, donde los receptores para la dihidrotestosterona interactúan con aceptores de la matriz nuclear y con el DNA, dando lugar a una activación de la transcripción que desencadena una estimulación de la síntesis específica de RNA mensajero, el cual es trasladado a los ribosomas citoplasmáticos para formar proteínas secretoras, así como aumento en la replicación del DNA, lo que conlleva un mayor número de mitosis y una estimulación del crecimiento celular (43).

Los niveles de receptores androgénicos, son mayores en las células epiteliales prostáticas que en el estroma. La próstata

dispone además, de receptores estrogénicos, de progesterona (81,129,300) así como de prolactina (172), habiéndose constatado igualmente la necesaria presencia de esta hormona para el desarrollo glandular.

La próstata parece estar bajo el control de un sofisticado sistema de regulación hormonal en el que participan numerosas hormonas (insulina, hormona del crecimiento, glucocorticoides y tiroxina), neuropéptidos y neurotransmisores (298).

En un volumen promedio de material eyaculado de 3.5 ml., la próstata contribuye con aproximadamente 0.5 ml. (53). La mayor parte del cinc del líquido seminal tiene origen prostático (135), poseyendo además ésta glándula la concentración más elevada de este metal de todos los órganos de la economía (18). Algunos autores han atribuido al cinc propiedades antibacterianas de origen prostático (89).

De igual forma, es la próstata la principal fuente de ácido cítrico y espermina del líquido seminal (227).

El líquido prostático posee también una alta actividad fibrinolítica y un alto contenido en colesterol.

Una de las enzimas más importantes de la próstata es la fosfatasa ácida, capaz de hidrolizar, en medio ácido, diversos ésteres orgánicos monofosfatos para formar iones de fosfato inorgánico y alcohol. Su sustrato natural podría ser el fosfato de fosforilcolina, desconociéndose en la actualidad

cuales serían sus funciones biológicas.

Esta glándula sería también la encargada de la elaboración y secreción de diversos enzimas que inducen la licuefacción del eyaculado.

TESTICULOS

En las células de Leydig se sintetizan, en condiciones normales, la mayor parte de los andrógenos testiculares, bajo el estímulo de la gonadotrofinas hipofisarias, principalmente de la LH. El 95 % de la testosterona plasmática en el hombre normal es de origen testicular.

La testosterona estimula la maduración y trofismo del epitelio tubular de los testículos, así como el crecimiento y función de la próstata y vesículas seminales. De efecto anabólico, aumenta la libido y potencia sexual, contribuye al desarrollo de los caracteres sexuales y estimula la espermatogénesis (108).

El epitelio germinativo que reviste los túbulos seminíferos es el encargado de la producción de espermatozoides.

Las células de Sertoli sustentan las células germinativas y las impulsan hacia la luz del tubo seminífero una vez ha concluido su maduración. Secreta en pequeña proporción esteroides y diversas proteínas, como la fijadora de

andrógenos.

Los testículos secretan directamente una pequeña cantidad de estrógenos que podrían provenir de las células de Sertoli.

SUPRARRENALES

En la corteza suprarrenal se realiza la síntesis de las hormonas corticosuprarrenales a partir del colesterol. La zona glomerular es la encargada de producir los mineralocorticoides, cuyo principal exponente es la aldosterona, que regula el metabolismo mineral, favoreciendo la retención de sodio y la eliminación de potasio, principalmente a nivel del túbulo contorneado distal. Su secreción está regulada por el sistema renina-angiotensina, siendo en gran parte independiente de la secreción de ACTH (106).

Los glucocorticoides, cuya síntesis tiene lugar a nivel de la zona fasciculada, permanecen, al igual que los andrógenos sintetizados en la capa reticular, bajo el influjo de la ACTH hipofisaria. El cortisol, principal glucocorticoide, incrementa entre otras acciones el catabolismo proteico y la retención de agua y sodio y estimula tanto la glucogénesis como la neoglucogénesis hepática.

Los andrógenos suprarrenales, entre los que cabe destacar la dehidroepiandrosterona, mucho menos potentes que los de origen testicular, ejercen efectos masculinizantes y promueven

el anabolismo proteico y el crecimiento.

La biosíntesis por parte de la corteza suprarrenal de progesterona, testosterona y estrógenos, aunque en muy pequeña cantidad, debe ser también considerada.

La médula suprarrenal tiene por función la síntesis y secreción de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina.

SWERDLOFF considera que hay indicios para atribuir a los esteroides secretados por la corteza suprarrenal, en determinadas ocasiones, un efecto, aunque mínimo, en el crecimiento de la glándula prostática (342).

PANCREAS

La porción exocrina es la encargada de elaborar el jugo pancreático, de gran importancia para la digestión. Su secreción a través del conducto de Wirsung a la segunda porción duodenal está sujeta primordialmente a un influjo hormonal (109).

Diversas hormonas son sintetizadas a partir de las células que componen los islotes de Langerhans de la porción endocrina del pancreas. Las células A producen glucagón, las B insulina y las D, somatostatina. Otros tipos de células que no tienen designación mediante letra, secretan el polipéptido pancreático (105).

Aunque basado en estudios con roedores y sobre cultivos de tejidos u orgánicos, diversos autores han comprobado que al igual que ocurre con la prolactina, la insulina ejerce una acción sinérgica con los andrógenos en el crecimiento prostático (42,337).

TIROIDES

Bajo el estímulo de la TSH y una vez concluidas las fases de captación de yodo, oxidación del yoduro, organificación, acoplamiento y almacenamiento, la tiroxina y la triyodotironina son vertidas a la sangre venosa tras la rotura del enlace que las mantenía unidas a la tiroglobulina (104).

CREAVEN postula la posibilidad de una acción directa de estas hormonas sobre la próstata (62).

2.3. INFLUENCIA HORMONAL SOBRE LA GLANDULA PROSTATICA

El mayor estímulo para el crecimiento prostático proviene de la presencia de testosterona sérica. La liberación del decapeptido LHRH hipotalámico favorece la secreción hipofisaria de LH que, actuando sobre el testículo, induce la producción de testosterona. Un sistema de retroalimentación negativa regula su producción, informando de sus niveles a los centros superiores.

La mayor parte de los estrógenos circulantes en el varón joven deriva normalmente de la conversión periférica, mediante aromatización, de una fracción de la testosterona plasmática (212). Estos, incitan el crecimiento prostático en presencia de andrógenos (67,375), bien inhibiendo el PIF, lo que favorece la secreción de prolactina y, por tanto, la utilización de andrógenos por la próstata (223), bien incrementando la sensibilidad (25) y concentración (353) de los receptores androgénicos prostáticos.

La administración exógena de estrógenos bloquea sin embargo la función hipofisaria, con la consecuente disminución de LH y por ello de andrógenos, conllevando una reducción del crecimiento prostático (212).

La glándula suprarrenal, bajo el estímulo de la ACTH, libera a la circulación varios andrógenos, principalmente

dihidroepiandrosterona y androstenodiona que, aunque menos potentes que los de origen testicular, también ejercen un efecto potenciador del crecimiento prostático. Esta vía de producción de andrógenos adrenales, al igual que la de andrógenos testiculares, se encuentra regulada por el eje hipotálamo-hipofisario, pero con sistema de retroalimentación totalmente diferente e independiente. Mientras que sería el cortisol y no los andrógenos suprarrenales el que actuaría, mediante un feed-back negativo, sobre la secreción de ACTH, los de origen testicular sí estimularían o inhibirían directamente, según sus niveles, la producción de LH y FSH.

La prolactina favorece el crecimiento y desarrollo prostático actuando sinérgicamente con los andrógenos, LH y ACTH (148,223,315). La presencia de receptores específicos para la prolactina en la próstata (5,172,202,387) demuestra la influencia que directamente ejerce la hormona sobre la glándula. Normalmente, la secreción pituitaria de prolactina está tónicamente inhibida por el PIF.

Diversos estudios hacen referencia a la posibilidad de que tanto el páncreas como el tiroides influyan hormonalmente sobre la próstata (42,62,214,337).

En la figura 1 se muestra esquemáticamente la dependencia hormonal de la próstata.

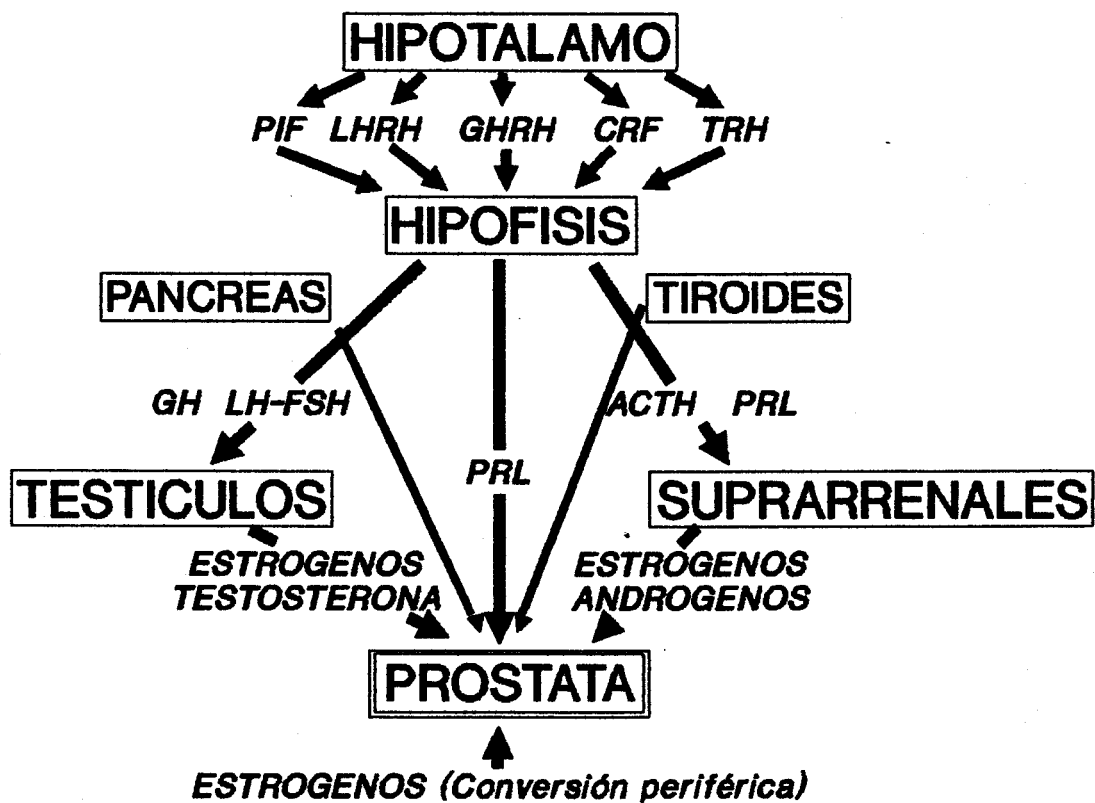


Fig.1 .- Dependencia hormonal prostática.
Modificado de P.J. Creaven

2.4. DETERMINACIONES SERICAS HORMONOENZIMATICAS

2.4.1. PROLACTINA

Hormona polipeptídica hipofisaria constituida en el hombre por 198 aminoácidos, sujeta al control hipotalámico mediante el factor inhibidor de prolactina (probablemente la dopamina) y un factor estimulante, posiblemente la hormona liberadora de tiroxina.

FRANTZ y KLEINBERG logran, por primera vez en 1970, separar la prolactina de la hormona de crecimiento, con la que presenta notables similitudes estructurales (100).

Producida en las células cromóforas de la hipófisis, es liberada de forma periódica y pulsátil siguiendo un ritmo nictameral (266). Diversas situaciones fisiológicas como sueño (307), stress psíquico y físico (265), embarazo, postparto y lactancia (223), elevan los niveles sanguíneos de la hormona.

Una serie de compuestos farmacológicos y fisiológicos pueden actuar sobre la síntesis y/o liberación de prolactina (223):

1.- Estimulantes de la secreción de prolactina

A) Tranquilizantes

- Fenotiacinas (Clorpromazina, sulpiride...)
- Antidepresivos (Nortriptilina, imipramina...)
- Meprobamato
- Butirofenonas (Haloperidol)

- B) Aminas diversas
 - Serotonina, triptófano, metiltirosina, GABA...
 - C) Hipotensores
 - Reserpina, alfametildopa.
 - D) Opiáceos
 - Morfina, betaendorfinas, encefalinas...
 - E) Hormonas
 - Contraceptivos orales, ciproterona tras orquiectomía, estrógenos, TRH.
 - F) Otros
 - Metoclopramida, cimetidina, prostaglandinas E1 y E2
- 2.- Inhibidores de la secreción de prolactina
- L-Dopa
 - Bromocriptina
 - Acetilcolina, Noradrenalina

Existen actualmente evidencias para adjudicar a la prolactina un papel en la regulación de la función de la glándula prostática (125,126,298).

La mayoría de las acciones atribuidas a la prolactina han sido conocidas a través de estudios sobre próstata de rata (343,378). Ejerce un efecto trófico sobre ésta glándula (258), estimulando la síntesis de DNA y RNA en todos sus lóbulos (282,349,350). Estimula la enzima ornitina decarboxilasa en el lóbulo lateral de la próstata (297), la cual está relacionada con las poliaminas que actúan como mediadoras en el crecimiento de la glándula por su efecto sobre la síntesis de ácidos nucleicos (301). Aumenta los niveles de zinc y ácido cítrico en este lóbulo lateral (126,244).

Han sido demostrados receptores para la prolactina en

diversos órganos de la economía, tales como glándula prostática (5,202) y corteza adrenal (232,280), aunque estos hallazgos no han podido ser confirmados siempre (22). WITORSCH, mediante técnicas inmunohistoquímicas, demuestra que los receptores prostáticos para la prolactina en la rata son andrógenodependientes (387), y WALSH comprueba que el efecto de la hormona sobre la glándula depende de la presencia de andrógenos y no ocurre en animales castrados o tratados con antiandrógenos (373). La prolactina incrementa la concentración de su propio receptor tanto "in vitro" como "in vivo" (58,294,295).

El mecanismo por el cual el estímulo de la prolactina es transmitido a la célula una vez fijada al receptor, no está aún totalmente aclarado (298). Podría deberse a la activación del sistema de la proteinkinasa dependiente del AMP cíclico (223). No obstante, parece que alguno de los efectos de la prolactina podría estar mediado por las prostaglandinas (296).

Para algunos autores (223,326,348), la prolactina favorece el crecimiento y desarrollo prostático influyendo de una forma indirecta y otra directa:

- Indirecta: Estimulando la síntesis de andrógenos, potenciando su acción mediante sinergismo con la LH a nivel testicular y la ACTH a nivel suprarrenal (148,315), y modulando determinados precursores de los andrógenos adrenales que teóricamente actuarían sobre la próstata. Los niveles

séricos de prolactina han de ser normales para que también lo sea la función testicular y el crecimiento de los órganos sexuales secundarios (136,137).

- Directa: Favoreciendo la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas (168) al actuar sinérgicamente con los andrógenos y potenciando sus efectos, así como su fijación a los receptores andrógenodependientes específicos prostáticos; incrementando la formación de AMP cíclico (121), facilitando la utilización de testosterona y su conversión a dihidrotestosterona (211).

Aparte de la ya referida acción sobre la próstata, la prolactina estimula la secreción láctea en la rata, la síntesis de esteroides a nivel de la corteza adrenal y favorece la reabsorción de sodio y agua (223). En los estados de hiperprolactinemia, inhibe la secreción cíclica de gonadotrofinas (26), lo que se traduce para el varón en disminución de la libido, de los niveles de testosterona, atrofia testicular e impotencia y/o infertilidad (116). Para la mujer, en amenorrea y galactorrea secundaria (166).

Los niveles basales medios circulantes medidos por radioinmunoensayo oscilan, en los adultos, entre 15 y 25 ng/ml, aunque con grandes variaciones individuales (366).

Aún no ha sido posible establecer con seguridad una asociación entre niveles de prolactina y cáncer de próstata, debido posiblemente a las fluctuaciones en los niveles circulantes (298).

2.4.2. TESTOSTERONA

Originada fundamentalmente en las células de Leydig a partir de acetato y colesterol, bajo la influencia de las gonadotrofinas hipofisarias (sobre todo de la LH), constituye el principal andrógeno circulante en el hombre normal. El 95 % de la testosterona plasmática es de origen testicular, siendo el resto sintetizada en la corteza suprarrenal y el resultado de la conversión periférica en testosterona de otros esteroides (385).

El 98 % circula unida a proteínas (globulina fijadora de testosterona, albúmina sérica y transcortina). El 2 % restante está en su forma libre y sólo así puede ser metabolizada a nivel del hígado e intestino dando lugar, principalmente, a 17-cetosteroides, que son excretados con la orina. Sólo una pequeña cantidad de testosterona es eliminada por vía urinaria sin ser metabolizada.

En su forma libre, posee la capacidad de difundir hacia el interior de la célula prostática (201,372). Allí, por acción de la enzima 5-alfareductasa y en presencia de NADPH, es convertida en dihidrotestosterona, verdadera reguladora de los mecanismos de crecimiento y diferenciación prostáticos.

Gran parte de los estrógenos circulantes en varones jóvenes, provienen de la conversión periférica de testosterona en estradiol y de androstenodiona en estrona, lo que sucede

primordialmente a nivel del tejido adiposo (150).

A nivel gonadal, estimula la maduración y trofismo del epitelio tubular; conjuntamente con la FSH, induce la gametogénesis. Favorece el crecimiento y función de la próstata y vesículas seminales; aumenta la libido y potencia sexual, así como el anabolismo proteico.

La concentración media de testosterona en plasma del hombre adulto es de unos 611 ± 186 ng/100 ml, con un descenso paulatino a partir de los 70 años (53). Las oscilaciones en el índice de producción de la hormona se traducen en variaciones periódicas de los niveles sanguíneos de la misma, como así comunican diversos autores (122,205,256,292,330,379). Estas fluctuaciones son evidentes durante el día o en ciclos mayores de tiempo, que para DOERING y cols. serían de 20 a 22 días (75).

Los niveles de testosterona plasmáticos se reducen drásticamente tras la orquiectomía bilateral hasta valores promedios de 43 ± 32 ng/100 ml (53).

2.4.3. H. LUTEINIZANTE Y H. FOLICULOESTIMULANTE

Las gonadotrofinas son hormonas adenohipofisarias de naturaleza glicoproteica que tiene gran similitud estructural con la hormona tireoestimulante (TSH) y la gonadotrofina coriónica humana (HCG). Poseen dos cadenas peptídicas, alfa y

beta, que presentan por separado alguna actividad pero precisan estar combinadas para que su efectividad sea máxima (269,376). Comparten una cadena alfa común con la TSH, siendo la beta la que al diferir en su estructura, confiere la especificidad biológica a la hormona (275).

La LH u hormona luteinizante, actuando sobre las células de Leydig del testículo, estimula la síntesis de testosterona; en la mujer favorece la esteroidogénesis y el desarrollo del cuerpo lúteo. Estas acciones se desarrollan mediante la activación del sistema de la adenilciclase y la síntesis de AMP cíclico, una vez que la hormona se fija en los receptores de membrana celular de los órganos diana (366).

La FSH u hormona folículoestimulante, actuando sobre las células de Sertoli del testículo, promueve la espermatogénesis y el desarrollo de los túbulos seminíferos, aumenta el número de receptores para la LH y estimula la aromatización de andrógenos a estradiol; en la mujer, estimula el crecimiento y maduración del folículo, actuando sinérgicamente con los estrógenos y la LH (366).

La secreción y sensibilidad de ambas a los mecanismos de retroalimentación difiere según sexo y edad. En el adulto varón, la liberación es pulsátil, con presencia de ondas o picos secretorios de rápida aparición superpuestos a una secreción de base continua. La síntesis y liberación es controlada de una parte, por el hipotálamo a través de la

LHRH, y de otra mediante un mecanismo de retroalimentación dependiente de los niveles de hormonas esteroideas gonadales.

Los valores normales en sangre medidos por radioinmunoensayo varían según los estándares y el antisuero empleado, pudiendo oscilar por término general entre < 1 y 15 mUI/ml tanto para la LH como para la FSH (342). La FSH mantiene unos niveles más constantes al disponer de una vida media mayor (170 minutos frente a 60 aproximadamente de la LH) (108,231).

2.4.4. FOSFATASA ALCALINA

La fosfatasa alcalina ó EC 3.1.3.1 de la nomenclatura internacional de enzimas, agrupa a una serie de enzimas del grupo de las fosfomonoesterasas que catalizan la hidrólisis de los monoésteres del ácido ortofosfórico a un pH mayor de 7. (246).

Ampliamente difundidas por el organismo, son producidas a nivel de hueso, tracto hepatobiliar, mucosa intestinal, placenta y riñón, y en ciertos tipos de tumores (246,370).

Se conocen cuatro isoenzimas: hepática, ósea, intestinal y tumoral o de Regan, esta última similar a la fosfatasa alcalina placentaria, siendo la fracción hepática la más abundante (92,173,278).

En contraposición a lo que sucede con la fosfatasa ácida,

los títulos de fosfatasa alcalina no fluctúan a lo largo del día (27).

En 1933, BODANSKY modificó el procedimiento descrito por KAY y COLS. para la determinación de sus niveles (24). Aunque han sido descritos diversos procedimientos inmunológicos para la diferenciación de los isoenzimas (341), se disponen de otras estrategias físico-químicas más simples para la separación de estos componentes isoenzimáticos (86). La fenilalanina inhibe significativamente las fracciones intestinal y de Regan, mientras que apenas afecta a las isoenzimas hepática y ósea (86). Las fracciones hepática y placentaria resisten el calor, y no así la fosfatasa alcalina ósea (86).

Combinando estos métodos con la migración electroforética, pueden lograrse la total separación de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina (86).

Los títulos séricos normales son de 2-5 u. Bodansky, equivalentes a 5-10 u. King-Armstrong ó 98 - 279 mU/ml. Estos pueden aumentar en multitud de procesos en los que esté implicado una aceleración en el recambio del tejido en cuestión. El crecimiento óseo infantil, raquitismo, osteomalacia, enfermedad de Paget y la afectación tumoral primaria o metastásica ósea (principalmente de próstata y mama), pueden cursar, como sucede en la ictericia obstructiva, con niveles elevados de la enzima.

Su determinación seriada, aunque no muy específica, ha sido ampliamente usada para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad maligna prostática diseminada, dada su buena sensibilidad y correlación con la evolución de la lesión ósea metastásica (155,224).

2.4.5. FOSFATASAS ACIDA Y ACIDA PROSTATICA

La fosfatasa ácida ó E.C. 3.1.3.2. de la nomenclatura internacional de enzimas, agrupa una serie de enzimas lisosomales inespecíficos que bajo condiciones ácidas (pH aproximadamente de 5) son capaces de hidrolizar ésteres fosfato de la fosforil-colina y diversos fosfolípidos (146,271). Mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, ha sido posible su separación en seis fracciones, encontrándose las isoenzimas 1 y 3 ampliamente distribuidas por todo el organismo, mientras que la 2 es considerada casi exclusiva de la próstata (206,340).

La fracción prostática es una sialoglicoproteína con un peso molecular de alrededor de 100.000 compuesta por dos subunidades idénticas (362), que en condiciones normales es secretada a la luz glandular y vehiculizada a través del fluido seminal una vez ha sido originada en el interior de las células epiteliales prostáticas (77,123), en cuyos lisosomas, vacuolas y cisterna de Golgi se localizan ultraestructuralmente (249,377).

En 1925, DEMUTH publicó sus observaciones acerca del alto contenido en fosfatasa ácida encontrado en la próstata, orina y fluido seminal (68), resultados que fueron corroborados en la siguiente década (24,132,183). Aunque para MARBERGER y cols., las mayores concentraciones de esta enzima han sido halladas en la glándula prostática (229), también se han detectado pequeñas cantidades de la misma en pulmón, cerebro, hueso, hígado, testículos, vejiga, corazón, músculo estriado, bazo, conductos deferentes, piel y plaquetas (99,320). Los niveles en el fluido prostático son 500-1000 veces mayores que en el suero (46).

Concentraciones significativas de la fracción prostática han sido encontradas asimismo en los leucocitos, islotes de células pancreáticas, epitelio de los túbulos renales, vesículas seminales e incluso en las glándulas periuretrales femeninas (16,51,210,276,391).

La secreción de fosfatasa ácida desde las células acinosas al fluido seminal se realiza, en condiciones normales, siguiendo un ritmo circadiano o bien al azar (27,72,263,309), absorbiéndose una pequeña cantidad a la circulación sanguínea con rápida metabolización, lo que se traduce en una vida media corta, entre 30 y 150 minutos (365,369).

Su función fisiológica no está bien aclarada, existiendo dudas si su síntesis está o no regulada por mecanismos hormonales generales (146). Fue LUNDQUIST quien primero

observa que la función principal de la fosfatasa ácida prostática en el semen humano era la hidrólisis de la fosforil colina, dando lugar de esta forma, junto con la hidrólisis de otros fosfomonoésteres, a la liberación de importantes metabolitos para la función sexual (217).

Varias técnicas se han desarrollado para su determinación sérica, habiéndose planteado reiteradamente la necesidad de sistematizar su medición y estandarizar las condiciones de toma de muestras con la intención de precisar los métodos que mayor sensibilidad y especificidad ofreciesen.

Los métodos colorimétricos fueron rápidamente abandonados al conducir a frecuentes resultados falsos positivos por su incapacidad de distinguir entre la fosfatasa ácida de origen prostático y la producida por otros tejidos (327,328).

Los siguientes esfuerzos fueron dirigidos a definir el sustrato más adecuado para la determinación específica de la fracción prostática mediante métodos enzimáticos, considerándose que los que utilizan la timolftaleina-monofosfato sódica propuesta en los métodos de ROY y COLS. (293) y EWEN y COLS. (87), o el alfa-naftil-fosfato del método de HILLMAN (149), reunían las mejores condiciones (7,46,271,293).

Aunque en un principio se estableció que sólo la fracción prostática era inhibida por el L-(+)-tartrato, diversos

autores han comprobado la ausencia de especificidad del método al demostrar que otros isoenzimas también eran inhibidos (197,234,271,390).

Con los cambios propuestos por PELEGRI y COLS. al método de LI y COLS. (207) basado en el fraccionamiento electroforético en gel de poliacrilamida de las isoenzimas de la fosfatasa ácida, se ha logrado mejorar la sensibilidad aunque no ha alcanzado la popularidad de los métodos enzimáticos.

Más recientemente se desarrollan métodos de radioinmunoensayo (54,55,96,98,364) para la determinación de los niveles séricos de fosfatasa ácida mediante la cuantificación con técnicas inmunológicas, atendiendo a su estructura proteica y no a su actividad enzimática. Se encontraba así una mayor sensibilidad y estabilidad que con los métodos enzimáticos, pero una peor especificidad en lo referente a la fracción prostática (44,97,170), mejorada posteriormente con la aplicación de los anticuerpos monoclonales (65,208).

Los métodos inmunoenzimáticos -contrainmunolectroforesis- son extremadamente sensibles. Se basan en la cuantificación de la actividad enzimática mediante técnicas espectrofotométricas convencionales una vez que ha sido aislada la isoenzima prostática del suero con técnicas inmunológicas (49,95,174).

Los ensayos enzimáticos e inmunológicos requieren una toma de muestra y conservación adecuados para una correcta



validación de las determinaciones. En base a los resultados obtenidos por el propio autor y a los publicados por otros (73,97,170,361,390), PASCUAL y COLS. concluyen que dada la poca estabilidad de la enzima y con intención de preservar su actividad, la muestra ideal sería aquella obtenida del plasma extraído en frío, centrifugado a 4 grados centígrados y tamponado a pH 5-6.5 (271). HUBER y cols., sin embargo, han constatado concentraciones significativamente más bajas de fosfatasa ácida prostática medidas por radioinmunoensayo tras la congelación y descongelación ulterior de la muestra (153).

OZAR y cols., al revisar las posibles causas de error en la determinación sérica de la fosfatasa ácida, destacan la hemólisis espontánea del sustrato, la inactivación enzimática por el calor, el error humano, el infarto prostático y la manipulación previa de la glándula, así como el origen distinto al glandular cuando se desea determinar específicamente la isoenzima prostática (268).

Los valores normales séricos dependen de la metodología empleada en las determinaciones. En este sentido, para la mayoría de los autores, el límite superior de la normalidad se encuentra por debajo de 5 u /100 ml para la fosfatasa ácida y de 0.5 u /100 ml para la fracción prostática, medidas mediante técnicas enzimáticas (8,24,78,93,130,154,177,179, 293,318).

Para HELLER, las principales aplicaciones clínicas de la

determinación sérica de la fosfatasa ácida son la estadificación y monitorización de pacientes con cáncer de próstata, la predicción de la naturaleza de un nódulo reconocido mediante tacto rectal y la evaluación de la severidad del síndrome post-resección transuretral de próstata, no siendo válida según el autor, para la detección inicial de la enfermedad maligna prostática (146).

No sólo en determinados cánceres de próstata encontramos valores altos de fosfatasa ácida prostática. Un 3.3 % de la población normal presenta cifras de la isoenzima elevadas (299). El tacto rectal seguido o no de masaje prostático, la biopsia de próstata, la cistoscopia, el cateterismo endouretral, la resección transuretral de próstata y la cirugía abierta de la misma, pueden condicionar elevaciones, al menos transitorias, de los niveles séricos de la enzima, de igual forma que los pacientes afectos de hipertrofia benigna prostática, infarto prostático o prostatitis bacteriana y una gran variedad de neoplasias no prostáticas. Resultados similares han sido comunicados en portadores de enfermedades óseas no neoplásicas como la enfermedad de Paget, así como en el tromboembolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, trastornos mieloproliferativos, ictericia y diabetes mellitus (146).

Pese a los avances desarrollados en las técnicas de determinación de la fosfatasa ácida, continúa sin existir

un método capaz de medir con absoluta especificidad la fosfatasa ácida originada exclusivamente en la próstata, probablemente porque ésta fosfatasa ácida prostática específica no exista como tal (6,317).

2.5. CANCER DE PROSTATA

2.5.1. BOSQUEJO HISTORICO

No es sino hasta la primera mitad del siglo XIX cuando por medio de la microscopía óptica pudieron marcarse algunas distinciones entre el carcinoma y la hipertrofia benigna prostática, aunque otorgando al primero una incidencia mucho menor (219).

Se atribuye a LANGSTAFF la primera descripción en la literatura de un caso de cáncer de próstata, quién publicó en 1817 unas observaciones sobre lo que denominó "fungus hematodes", apoyadas en el estudio necrópsico de un paciente con metástasis pulmonares y hepáticas (200).

Cinco años más tarde, BELING publica un tratado en el que describe minuciosamente la degeneración carcinomatosa de la glándula prostática (15).

A mediados de siglo, THOMPSON publica un trabajo sobre la hipertrofia prostática en el que señala la conveniencia de practicar un estudio microscópico especializado y una citología exfoliativa urinaria como métodos para asegurar el diagnóstico, criticando por lo impreciso el término "escirro" con el que hasta la fecha se habían descrito los casos de extrema dureza de la glándula prostática y que según él, podían ocultar otras patologías (351).

La subestimación en la frecuencia de aparición de la neoplasia prostática continuó vigente durante gran parte del siglo XIX, y no fue hasta las observaciones de KAUFMAN y VON RECKLINGHAUSEN basadas en estudios necrópsicos e histológicos cuando se confirman las diferencias entre la hipertrofia y el cáncer y se llega a un verdadero conocimiento de la elevada incidencia de la enfermedad maligna prostática y la preferencia de ésta por la afectación metastásica ósea (171,367).

Desde entonces, el cáncer de próstata ha pasado de ser una entidad de diagnóstico infrecuente a ser considerado no sólo la neoplasia urogenital más frecuente, sino posiblemente el tumor de más alta prevalencia en el hombre (46).

Con el conocimiento exacto de la incidencia de la enfermedad a comienzos del siglo XX y el advenimiento de la era endoscópica y las mejoras en las vías de abordaje en la cirugía convencional, se avanzó extraordinariamente en los

terrenos diagnósticos y terapéuticos, pasando de las intervenciones paliativas que intentaban resolver meramente la obstrucción, a la cirugía radical con intención curativa.

Las más importantes aportaciones al conocimiento de toda la patología glandular y más concretamente del carcinoma de próstata durante la primera mitad del presente siglo, vinieron de la mano del Prof. GIL VERNET, con su obra Patología Urogenital (114).

No obstante, el mayor avance producido en este siglo lo protagonizan HUGGINS y HODGES en 1941, quienes basándose en unos trabajos previos de HUNTER en 1792 señalan la dependencia hormonal del cáncer de próstata y demuestran que la supresión androgénica provoca una regresión de las metástasis. Este descubrimiento les valió la concesión del premio Nobel 25 años más tarde (156).

Han transcurrido cincuenta años desde entonces y aunque con variaciones, la hormonoterapia continua siendo el pilar fundamental en el tratamiento de los paciente con cáncer de próstata avanzado.

2.5.2. ORIGEN Y DESARROLLO

La controversia existente con respecto al origen y distribución anatómica de la próstata y las diferencias que desde el punto de vista anatomofisiológico y funcional puedan

existir entre los diferentes lóbulos, áreas o zonas, explica la existencia de innumerables teorías en relación al origen y desarrollo de las distintas afecciones que a ella interesa.

El que la lesión inicial del cáncer de próstata se origine en el epitelio túbulo-acinar del lóbulo posterior de la glándula, es un hecho sustentado ya desde primeros de siglo por varios autores, apoyados por la descripción lobar que en su día expusiera LOWSLEY al definir la estructura anatómica glandular prostática (215,216,247,285).

GIL VERNET apoya con algunas modificaciones la teoría lobar de LOWSLEY y expone en sus estudios la mayor afinidad del cáncer por asentar en la región caudal de la glándula, por debajo de un plano horizontal que la dividiere en dos a nivel del veru montanum, y del adenoma por originarse en la región más craneal. Insiste en la posibilidad de que ambas patologías coexistan en un mismo enfermo y que se desarrollen a partir de otros lóbulos, pero subraya la imposibilidad de la degeneración maligna del adenoma (114,115). Establece, al igual que lo hicieran HUGGINS y WEBSTER (158), las diferentes respuestas que ante los influjos hormonales presentan la glándula craneal o anterior y la caudal o posterior.

HUTCH y cols. apoyan igualmente la distribución lobular de la próstata y defienden el asentamiento preferencial de la neoplasia en el lóbulo posterior (160).

Sin embargo, otros autores al no aceptar la distribución por lóbulos de la próstata, formulan otro origen distinto para el carcinoma, de forma que éste se desarrollaría a expensas de la zona más externa o periférica de la glándula, mientras que el adenoma lo haría de la más interna o central (236,237).

Actualmente se considera que el cáncer de próstata se origina a partir del epitelio de los acinis del lóbulo posterior o glándula caudal (110,218).

2.5.3. ESPECTRO ANATOMOPATOLOGICO

La degeneración maligna del epitelio de revestimiento de cualquiera de las estructuras constituyentes de la próstata da origen a una variedad de neoplasias que USÓN ha agrupado en una completa clasificación (357).

La OMS propone, por otra parte, una clasificación que incluye no sólo un grupo de neoplasias epiteliales, sino otro de tumores no epiteliales y un tercer grupo misceláneo (252).

Los carcinomas prostáticos primitivos son divididos por USÓN en intraprostáticos y paraprostáticos, y los cánceres secundarios en periprostáticos y extraprostáticos o metastatizados. Las diferentes variedades histopatológicas pertenecientes a cada uno de estos grupos, quedan reflejadas en la tabla II (357).

1.- CARCINOMAS PRIMITIVOS

A. INTRAPROSTATICOS

1A. Glandulares

Microacinoso
Macroacinoso
Varios
Mixtos

2A. Canaliculares

Endometrioides
Macroacinoide
Periuretral o urotelioides

B. PARAPROSTATICOS

1B. Utrículo (carcinoma)

2B. Uretra prostática

Urotelial
Escamoso
Muciforme
Pagetoide

3B. Vesículas seminales (carcinoma)

4B. Conductos eyaculadores (carcinoma)

2.- CARCINOMAS SECUNDARIOS

A. PERIPROSTATICOS

Vejiga, Recto, Glándulas de Cowper

B. EXTRAPROSTATICOS O METASTATIZADOS

Pulmón, Estómago, SRS, etc.

Tabla II.- Clasificación de USON de los carcinomas prostáticos

Para este autor, los carcinomas glandulares serían los más frecuentes, y de entre sus variedades, los micro y macroacinosos. Estos, por lo general, responden bien a la hormonoterapia, al igual que los carcinomas canaliculares del tipo endometriode (357).

HALPERT y cols. señalan que más del 95 % de los cánceres primitivos son adenocarcinomas originados del epitelio de los acinis prostáticos (138).

En los carcinomas paraprostáticos, sólo puede esperarse alguna respuesta favorable a la hormonoterapia en los originados en los conductos eyaculadores o en las vesículas seminales (357).

Los carcinomas prostáticos secundarios son extremadamente raros, siendo practicamente todos hormonoindependientes.

Entre los tumores no epiteliales destacan, aunque con muy escasa incidencia, el rabdomiosarcoma, de aparición más frecuente en la infancia, y el leiomiosarcoma. Del grupo de tumores misceláneos de la OMS, lo sería el carcinosarcoma, aunque todos ellos con una nula repuesta a la endocrinoterapia.

2.5.4. CINETICA CELULAR. HETEROGENEIDAD CLONAL. DEPENDENCIA HORMONAL.

Existen una serie de factores tumor-dependientes

inherentes a la propia célula tumoral y al potencial maligno de la neoplasia con influencia directa en la historia natural y curso de la enfermedad (63).

MEYER demostró que el cáncer de próstata es una neoplasia de lento crecimiento, estimando que menos del 5 % de las células sintetizan DNA al mismo tiempo (243).

NOWELL observó que si se producía inestabilidad en las primeras fases de la división celular en un clon de células tumorales, y esta inestabilidad persistía algún tiempo, no sólo se transmitían a las células hijas los cambios habidos en el DNA, sino que se originaba una gran variedad de tipos celulares dentro del mismo tumor, con diferentes contenidos en DNA y diferente potencial maligno (267).

Esta heterogeneidad clonal ya fue sugerida por KOCH y demostrada ulteriormente por POSTE Y FIDLER (281), quienes comprueban la existencia de células con diferente capacidad metastásica dentro del mismo tumor. Las teorías del "origen multifocal" de BYAR y MOSTOFI (40), de la "inestabilidad genética" de NOWELL (267) defendida también por COFFEY (52) y de la "adaptación" de NOBLE (264), intentan explicar el desarrollo de esta heterogeneidad celular tumoral en el carcinoma prostático.

Diferencias en la inmunogenicidad, características metabólicas, receptores hormonales, crecimiento, propiedades

antigénicas, sensibilidad a la radiación y a las drogas citotóxicas y potencial metastásico, son algunas de las características que distinguen a los diferentes clones celulares de un mismo tumor.

En el cáncer de próstata no sólo es evidente una heterogeneidad en su composición celular, sino que más de la mitad de estos tumores muestran también heterogeneidad morfológica, pudiendo distinguirse en ellos áreas bien, moderada o mal diferenciadas (118).

Esta variabilidad en la composición tumoral justifica lo problemático que para un caso aislado puede resultar predecir su evolución y pronóstico, respuesta al tratamiento o duración de la misma.

Las interacciones existentes entre las diferentes células heterogéneas de un tumor tienden a mantener a toda la población estable. Cualquier injerencia que altere este equilibrio, como la instauración de un tratamiento activo sobre un grupo celular determinado, si bien logra al principio disminuir la masa tumoral total, favorece la selección de clones celulares con capacidad maligna progresiva, resistentes a la terapia iniciada.

No fue hasta 1941 cuando en base a trabajos anteriores (HARVEY, 1616), (HUNTER, 1786)(159), (WHITE, 1895)(380) (CABOT, 1896)(41) y como conclusión de sus propias

experiencias, HUGGINS y HODGES demuestran definitivamente la dependencia hormonal de la próstata y sus tumores (156,157).

La variable heterogeneidad en la composición celular de las masas tumorales prostáticas explica las diferencias en las respuestas al tratamiento de deprivación hormonal. Estas dependen fundamentalmente de la proporción de células hormonodependientes del tumor, de manera que aquellos con mayor proporción de células neoplásicas androgenodependientes, responderían en principio mejor a la supresión hormonal que en los que el porcentaje de células andrógenodependientes fuera menor.

La inexistencia del cáncer prostático en eunucos y la baja frecuencia con que aparece en pacientes con estado de hiperestronismo y en los castrados después de la pubertad, confirma la situación de hormonodependencia de los tumores prostáticos (43).

2.5.5. ESTADIFICACION Y GRADACION

Aunque la exacta estadificación clínica y gradación histológica es siempre importante ante cualquier tumor, ello viene a adquirir especial relevancia en la enfermedad maligna prostática.

No estando todos los medios de que disponemos para la correcta estadificación del cáncer de próstata carentes de

morbilidad, su empleo se justificaría sólo en aquellos pacientes en los que pudiera derivarse una actitud terapéutica distinta, o una línea de base para su posterior seguimiento (46).

En este sentido, no es aconsejable someter a una linfadenectomía de estadiaje a pacientes con invasión local extraprostática evidente o enfermedad metastásica conocida, por la morbilidad que el método comporta y el nulo reflejo que terapéuticamente tendría el conocimiento de la afectación ganglionar locorregional. Por otra parte, un exacto y correcto estadiaje en pacientes con algún foco carcinomatoso prostático localizado podría determinar la conveniencia de una cirugía radical con intención curativa, aconsejar una actitud expectante y de estrecha vigilancia, o desestimar la terapéutica quirúrgica radical cuando se objetivara la afectación ganglionar o las metástasis a distancia.

Se han desarrollado varios sistemas para la estadificación del carcinoma prostático. Los más habitualmente utilizados en clínica son los de la American Urological Association (sistema Whitmore-Jewett) y el TNM (UICC).

En 1956, WHITMORE propone un sistema, más tarde modificado por JEWETT y adoptado con mínimas variaciones por la Administración de Veteranos (36,167,382), donde se agrupa a los pacientes en cuatro categorías según criterios clínicopatológicos, asignándoles las letras A, B, C, ó D (el

grupo VACURG denomina a los mismos I, II, III, ó IV).

El estadio A incluye tumores no palpables al tacto rectal y descubiertos incidentalmente durante el examen histológico de la pieza de adenomectomía o del material obtenido tras resección transuretral por hiperplasia benigna de próstata. Corresponde al llamado carcinoma de próstata latente o incidental.

La evolución natural de estos cánceres ha obligado a diferenciar dos categorías atendiendo al volumen tumoral, bien expresado en número de focos o bien como porcentaje de tumor en relación al material resecado, así como al grado de diferenciación celular. El subestadio A1 definiría tumores siempre bien diferenciados, con menos de tres focos o menos del 5 % del volumen de la pieza o del material de resección. Corresponderían al subestadio A2 los moderada o pobremente diferenciados o con mayor cantidad de tumor. Esta subdivisión responde a criterios pronósticos, dado que los tumores A2 se comportan mucho más agresivamente que los A1, con una tasa de progresión del 33 % en algunas series y una incidencia de metástasis linfáticas comprobadas tras linfadenectomía del 23 % (46,76).

Los tumores en estadio B sí son detectados mediante el tacto rectal, estando confinados a la glándula y no alcanzando su cápsula. Se subdividen a su vez en dos categorías, en razón del tamaño del nódulo o de la afectación

uni o bilobular. El subestadio B1 designa un nódulo menor de dos centímetros con afectación unilobular. Por el contrario, el subestadio B2 incluye nódulo mayor de dos centímetros o afectación bilobular. El porcentaje de ganglios positivos en la linfadenectomía sería para DONOHUE y cols. del 15-20 % en los B1 y del 35 % en los B2 (76).

Ambas categorías A y B, lógicamente con ganglios linfáticos no comprometidos por la neoplasia, representan la forma localizada de la enfermedad.

Una extensión más allá de la cápsula prostática sin metástasis a distancia, nos enfrenta al estadio C. La afectación extracapsular mínima designa al subestadio C1 y la participación de la base vesical con atrapamiento ureteral o de las vesículas seminales, al C2. Todos suponen un estadio localmente avanzado, observándose compromiso linfático regional en el 50 % de los casos (76).

Los pacientes con enfermedad diseminada corresponden al estadio D. El subestadio Do identifica pacientes con tumor clínicamente localizado, con escintigrafía ósea normal y ganglios linfáticos pélvicos indemnes, pero con títulos persistentemente elevados de fosfatasa ácida sérica (381). Algunos pacientes en estadio B presentan leves aumentos en los niveles de fosfatasa ácida sérica, llegándose hasta el 35 % en los enfermos pertenecientes al estadio C (88,96). Todos ellos debieran ser incluidos en el subestadio Do.

La categoría D1 agrupa enfermos con afectación ganglionar linfática pélvica demostrada mediante linfadenectomía o examen citológico del aspirado recogido con aguja fina, sin evidencia de enfermedad extrapélvica. La metástasis en hueso u órganos a distancia, la afectación ganglionar más allá de la bifurcación de la arteria ilíaca común, sea cual fuere la invasión local o el estado de los ganglios linfáticos locorreregionales, definen el subestadio D2. Algunos autores han incorporado a esta clasificación el subestadio D3, al que corresponderían aquellos pacientes en estadio D que presenten progresión tras haber obtenido previamente una respuesta completa o parcial duradera con hormonoterapia apropiada. (46).

Adoptado por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), el sistema TNM presenta indudables ventajas con respecto al anterior reseñado, al valorar el estado de los ganglios linfáticos y permitir la corrección del estadiaje tras el examen anatomopatológico de la pieza (pTNM); pero quizás su mayor complejidad haya contribuido a una más limitada utilización en algunos países (356,371).

Es difícil establecer una correlación equitativa, estadio por estadio, entre ambas clasificaciones. Básicamente, este sistema utiliza la categoría T para definir la extensión local del tumor primario, la N para describir el estado de los ganglios linfáticos regionales y yuxtarrregionales, y la M para indicar la presencia de metástasis a distancia. En este

sentido, la clasificación quedaría definida de la siguiente forma:

- Tx: No se satisfacen los requisitos mínimos para estimar la extensión local tumoral.
- Toa: Tumor clínicamente oculto que no compromete más de tres campos microscópicos y que afecta a un sólo lóbulo prostático. Corresponde al subestadio A1 de Whitmore-Jewett.
- Tob: Como el anterior, tumor incidental, pero comprometiéndolo más de tres campos o demostrando en la biopsia tumor en ambos lóbulos prostáticos. Se correlaciona con el subestadio A2.
- T1a: Tumor palpable, limitado a la glándula, sin afectación capsular y menor de un centímetro.
- T1b: Nódulo intraprostático mayor de un centímetro confinado a un único lóbulo.

El subestadio B1 de Whitmore podría equipararse en conjunto a los subestadios T1a y T1b.

- T1c: Induración igualmente confinada a la próstata que afecta ambos lóbulos.
- T2: Invade y deforma la cápsula, sin traspasarla.

Los estadios T1c y T2 se corresponderían con el estadio B2 de Whitmore.

- T3: Penetra la cápsula, pudiendo afectar a surcos laterales y seminales. Con algunas limitaciones, podría correlacionarse con el subestadio C1 de

Whitmore.

- T4: Tumor fijo a estructuras periprostáticas o que invade vísceras adyacentes. Se identifica con el subestadio C2 de Whitmore.
- Nx: No se satisfacen los requisitos mínimos para estimar su estado.
- No: No existen evidencias de afectación ganglionar regional.
- N1: Evidencia de afectación de un único ganglio linfático regional homolateral.
- N2: Evidencia de afectación ganglionar regional múltiple, bilateral o contralateral.
- N3: Evidencia de afectación ganglionar linfática regional voluminosa y fija.
- N4: Evidencia de afectación de ganglios linfáticos yuxtarregionales.
- Mx: No se satisfacen los requerimientos mínimos para estimar la presencia de metástasis.
- Mo: No se reconocen metástasis a distancia.
- M1: Se evidencian metástasis a distancia.

La mayoría de los sistemas empleados para determinar el grado histológico en el carcinoma de próstata se basan en el aspecto y disposición de las glándulas malignas y/o en el

grado de anaplasia de las células neoplásicas (46).

Desde que en 1926 BRODERS estableciera la primera clasificación del grado histológico, han sido varios los sistemas propuestos para predecir el potencial biológico del tumor y el pronóstico del mismo, sin que exista aún un consenso para determinar el más apropiado (30).

El sistema de GLEASON, usado inicialmente por el Grupo Cooperativo de Investigación Urológica de Veteranos de la Administración (VACURG), considera exclusivamente el grado de diferenciación glandular y la relación de las glándulas con el estroma prostático, no atendiendo al grado de anaplasia celular (117). Los tumores se gradúan del 1 al 5, desde el más diferenciado al más anaplásico. Dado que con frecuencia se presentan dos patrones histológicos primarios distintos, el sistema incluye un grado de Gleason primario que correspondería al patrón más abundante en relación al área tumoral y otro secundario que designaría al menos representativo, siendo la suma de ambos el grado de Gleason global, de modo que la puntuación histológica variaría de 2 a 10.

El sistema propuesto por MOSTOFI no sólo toma en consideración la estructura macroscópica glandular, sino también las características celulares individuales y la relación de las glándulas con el estroma (251).

El sistema de GAETA considera igualmente el patrón glandular y la anaplasia celular, y su graduación se realiza en base a los elementos más malignos presentes en al menos un tercio de la muestra (102).

UTZ y FARROW desarrollaron un sistema en el que se valora las estructuras acinar y celular, la presencia de nucleolo, las características nucleolares y citoplásmicas, la actividad mitótica y el grado de invasión (358).

La clasificación TNM para el estadiaje clínico de los tumores malignos dispone de su propio sistema de gradación. Se divide en 5 grados, atendiendo a características citológicas y glandulares, de manera que al G1 corresponderían los tumores con bajo grado de malignidad, al G2 los de malignidad intermedia y al G3 los de alto grado de malignidad. Cuando no puede determinarse el grado se designa Gx y cuando no hay evidencias de anaplasia, Go. (48,356).

Existe variabilidad en la reproducción de la gradación entre los patólogos, e incluso variabilidad en el mismo patólogo, aunque tales diferencias son poco importantes. Por este motivo, se tiende cada vez más a simplificar los resultados y aunar estos en tres categorías: bien diferenciados, moderadamente diferenciados y escasamente diferenciados (44).

2.5.6. ADENOCARCINOMA DE PROSTATA METASTASICO

2.5.6.1. HISTORIA NATURAL

El resultado de las interacciones surgidas en el binomio huésped-receptor define, tanto en el cáncer de próstata como en el resto de los tumores de la economía, la evolución, con frecuencia variable e impredecible, de las manifestaciones clínicopatológicas desde su comienzo hasta el fallecimiento del huésped no tratado.

Su historia natural se encuentra influenciada tanto por la biología tumoral y su potencial maligno, como por factores biológicos del huésped. Con el conocimiento de éstos se pretende obtener un valor predictivo del potencial biológico del tumor, su tasa de respuesta al tratamiento y pronóstico del paciente.

La velocidad de crecimiento tumoral, capacidad metastásica y sensibilidad intrínseca al tratamiento, así como el estadio y grado de diferenciación, grado de redondez nuclear mediante estimación computadorizada, ploídia tumoral y medición del contenido nuclear de receptores androgénicos, han sido postulados como algunas de las características del tumor que podrían ejercer cierta influencia sobre la historia natural de los cánceres de próstata. No obstante, ninguna de ellas ha mostrado hasta ahora valor como variable pronóstica

independiente del resto (46).

La síntesis de DNA en el Ca. prostático es escasa y el índice de muerte celular se encuentra asimismo descendido, lo que determina que sea éste en conjunto, un tumor de lento crecimiento (52,243). Ello explica la alta tasa de fracasos obtenidos con la aplicación de regímenes terapéuticos encaminados a bloquear factores de crecimiento y síntesis de DNA prostático (52).

Los tumores con alta velocidad de crecimiento también poseen un alto potencial metastatizante. Ambas variables parecen correlacionarse, al menos parcialmente, con el grado y estadio tumoral (44).

Aunque diversos autores pretendieron predecir la afectación ganglionar regional y la evolución posterior del tumor en base al conocimiento del grado de diferenciación tumoral (181), trabajos ulteriores parecen demostrar que, por sí solo, el grado de Gleason no asegura ni excluye la presencia de metástasis ganglionares, y que éstas dependen además de otros factores, tales como el volumen tumoral (47,303).

Hay opiniones contrastadas en cuanto a la relación existente entre volumen tumoral, duración del crecimiento del tumor primitivo y presencia de metástasis (338,394). No obstante, sería razonable pensar que al aumentar el volumen

tumoral, y aún manteniéndose constante la proporción entre los diferentes clones o subpoblaciones celulares, el número total de células con alta capacidad metastatizante fuese mayor.

Mediante la estimación asistida por computador del grado de redondez nuclear, DIAMOND y cols. han pretendido determinar el potencial metastásico de este (71).

TAVARES, COSTA y MAIA refieren mejor respuesta terapéutica y pronóstico más favorable en los portadores de tumores prostáticos con cariotipos diploides o tetraploides en relación con los triploides o hexaploides (345).

La existencia de receptores androgénicos en las células prostáticas es una condición necesaria pero no suficiente para poder asegurar una respuesta favorable a la terapia de supresión androgénica en el cáncer de próstata. La medición del contenido nuclear de receptores androgénicos parece predecir, en algunos pacientes, la respuesta al tratamiento endocrino (354).

La infiltración perivascular, linfática o perineural, así como la determinación de la morfología nucleolar, han sido también usadas como predictores de la evolución tumoral (83,184,257).

RODIN, LARSON y ROBERTS, sólo confieren a la invasión perineural un significado diagnóstico pero no pronóstico, al no existir presencia linfática en este espacio (289).

La edad, herencia, raza y el estado nutricional, metabólico-hormonal e inmunocompetente, son factores dependientes del huésped que de igual forma pueden influir en la historia natural del cáncer de próstata.

La prevalencia de este tumor ha aumentado en las últimas décadas debido, entre otras razones, a la mayor expectativa de vida (383). Su incidencia aumenta progresivamente con la edad.

Diversos estudios habrían observado una mayor malignidad en los tumores descubiertos sobre pacientes menores de 50 años (169), aunque ello no ha sido siempre confirmado (39,44).

Existen opiniones encontradas en torno a la influencia de la raza en el desarrollo y evolución de los tumores malignos prostáticos (161,254). Cuando se estratifican los pacientes atendiendo al estadio, grado tumoral y tratamiento recibido, LEVINE y WILCHINSKY no encuentran diferencias significativas en el comportamiento tumoral entre las diferentes razas (204).

Diversos estados carenciales y ciertas enfermedades podrían alterar la historia natural de determinadas neoplasias prostáticas (221,286).

CATALONA apoya la idea de que las deficiencias en la respuesta inmunitaria observadas en algunos enfermos constituyan una manifestación más en la evolución natural de determinadas neoplasias prostáticas que un factor causante de su progresión tumoral (44).

La evidencia clínica reafirma diariamente la tesis sostenida por WHITMORE (1973) quien, basándose en la clasificación americana por estadios, indicó la existencia de múltiples patrones de progresión, no necesariamente secuenciales, en el cáncer de próstata (384). Pueden, así, seguir un patrón de diseminación en el que los ganglios linfáticos pélvicos constituyen el primer escalón de la extensión tumoral extraprostática, o bien producirse la diseminación a huesos o tejidos blandos en ausencia de compromiso ganglionar.

La aparición de extensión extracapsular generalmente implica un tumor biológicamente más virulento que las lesiones de grado similar detectadas en un estadio intracapsular. Para BLACKARD y cols., más del 50 % de los tumores en estadio C desarrollan metástasis a distancia dentro de los 5 años siguientes al diagnóstico y al menos el 75 % fallecen por ello dentro de los 10 años (21).

Los pacientes con ganglios linfáticos pélvicos histológicamente normales y un nivel sérico elevado de fosfatasa ácida (estadio D0) presentan, para WHITESEL y cols., un peor pronóstico comparándolos con pacientes con ganglios y niveles de fosfatasa ácida plasmática normales. SCARDINO et al. informaron en un estudio que sólo uno de 28 pacientes con nivel sérico elevado de fosfatasa ácida, pero con enfermedad localizada, vivió más de 10 años (308).

La sola presencia de metástasis ganglionares pélvicas tiene claras implicaciones pronósticas adversas, con independencia del estadio del tumor primario (76,270). Practicamente todos los enfermos en este estadio desarrollan metástasis a distancia, preferentemente esqueléticas, dentro de los 5 años siguientes, con sobrevida ulterior no superior generalmente a los 3 años, lo que probablemente implique que la invasión linfática no sea sino una manifestación más de la enfermedad neoplásica sistémica (383).

El pronóstico es aún más ominoso en pacientes en estadio D2, con una mortalidad próxima al 50 % en los primeros 3 años y superior al 80 y 90 % a los 5 y 10 años respectivamente (21).

SLACK y cols. sólo observan un 10 % de sobrevida a los 2 años en pacientes con progresión tumoral que previamente habían respondido a endocrinoterapia apropiada (325).

2.5.6.2. BLOQUEO ANDROGENICO COMPLETO

Los trabajos realizados por HUNTER (159), WHITE (380), CABOT (41) y YOUNG (392) fueron decisivos para que en la década de los 40, HUGGINS y HODGES establecieran claramente la dependencia androgénica de la próstata (156).

Aunque las indicaciones para la iniciación del tratamiento hormonal en el cáncer de próstata continúan siendo aún hoy día

objeto de considerables diferencias y las comunicaciones acerca de los resultados obtenidos con la aplicación de los diferentes regímenes terapéuticos bien distinta entre los autores, pueden establecerse una serie de consideraciones generales a todos ellos (272).

1. La deprivación androgénica es el fin deseado en todas las modalidades de tratamiento hormonal.

2. En los pacientes con enfermedad metastásica, muestran un efecto terapéutico paliativo.

3. Incrementan el número de respuestas objetivas precoces y retrasan la progresión tumoral, aunque no parece claro que aumenten la tasa de supervivencia global.

4. No ha sido establecido aún si alguna modalidad de tratamiento antiandrogénico es superior a otra en pacientes previamente no tratados.

5. El éxito de un régimen terapéutico hormonal determinado no sólo depende de su eficacia, sino también de su tolerancia, efectos colaterales y coste.

Se conoce desde hace casi medio siglo, que los andrógenos, y más concretamente su metabolito intracelular activo, la dihidrotestosterona, son los responsables hormonales primarios de la proliferación de los tumores protáticos (156,157). Por ello, la terapéutica primaria para el cáncer de próstata avanzado fue enfocada al control de las concentraciones séricas de estas hormonas, generalmente mediante la supresión de su fuente principal, los testículos (60).

La orquiectomía, los estrógenos y los análogos LHRH son los métodos más frecuentemente usados para lograr la supresión androgénica de los testículos.

La castración quirúrgica suprime en pocas horas más del 90 % de los niveles circulantes de testosterona. Sin embargo, los niveles intracelulares de DHT pueden verse sólo reducidos en un 50 % (111).

La LHRH es necesaria para la producción hipofisaria de hormona luteinizante, la cual actuando sobre las células de Leydig, promueve la liberación de testosterona. Paradójicamente, el uso continuado de agonistas LHRH suprime la producción hipofisaria de LH y testosterona a las tres semanas de iniciado el tratamiento mediante un aumento de la refractariedad de los receptores situados en la hipófisis y en los testículos (352), aunque en una primera fase puede estimular su liberación.

Actualmente existen varios análogos comercializados de eficacia comparable, siendo los más usados el leuprolide acetato, que se administra a dosis de 1 mg/día ó 7.5 mg/mes subcutáneo en su presentación depot (101), la buserelina que puede ser aplicada por vía intranasal a razón de 0.4-1.2 mg/día o subcutánea a dosis de 0.05-1.5 mg/día (90), y la goserelina con efecto depot, 3.6 mg/mes por vía subcutánea.

A pesar de una tasa de respuesta clínica inicial del

70-80 %, tanto la castración quirúrgica como química (agonistas LHRH), van seguidas por lo general y en un tiempo variable de una recaída en la que la enfermedad no sólo progresa sino que se hace insensible a la manipulación hormonal (60).

Dos teorías basadas en la heterogeneidad tumoral intentaron explicar este hecho. Una mantiene que el crecimiento progresivo de una subpoblación de células andrógeno-resistentes sería la responsable de la recaída (163). La otra inculpa a un clon de células hipersensibles que continuaría su crecimiento bajo el estímulo de niveles extremadamente bajos de andrógenos, pese a la inhibición del resto de las células tumorales tras la supresión de los andrógenos testiculares (193,196).

Algunos estudios comunican una tasa de respuestas objetivas entre el 30-60 % mediante adrenalectomía, hipofisectomía o tratamiento con aminoglutetimida después de recaída en pacientes castrados o en tratamiento con estrógenos, lo que vendría a apoyar la teoría de la participación de los andrógenos adrenales en la estimulación de subpoblaciones hipersensibles (50) y justificaría la instauración del bloqueo androgénico completo. En consecuencia, para estos autores, sólo una supresión total de las fuentes testicular y adrenal sería eficaz en el control de las diferentes poblaciones celulares tumorales.

En base a ello, LABRIE y COLS. en 1982 formularon el

término "Terapia Combinada" para describir una nueva modalidad terapéutica para el cáncer de próstata avanzado consistente en la supresión androgénica de origen testicular y adrenal (193).

Este término, que vendría a sustituir al de bloqueo androgénico completo, designa el uso combinado de un antiandrógeno puro y la castración quirúrgica o química mediante agonistas LHRH, estrategia que favorece la reducción de los niveles de testosterona a prácticamente cero, neutralizando además los andrógenos de origen suprarrenal y los de conversión periférica (187,194), y la elevación inicial de los andrógenos séricos inducida por los análogos LHRH (188).

Su empleo ha sido ampliamente documentado por el grupo de investigadores canadienses (14,185,186,187,189,190,191,192,193,194,195,196).

La flutamida y el anandrón son los antiandrógenos puros más utilizados. La flutamida (SCH-13521) es un antiandrógeno no esteroideo sin efecto progestagénico, que no afecta la liberación de gonadotropinas ni la síntesis de testosterona. Ejerce su acción inhibiendo el complejo proteico receptor de la dihidrotestosterona (259). Habitualmente se administra a una dosis oral de 750 mg/día repartidos en tres tomas.

La nilutamida o anandrón (RU-23908) a dosis de 300 mg/día, se fija a los receptores androgénicos impidiendo una efectiva

translocación del complejo al núcleo (284).

Un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico sobre 617 pacientes sin tratamiento previo, en estadio D2, financiado por el U.S. National Cancer Institute (NCI), reveló que el índice de supervivencia para el cáncer de próstata avanzado era mayor con terapia combinada que con monoterapia y que el bloqueo androgénico completo con leuprolide y flutamida ofrecía algunas ventajas sobre el leuprolide sólo (61).

Mientras que no existen dudas acerca de la utilidad de la combinación de antiandrógenos y agonistas en la prevención de los efectos indeseables derivados de la elevación transitoria de la testosterona al inicio del tratamiento con análogos LHRH, quedan por concretar las ventajas que pueda representar sobre las tasas de remisión y supervivencia, habiéndose publicado resultados y conclusiones contrapuestas como refleja la revisión de SCHROEDER (311).

Tampoco existe unificación de criterios en cuanto al momento de iniciación de la terapia. Mientras unos preconizan su uso desde el mismo instante del diagnóstico en base a la heterogeneidad de la enfermedad, su progresión inevitable si no son tratados y la mejoría en la calidad de vida cuando lo son (260,333), otros no han apreciado beneficios con la instauración de una terapia hormonal antes del desarrollo de síntomas de enfermedad metastásica (35).

2.5.6.3. NIVELES SERICOS HORMONOENZIMATICOS PREVIOS AL TRATAMIENTO. SIGNIFICACION CLINICA.

PROLACTINA

La influencia de la prolactina sobre la glándula prostática, indirectamente mediante la estimulación de la síntesis de andrógenos, el sinergismo con la LH a nivel testicular y la ACTH a nivel suprarrenal, y directamente, facilitando la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, la utilización de testosterona y su conversión a dihidrotestosterona y potenciando la acción de los andrógenos, ha sido ampliamente documentada (125,126,223,298,326,348). Su presencia se hace igualmente necesaria para una correcta función testicular y el crecimiento de los órganos sexuales (136,137).

Su liberación por la hipófisis, es periódica y pulsátil, siguiendo un ritmo nictameral (266). El sueño (307), el stress psíquico y físico (265) y algunos compuestos fisiológicos y farmacológicos (223), pueden hacer variar sus niveles sanguíneos.

A pesar del reconocido efecto de la hormona sobre la próstata, no hay evidencias que permitan asignarle un papel en la formación o progresión de la enfermedad tumoral prostática, quizás debido a las fluctuaciones que puede presentar en sus niveles circulantes (1,29,125,133,145,201,298). Sí parece

sin embargo demostrada su relación en estudios con animales y con células prostáticas humanas "in vitro" (1).

Se aceptan como normales, valores séricos entre 5 y 8 ng/ml, medidos con técnicas de fluoroinmunoanálisis.

Varios autores han comunicado elevaciones en los niveles séricos de prolactina entre el 15 y el 20 % de los pacientes con cáncer de próstata (10,11,34,220,225).

HAAPIAINEN y cols. no encuentran diferencias significativas al comparar los valores pretratamiento de prolactina entre pacientes M0 y M1 (133). RANNIKKO y cols. obtienen iguales conclusiones, aunque observan una mayor tendencia hacia valores elevados en el grupo con metástasis (283). Sobre 86 pacientes con cáncer prostático en diferentes estadios evolutivos, MAGANTO y cols. observan que en la enfermedad metastásica se presenta una mayor tendencia a la hiperprolactinemia previa al tratamiento que en la no diseminada, correspondiendo el 70.5 % de las hiperprolactinemias en este estudio, a pacientes M1 (220). Sin embargo, podría criticarse que el número de pacientes con metástasis era algo más del doble que los no diseminados, por lo que de los 17 enfermos con hiperprolactinemia, cabría esperarse un mayor número de M1 que de M0. En base a esto, las cifras resultantes no diferirían significativamente, dado que el 17.8 % de los pacientes M0 presentarían valores de prolactina sérica elevados, frente a un 20.6 % de los M1 con

idéntica elevación.

Para algunos, los pacientes con cáncer de próstata que muestran hiperprolactinemia presentan un nivel androgénico más bajo que los normoprolactinémicos (225).

Numerosos autores han intentado determinar si existen diferencias entre los niveles séricos de prolactina en pacientes con cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna o en controles sanos, con resultados dispares (11,128, 140,141,144,165,283,290,306).

RANNIKKO y cols. no encuentran diferencias significativas al relacionar los niveles de la hormona con el grado de diferenciación tumoral (283).

Aunque los niveles plasmáticos de prolactina obtenidos por ADLERCREUTZ y cols. en los pacientes con buena respuesta al tratamiento fueron un 30 % más bajos que en los no respondedores, estas diferencias no fueron consideradas pronunciadas; no obstante, concluyen en su estudio que podría ser usada como predictor del pronóstico en el cáncer del próstata (1). Se ha estimado que la hiperprolactinemia previa al tratamiento suele ser signo de mala respuesta a la terapéutica y mala evolución en estos tumores, estando asociada con la progresión de la enfermedad (225,239), considerando algunos que esta elevación hormonal puede ser la causa de la hormonorresistencia en ciertos enfermos, debido al

sinergismo androgénico de la prolactina (142). Otra serie de trabajos no encuentran que tenga ningún valor pronóstico (1,20,29,145,248,334).

HARPER y cols. coinciden con RUI y PURVIS al considerar que la sobrevida no guarda relación con los niveles de prolactina (145,298); otros autores han aportado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia, comparando los grupos normo e hiperprolactinémicos, con una sobrevida mayor para los niveles de prolactina normal (220,239,262).

TESTOSTERONA

La función reguladora que ejerce la testosterona sobre los mecanismos de crecimiento y diferenciación prostáticos, a través de su metabolito, la 5-dihidrotestosterona, es sobradamente conocida, al igual que la influencia sobre el desarrollo de los tumores que asientan en esta glándula y la hormonodependencia de la mayoría de éstos. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual los esteroides sexuales secretados por los testículos participan en el desarrollo del cáncer prostático (240).

MEIKLE, SMITH y STRINGHAM, encuentran una tasa de aclaramiento de testosterona elevada y un incremento en la conversión de testosterona a 5-dihidrotestosterona en pacientes con neoplasia de próstata (240).



DOERING y cols. admiten como normal un nivel medio de testosterona plasmática en el varón adulto de 611 ± 186 ng/100 ml, aunque para un sujeto determinado, los niveles pueden oscilar a lo largo del día hasta en un 21 % (75). SOLOWAY y cols. fijan estos valores medios entre 300 y 800 ng/100 ml (332). Otros amplian este margen, desde 350 a 1030 ng/ 100 ml, estimando como nivel de castración, el situado por debajo de los 50 ng/ 100 ml (119).

Pueden considerarse normales valores entre 3 y 8 ng/ml medidos por fluoroinmunoanálisis.

BURGOS y cols., en un estudio en el que participaban 58 pacientes con cáncer de próstata avanzado, encuentran unos niveles normales de testosterona sérica en el 62.2 % y descendidos en el 37.8 % (34).

No han sido comunicadas diferencias significativas en los niveles pretratamiento de testosterona sérica entre grupos M0 y M1 (133), aunque algunos sí han apreciado una tendencia a mostrar valores más bajos los pacientes con enfermedad diseminada (283).

Intentos para determinar si existen diferencias entre los niveles séricos de testosterona en pacientes con carcinoma prostático, hipertrofia benigna de próstata o en controles sanos, han resultado dispares (11,113,134,139,144,306).

Se ha observado que pacientes por debajo de los 65 años

que desarrollan un cáncer de próstata no muestran niveles sanguíneos elevados de testosterona, sino próximos a los límites bajos de la normalidad (241,395). Estos autores sugieren que podría deberse a un metabolismo acelerado de la testosterona plasmática con una tasa de producción normal, o bien a un aclaramiento normal con una disminución en la tasa de producción del esteroide. RANNIKKO y cols. no aprecian diferencias significativas en relación a la edad ni al grado de diferenciación tumoral (283). Se especula también con la posibilidad de que los pacientes con niveles elevados pretratamiento de testosterona, tuvieran un tejido prostático capaz de mantener un alto grado de diferenciación y respondieran por ello bien a la terapia antiandrógena (145). De igual forma, un predominio de clones celulares andrógenoindependientes podría condicionar la presencia de niveles elevados de hormona luteinizante y descendidos de testosterona, indicadores conjuntamente de una reducción en la actividad funcional del eje pituitariogonadal.

No se ha determinado aún fehacientemente la relación entre los niveles pretratamiento de testosterona, número de respuestas objetivas y periodo libre de progresión. ADLERCREUTZ y cols. encuentran unos niveles medios de testosterona plasmática significativamente más altos en pacientes con mejor respuesta al tratamiento (1). KREISS y cols., sobre 118 pacientes en estadio D, comunican que aquellos con niveles iniciales de testosterona por encima de

250 ng/ 100 ml, en un análisis univariante, muestran una mejor tasa de respuesta, con una $p= 0.0005$ (182). SOLOWAY y cols. en una serie similar en estadio D2 y un seguimiento medio de 21 meses, concluyen que un nivel pretratamiento de testosterona por debajo de 300 ng/ 100 ml se asocia con una más rápida progresión de la enfermedad, cifrando en 2.2 veces más, las posibilidades de ésta si se compara con las del grupo con tasas de testosterona superiores a los 300 ng / 100 ml (332). HICKEY, TODD y SOLOWAY determinan que los niveles pretratamiento de testosterona sérica pueden predecir la probabilidad de respuesta satisfactoria a la terapia de deprivación androgénica, tras comprobar que sólo 1 de 15 pacientes en estadio D2 con más de 500 ng/100 ml progresó inmediatamente tras iniciar el bloqueo androgénico, y en ninguno con niveles inferiores a 200 ng/100 ml se obtuvo regresión tumoral objetiva (147).

Amplias series como la de HARPER, PIERREPOINT y GRIFFITHS para el British Prostate Study Group, en la que participaron 222 pacientes con cáncer de próstata vírgenes de tratamiento, apoyan la afirmación de que niveles bajos de testosterona sérica se asocian a una significativa reducción en la tasa de supervivencia, mientras que niveles elevados de la hormona se acompañan de una sobrevida mayor (145). Idénticas conclusiones son comunicadas en otros estudios (133,288,393).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con

estas correlaciones. BURGOS y cols. no dan valor a las determinaciones iniciales de testoterona como predictores de la respuesta a la terapéutica hormonal (34); HOUGHTON y JACOBS tampoco encuentran relación al evaluar, a los 6 meses, la respuesta obtenida tras la orquiectomía (151).

Pese a algunas valoraciones contrarias, parece pues existir una mayoritaria opinión sobre el valor predictivo de los niveles bajos de testosterona plasmática en la respuesta tumoral a la deprivación androgénica, habiendo sido propuesto su empleo como marcador pronóstico por diversos autores (1,133,145,386).

INDICE TESTOSTERONA/PROLACTINA

La relación T/Prl ha sido utilizada en la predicción de respuesta al tratamiento en el cáncer de próstata. ADLERCREUTZ y cols. fueron los primeros en preconizar su uso. En su experiencia, altos valores se siguieron de buena respuesta en el 100 % de los 32 enfermos evaluados. Sin embargo, sólo el 50 % de los que presentaron valores bajos, respondieron adecuadamente tras la deprivación hormonal. Concluyen afirmando que el índice T/Prl permitiría, si el cociente es elevado, seleccionar previamente al tratamiento endocrino, un grupo de pacientes que obtendrían una respuesta primaria favorable. Los niveles bajos no permitirían predecir la respuesta (1).

Para BURGOS y cols., un índice T/Prl elevado se asocia con mayor probabilidad de evolución hacia la regresión, no apreciando en su serie que éste tenga valor discriminativo para períodos de duración de la respuesta superior a 12 meses, ni influencia en la supervivencia (34).

HORMONAS LUTEINIZANTE Y FOLICULOESTIMULANTE

Al igual que la prolactina y la hormona de crecimiento, las gonadotrofinas hipofisarias pueden actuar sobre la próstata directa o indirectamente estimulando la síntesis de andrógenos testiculares. Su liberación es pulsátil, con una secreción continua basal.

El papel que desempeñan en el desarrollo de los tumores prostáticos no está aclarado. RANNIKKO y cols. observan que los pacientes con metástasis presentan una mayor tendencia que los no metastásicos hacia valores elevados de LH sérica, aunque las diferencias no son significativas, al igual que los mayores de 70 años. En el mismo estudio, tampoco se aprecian diferencias significativas en los niveles de LH y FSH atendiendo al grado de diferenciación tumoral (283).

Los valores normales están comprendidos entre 2-14 mU/ml para la LH y 2-10 mU/ml para la FSH, medidos mediante fluoroinmunoanálisis.

Numerosos trabajos han intentado determinar si existen

diferencias entre los niveles séricos de ambas hormonas hallados en los pacientes con cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna o en controles sanos, con resultados dispares (11,141,144,283,290).

BURGOS y cols. comunican para el cáncer de próstata valores elevados de LH en el 16.7 % y de FSH en el 33 %, no encontrando diferencias apreciables entre los niveles plasmáticos iniciales y la respuesta al tratamiento (34).

HOUGHTON y JACOBS tampoco encuentran relación entre los niveles de LH pretratamiento y la respuesta a la orquiectomía evaluada a los 6 meses de efectuada ésta (151). ADLERCREUTZ y cols. observan que los valores medios de LH en plasma eran un 80 % más altos en pacientes con buena respuesta, aunque sin significación estadística. Los valores de FSH no variaron en ambos grupos (1).

Para HARPER y cols., los valores iniciales de LH y FSH en el cáncer de próstata metastásico no muestran ninguna relación con la supervivencia (145).

FOSFATASA ALCALINA

Producida fisiológicamente en hueso, tracto hepatobiliar, mucosa intestinal, riñón y placenta, se ha constatado que diversos tumores pueden, a su vez, sintetizarla (335). De otra parte, la elevación de sus niveles plasmáticos en la

enfermedad tumoral maligna es consecuencia, la mayoría de la veces, de diseminación ósea o hepática.

Su determinación sérica ha sido ampliamente utilizada en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata, dada su buena sensibilidad, que no especificidad, y su correlación con la evolución de la lesión ósea metastásica (155,224). WAJSMAN y cols. consideran que la fosfatasa alcalina es, junto con la ácida, un excelente marcador biológico de las neoplasias prostáticas, de gran utilidad en el diagnóstico y evolución de las mismas (370).

Sus niveles normales oscilan entre 98 y 279 mU/ml.

Han sido comunicadas elevaciones entre el 60 y el 100 % de los pacientes con enfermedad diseminada (34,59,120,224,245,246,319,370); FOSSA y cols., sin embargo, sólo la observan en su serie en el 29 % de los casos (94).

Para CATALONA y SCOTT (46), los títulos de fosfatasa alcalina se hallan en estos pacientes, más frecuentemente elevados que los de fosfatasa ácida, constituyendo para algunos autores una constante en presencia de metástasis óseas, y estableciendo por ello una estrecha y fiable relación con los resultados obtenidos mediante gammagrafía ósea (44,57,224,246).

MONTERO y URRUTIA destacan, como uno de los aspectos más característicos de la determinación de fosfatasa alcalina

sérica en el cáncer de próstata, la amplia dispersión de sus valores y los incrementos constantes y significativos en el estadio D, con independencia del grado de diferenciación celular tumoral (246). EMTAGE, LEWIS y BLACKLEDGE, tampoco encuentran correlación entre el grado histológico y los niveles enzimáticos (82). Sin embargo, para LAMMEL y cols., los tumores pobremente diferenciados y los no respondedores presentan, con mayor frecuencia que en otros subgrupos, elevaciones en los niveles séricos, estableciendo como significativas las diferencias halladas (198).

WAJSMAN y cols., en un estudio con 105 pacientes en estadio D, correlacionan los valores sanguíneos de fosfatasa alcalina pretratamiento con la respuesta clínica determinada acorde a los criterios del NPCP, y observan que aquellos con un más bajo nivel enzimático consiguen la mejor respuesta, no respondiendo al tratamiento los que mostraron cifras más elevadas. Concluyen otorgando a esta determinación, un valor pronóstico como predictor de la respuesta al tratamiento (370). De igual forma, KREISS y cols. comunican en un análisis univariante, una mejor tasa de respuesta en pacientes con niveles inferiores a las 115 UI/l (182).

La EORTC, en un estudio en el que participaron 436 pacientes con cáncer de próstata avanzado, establece que cualquier elevación de la fosfatasa alcalina conlleva un peor pronóstico (368), atribuyéndole incluso más valor que a la

elevación de fosfatasa ácida, en contraposición con los hallazgos del estudio VACURG, en el que se considera mejor indicador pronóstico a esta última (37). Otros autores también coinciden en establecer un peor pronóstico para los pacientes con valores pretratamiento elevados de fosfatasa alcalina (175).

FOSFATASA ACIDA TOTAL Y PROSTATICA

Originada en las células epiteliales prostáticas, la fosfatasa ácida es, en condiciones normales, secretada a la luz glandular y vehiculizada a través del fluido seminal (77,123). Aunque las mayores concentraciones de la enzima han sido detectadas en la glándula prostática (229), otros órganos de la economía pueden igualmente producirla (99,320).

No se conoce hasta el momento cual es la función fisiológica de esta enzima. Sin embargo, su determinación sérica es de gran utilidad en la estadificación y monitorización del cáncer de próstata (146,329).

Habitualmente se admiten límites superiores de la normalidad por debajo de las 5 mU/ml para la fosfatasa ácida y de 0.5 mU/ml para su fracción prostática, medidas mediante técnicas enzimáticas (8,24,78,93,130,154,177,179,293,318). La manipulación glandular previa o de la muestra, puede alterar equívocamente los valores (268).

Pueden considerarse normales valores entre 2 y 5 mU/ml para la fosfatasa ácida total y entre 0.05 y 1.5 para su fracción prostática.

MANNINI y cols. comunican fluctuaciones en los niveles séricos de la enzima en un período de 24 horas determinados mediante radioinmunoanálisis, con un rango que oscila entre - 65 y + 85 % para la titulación de la fracción prostática (228). DOE y MELLINGER observan descensos de hasta el 50 % en los niveles de fosfatasa ácida sérica nocturnos en el cáncer de próstata (72). Más recientemente, BRECKMAN y cols. refieren importantes variaciones que no siguen un ritmo circadiano, sino aleatorio (27). Observaciones similares han sido formuladas por NISSENKORN y cols. para la fracción prostática determinada mediante RIA (263). DEJTER y cols. encuentran mayor variabilidad en pacientes metastásicos que en sujetos normales, sin seguir un patrón diurno o circadiano (66). Estos cambios diarios en las concentraciones de la enzima son para SIEBER y ROHNER, expresión de la variabilidad intrínseca de la actividad celular tumoral, concluyendo que determinaciones únicas pueden llevar a error cuando es usada como marcador pronóstico, dadas sus fluctuaciones diarias (322).

Desde hace más de medio siglo, diversos autores han correlacionado los niveles de fosfatasa ácida sérica con el cáncer de próstata metastásico mediante técnicas enzimáticas

(131,287,339). Posteriormente, otros métodos como el RIA han sido incorporados con la pretensión de determinar más exactamente sus niveles plasmáticos, aunque aún no se ha llegado a establecer la supremacía de ninguno de ellos en la monitorización de los pacientes metastásicos (64). FOTI y cols. (97), COOPER y cols. (54), VIHKO y cols. (363), y KILLIAN y cols. (176), concluyen que los métodos radioinmunológicos son superiores a los enzimáticos. PONTES y cols. comunican, tras evaluar una técnica enzimática y tres inmunoquímicas, que todas mostraron una buena correlación en la monitorización de los pacientes, aunque observaron un subgrupo con valores elevados mediante técnicas inmunológicas y normales mediante técnicas enzimáticas, como reflejo de una mayor sensibilidad de aquellos (279). Este mismo autor, en otro estudio, opina que no existen diferencias entre una medición y otra, cuando ambas son controladas (277). Igualmente, para GRIFFITHS (127) y ZWEIG y IHDE (396), no existen ventajas substanciales de un método sobre otro. La simplicidad y economía que supone el empleo de las mediciones enzimáticas sobre las inmunológicas, y la buena correlación que ofrecen en la monitorización de los pacientes con enfermedad avanzada, hace que siga siendo usada primordialmente en muchos Centros.

Los valores admitidos como normales utilizando técnicas enzimáticas son inferiores a 4.7 mU/ml para la fosfatasa ácida total y a 1.6 para la fosfatasa ácida prostática.

En 1938, GUTMAN y GUTMAN describen por primera vez la utilidad de la determinación de fosfatasa ácida sérica en la monitorización de pacientes con cáncer de próstata, encontrando elevación de sus niveles en 11 de 15 enfermos en estadio D2 (131). ROBINSON y cols., en 1939, la comunican elevada en 16 de 19 pacientes con enfermedad diseminada, recomendando su utilización como indicador de metástasis en el cáncer prostático (287). SULLIVAN y cols., unos años más tarde, repiten la experiencia de Gutman y Gutman, y encuentran al estudiar 130 pacientes con enfermedad diseminada, un 85 % con elevación en los niveles de la enzima (339). Numerosos estudios más recientes confirman estas elevaciones, oscilando, según las series, entre el 16 y el 100 % de los enfermos en estadio D2 (2,33,34,45,66,84,91,96,180,230,233,235,245,255,319,321,328,388,389).

NESBIT y BAUM, en una serie histórica en la que evalúan 1150 pacientes con cáncer de próstata, 495 de ellos con metástasis, encuentran en un 65 % de éstos elevación en los niveles de fosfatasa ácida sérica, frente a un 20 % en el grupo sin metástasis aparentes (261).

Otros estudios, confirman elevaciones de la fracción prostática entre el 45 y el 97 % de los pacientes metastásicos (34,49,78,94,96,127,209,226,313,314,336,355).

Según PONTES, cuando las células tumorales capaces de producir fosfatasa ácida invaden el estroma, puede detectarse

una elevación en sus niveles séricos (277). HELLER atribuye este aumento en la concentración sérica de las fosfatasas ácidas en los pacientes con cáncer de próstata, al incremento de la masa tumoral prostática y a las lesiones metastásicas, aunque refiere que posiblemente sean también importantes otros factores que facilitan su liberación a la circulación general, como la obstrucción ductal, invasión de los linfáticos y vasos sanguíneos y la extensión del tumor más allá de la cápsula prostática (146). Estudios ultraestructurales de los acinis prostáticos realizados por SALO Y RANNIKKO, han mostrado que éstos, malignizados, pierden la polaridad en la secreción y tienden a vertir más fosfatasa ácida hacia la membrana basal que hacia la luz del acini. Las células cancerosas que han invadido el estroma y pierden su conexión con el sistema ductal, secretan el enzima directamente en el intersticio y de aquí a la circulación sanguínea. Para ellos, parece lógico pensar que mientras mayor sea la masa tumoral, mayor será la concentración de fosfatasa ácida en el suero (304).

Mientras autores como DRAGO y cols. (78) y LÄMMEL y cols. (198) comunican niveles de la enzima más elevados en los tumores más indiferenciados, y cercanos a la normalidad en los bien diferenciados, otros observan valores normales en una alta proporción de pacientes con tumores escasamente diferenciados, incluso con extensas metástasis, debido a la merma que, según piensan, existe en la capacidad de síntesis de la hormona (74,127,199,246).

En contraposición, otros estudios no han mostrado correlación significativa alguna entre grado histológico y niveles de fosfatasa ácida (82,250).

Para LÄMMEL y cols., existen más posibilidades de regresión completa tras el inicio de la terapia en los pacientes con niveles enzimáticos próximos a la normalidad, observando diferencias altamente significativas en relación a otros grupos de pacientes con tumores pobremente diferenciados (198). Resultados similares son reportados por otros autores (12,78,250,273,299). No siempre ha sido posible demostrar correlación significativa entre los niveles pretratamiento de fosfatasa ácida y el intervalo libre de progresión (28, 182,240,332,388).

La EORTC, en un análisis multivariante para la identificación de factores pronósticos en el cáncer de próstata avanzado, y sobre un total de 436 pacientes, concluye que sólo el grupo con valores por encima del doble del límite superior normal de fosfatasa ácida, tenía un peor pronóstico (368). BYAR Y CORLE, en un estudio para el VACURG, indican que los niveles séricos de fosfatasa ácida situados en el límite superior de la normalidad, pero dentro de ésta, implican peor pronóstico que los situados en el límite inferior. Sin embargo, una vez que la concentración de la enzima está elevada, la relación entre el valor absoluto y el pronóstico es inexacta, no demostrando ser un factor pronóstico

independiente del volumen tumoral (38).

Otros autores consideran sin reservas que una elevación de fosfatasa ácida está asociada significativamente con un peor pronóstico (72,152,273,299). MULDEUS y cols., por el contrario, no encuentran ninguna relación entre los niveles pretratamiento y la respuesta o sobrevida del paciente (253).

En la amplia serie de NESBIT y BAUM, observan una más baja supervivencia en el grupo que presentaba cifras elevadas de la enzima en comparación con los que mantenían valores normales de la misma, aunque esta parte del estudio esta efectuada en base a pacientes sin enfermedad metastásica evidente (261). SCHULZE, ISAACS y SENGE, comunican una supervivencia máxima de 47 meses en el grupo de pacientes con metástasis óseas y elevación de las cifras de fosfatasa ácida (313). MATZKIN y cols., sin embargo, no encuentran ninguna relación entre los niveles pretratamiento de fosfatasa ácida próstatica y la supervivencia de los pacientes (235).

Como puede deducirse, existe unanimidad en la mayoría de los autores en asignarle a la fosfatasa ácida un papel primordial en la valoración y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata, aunque hay disparidad de criterios al atribuirle un valor pronóstico.

3. JUSTIFICACION DEL PRESENTE ESTUDIO

La mayor expectativa de vida en la actualidad y la mejora en la metodología diagnóstica en el cáncer de próstata, han conducido a un aumento en la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

El Instituto Nacional del Cáncer Americano (NCI) enmarcó al cáncer de próstata como la tercera neoplasia más frecuente en el hombre durante 1986 (324) y causante de aproximadamente el 10 % de todas las muertes en este período de varones por cáncer (3,323).

Se estima que esta neoplasia, la más frecuente actualmente del varón para algunos autores (242), causará 30.000 muertes en EEUU a lo largo de 1991, con una incidencia de 100.000 nuevos casos, de los que un 20 % aparecerá en menores de 65 años y un 80 % en mayores de esta edad. Esta alta tasa de incidencia anual viene a significar que 1 de cada 20 estadounidenses blancos y 1 de cada 10 negros, desarrollará eventualmente un cáncer de próstata (242,316).

En España se calcula que hasta 1979 fallecían por esta causa 12.6 por cada 100.000 varones al año (302), habiéndose comunicado desde 1950 un aumento en las tasas de mortalidad estandarizada (9,302).

Desde que en los trabajos de HUGGINS y HODGES (156,157) quedara establecida la hormonodependencia del adenocarcinoma prostático, y en base a ellos, se han empleado diferentes

modalidades terapéuticas que, teniendo por finalidad el bloqueo androgénico, conseguían un porcentaje de respuesta en la enfermedad diseminada de aproximadamente un 60 % durante un período de tiempo variable (112,374), aunque sin demostrarse por el momento un aumento de la supervivencia.

La tasa anual de muerte por esta enfermedad tampoco ha descendido pese a la introducción, hace 40 años, de la terapia endocrina estandar (70). BOCCON-GIBOD comunica una tasa de mortalidad a los 6 meses y 3 años del 10 y 50 % respectivamente, sobreviviendo sólo el 10 % a los 10 años (23). De forma similar, el VACURG establece para el estadio D2 una tasa de mortalidad del 50 % a los 30 meses y del 80 % a los 60, con una supervivencia del 10 % a los 10 años (21). La gran mayoría de los pacientes que progresan tras una respuesta objetiva al tratamiento endocrino, mueren dentro de los dos siguientes años (325).

Como vemos, la magnitud del problema es importante, haciéndose cada vez más necesaria la disponibilidad de terapias alternativas o complementarias eficaces al bloqueo androgénico, máxime si consideramos que el modelo de "adaptación ambiental" de Noble puede explicar la progresión tras un período de respuesta a la terapia de ablación androgénica.

La heterogeneidad celular y morfológica que caracteriza al cáncer de próstata condiciona diferentes respuestas al

tratamiento de deprivación hormonal, dependiendo en gran medida del porcentaje de células andrógenodependientes del tumor. Esta variabilidad en la composición tumoral, explica la dificultad que supone predecir con exactitud cual va a ser la evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento, así como la duración de la misma en un paciente dado.

La edad, herencia, raza, estado nutricional, metabólico-hormonal e inmunocompetente, crecimiento tumoral, contenido nuclear de receptores androgénicos, ploídia tumoral, grado de redondez nuclear y la existencia de infiltración perivascular, linfática o perineural, han sido postulados, entre otros, como factores que podrían influir sobre la historia natural de la enfermedad y determinar por tanto su evolución, sin que ninguno de ellos haya mostrado, por el momento, valor como variable pronóstica independiente del resto. Diversas determinaciones hormonoenzimáticas han sido también utilizadas para establecer igualmente su relación con la respuesta al tratamiento hormonal del cáncer de próstata.

Aunque la terapia de deprivación hormonal siga siendo hoy día el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de próstata diseminado, existen otras opciones terapéuticas que son ensayadas en pacientes inicialmente no respondedores y en aquellos que se tornan refractarios al tratamiento endocrino.

La existencia de un método capaz de definir en el momento del diagnóstico qué grupo de pacientes no responderá al

tratamiento hormonal, permitiría incluirlos más tempranamente y por tanto, en una fase menos evolucionada de la enfermedad, en otras modalidades de tratamiento alternativo que pudiera significar algún aumento en la esperanza de vida.

Se pretende con este trabajo establecer cuál es el valor predictivo del grado de diferenciación histológico y de las determinaciones séricas pretratamiento de prolactina, testosterona, hormonas luteinizante y folículoestimulante, fosfatasa alcalina, ácida y ácida prostática en relación al tipo y duración de la respuesta al bloqueo androgénico y sobrevida global en los pacientes con adenocarcinoma de próstata diseminado, con el fin de determinar la población de no respondedores y de mal pronóstico, y posibilitar la inclusión de los mismos en otras modalidades terapéuticas más apropiadas en un momento menos evolucionado de la enfermedad, liberándolos de los efectos feminizantes del tratamiento hormonal.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. MATERIAL

Para este estudio han sido seleccionados 33 pacientes de un total de 59, con adenocarcinoma de próstata metastásico diagnosticados desde Octubre de 1986 a Octubre de 1989, en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

El diagnóstico de certeza fue establecido mediante examen histopatológico del material obtenido por biopsia transrectal, determinándose el grado de extensión tumoral en función de los resultados analíticos, radiológicos, sonográficos, gammagráficos y tomodensitométricos.

Los criterios exigidos para la inclusión de cada paciente en este estudio fueron:

- 1.- Haber sido diagnosticado de un adenocarcinoma de próstata metastásico (estadio D2 de la clasificación de Whitmore-Jewett).
- 2.- No haber estado sometido a tratamiento previo antitumoral o bajo la influencia de medicamentos que pudieran modificar los niveles séricos hormonoenzimáticos sometidos a estudio.
- 3.- Poder determinar en cada uno, los niveles séricos pretratamiento de prolactina, testosterona, índice testosterona/prolactina, hormona luteinizante, hormona folículoestimulante, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida total y fracción prostática.

- 4.- Haber recibido tratamiento posterior a la recogida de la muestra sanguínea, con bloqueo androgénico completo (quirúrgico o químico).
- 5.- Reunir criterios que permitieran establecer su evolución según el National Prostatic Cancer Treatment Group (NPCTG), antes llamado National Prostatic Cancer Project (NPCP).
- 6.- Control al primer mes de iniciar el tratamiento y luego trimestralmente, con evaluación exacta de la respuesta.
- 7.- Conocer con exactitud el tiempo de duración de la respuesta desde el inicio del tratamiento, y la supervivencia.
- 8.- Conocimiento y aceptación expresa del paciente a ser incluido en el estudio.
- 9.- Supervivencia mínima de 3 meses desde el diagnóstico.

Fueron excluidos del estudio los pacientes que aún cumpliendo estos requisitos, fallecieron por otras causas no relacionadas directamente con el tumor.

Para la determinación del grado de diferenciación tumoral se empleó la clasificación de Mostofi, que hace referencia al grado de diferenciación citológica y glandular, y distingue entre bien, moderado y mal diferenciado.

Se instauró tratamiento con bloqueo androgénico completo una vez confirmada la naturaleza y extensión del proceso. En 5 casos, se procedió a la orquiectomía subalbugínea asociada a flutamida a dosis de 250 mgr. cada 8 horas por vía oral, y en los 28 casos restantes, se practicó la castración química

mediante acetato de leuprorelina en su formulación depot, a dosis de 7.5 mgr. por vía intramuscular o buserelina subcutánea a razón de 1.5 mgr/día, precedida una semana antes y continuada posteriormente a la aplicación del agonista LHRH, de flutamida 750 mgr/día repartida en tres tomas por vía oral, con el fin de prevenir y minimizar los efectos indeseables derivados de la elevación transitoria de los niveles séricos de testosterona al inicio del tratamiento con análogos LHRH.

Nivel cultural, grado de cooperación del enfermo, estado general del mismo y preferencia del paciente fueron, entre otros, los factores que indujeron a la realización de una u otra modalidad de castración. A 5 de los 33 pacientes de nuestro estudio se les practicó orquiectomía subalbugínea, y al resto castración química mediante la asociación de análogos LHRH y antiandrógenos.

La respuesta al tratamiento fue evaluada en cada paciente atendiendo a los criterios del National Prostatic Cancer Treatment Group (NPCTG) al primer mes de instaurar el tratamiento y trimestralmente, hasta la conclusión del estudio.

El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento a la modificación del primer parámetro que indica el inicio de la progresión, fue considerado como tiempo de duración de la respuesta.

El tiempo de supervivencia se definió como el intervalo comprendido desde el diagnóstico de certeza hasta la última revisión o el exitus.

Durante el estudio fallecieron el 63.3 % de los pacientes (21 casos).

Los datos referentes a edad, grado de diferenciación y modalidad de tratamiento en cada paciente, quedan reflejados en la tabla III.

CASOS	EDAD	GRADO DIF.	TRATAMIENTO
1	60	BIEN	AG + AN
2	76	MODERAD	AG + AN
3	61	MODERAD	AG + AN
4	73	MODERAD	OR + AN
5	57	MAL	OR + AN
6	83	BIEN	AG + AN
7	73	MAL	AG + AN
8	66	MODERAD	AG + AN
9	75	MAL	AG + AN
10	81	MODERAD	AG + AN
11	65	BIEN	AG + AN
12	71	MAL	AG + AN
13	66	BIEN	OR + AN
14	65	MODERAD	AG + AN
15	76	BIEN	AG + AN
16	77	BIEN	AG + AN
17	64	MODERAD	AG + AN
18	74	MAL	OR + AN
19	68	MODERAD	AG + AN
20	78	BIEN	AG + AN
21	73	BIEN	AG + AN
22	71	MODERAD	OR + AN
23	64	BIEN	AG + AN
24	79	BIEN	AG + AN
25	69	MODERAD	AG + AN
26	70	BIEN	AG + AN
27	66	MODERAD	AG + AN
28	67	BIEN	AG + AN
29	50	MAL	AG + AN
30	80	BIEN	OR + AN
31	83	BIEN	AG + AN
32	68	MAL	AG + AN
33	79	MODERAD	AG + AN

TABLA III.- Descripción de la muestra según edad, grado de diferenciación y modalidad de tratamiento empleada

AG = Agonistas LHRH
OR = Orquiectomía subalbugínea
AN = Antiandrógenos

4.2. METODOS

Una vez seleccionados los pacientes y con el conocimiento y aceptación de estos para su inclusión en el estudio, se procede a venopunción cubital y extracción sanguínea lo más cercana posible a las 9 horas de la mañana, para la determinación de los niveles séricos de prolactina, testosterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículoestimulante (FSH), fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida total y prostática.

Se evitó cualquier manipulación uretroprostática previa a la extracción con una antelación de al menos 15 días, así como la prescripción de determinados medicamentos, para obviar incrementos no reales en los niveles hormonoenzimáticos analizados.

Tras la obtención de la muestra, se instaura tratamiento con bloqueo androgénico completo y se analiza la respuesta al mes y trimestralmente, según los criterios del NPCTG.

Los niveles séricos de prolactina, testosterona, hormona luteinizante y hormona folículoestimulante se determinaron mediante fluoroinmunoanálisis en un fluorímetro Delphia. Las de fosfatasa alcalina, ácida total y ácida prostática, se procesaron mediante técnicas enzimáticas en un autoanalizador Hitachi 707.

Se especifican para cada paciente de la muestra, la edad, tiempo de respuesta, periodo de supervivencia, y niveles hormonoenzimáticos séricos, determinando la media, desviación estándar, rango, error estándar de la media y coeficiente de variación para cada variable.

Se relacionan la edad, grado de diferenciación y niveles séricos hormonoenzimáticos pretratamiento con la supervivencia y el tiempo de duración de la respuesta, pretendiendo con ello establecer cuál es el valor pronóstico de estas determinaciones.

Se muestran gráficamente las correlaciones obtenidas.

4.3. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de los resultados obtenidos fue realizado mediante ordenador IBM PC-386/MS-DOS y el programa BMPD Statistical Software.

En el apartado Resultados, se han elaborado tablas descriptivas en las que se muestran la supervivencia, tiempo de respuesta y niveles séricos de la hormona o enzima en cada uno de los pacientes. Posteriormente, se reflejan la media, desviación estándar, rango de la variable, error estándar de la media y coeficiente de variación, con el fin de representar la dispersión de los valores obtenidos, sin pretender con ello establecer criterios de significación estadística.

Se estratifican los pacientes atendiendo a los valores de la variable a estudio, y se determina en cada grupo el porcentaje de pacientes de la muestra.

Se correlaciona cada una de las variables con la supervivencia y el tiempo de respuesta al tratamiento de deprivación androgénica, determinando en cada uno de los grupos la supervivencia media, número de pacientes vivos y fallecidos durante el estudio, y el tiempo de respuesta. Para determinar el grado de significación estadística de estas correlaciones, hemos empleado el test no paramétrico de Mantel-Cox, fijando como significativo un valor de "p" igual o

inferior a 0.05. Se representa gráficamente la supervivencia y tiempo de respuesta acumulados para cada variable, de forma univariada, mediante curvas de Kaplan-Meyer.

5. RESULTADOS

5.1.- GENERALES

De un total de 59 pacientes estudiados consecutiva y prospectivamente en el Servicio de Urología del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" desde Octubre de 1986 a Octubre de 1989, han cumplido los criterios de inclusión en este estudio 33 pacientes entre 50 y 83 años y con los siguientes parámetros estadísticos referidos a la edad:

- Media: 70.5 años
- Desviación estándar: 7.71
- Error estándar de la media: 1.34
- Coeficiente de variación: 0.109

La supervivencia global osciló entre los 3 y 41 meses, con los siguientes parámetros estadísticos:

- Tiempo de supervivencia medio: 22.4 meses
- Desviación estándar: 10.66
- Error estándar de la media: 1.85
- Coeficiente de variación: 0.47

El 60.6 % de los pacientes (20 enfermos) fallecieron en el transcurso del estudio.

El tiempo de respuesta global varió entre 1 y 32 meses, con los siguientes parámetros estadísticos:

- Tiempo medio de respuesta: 11.9 meses
- Desviación estándar: 8.56
- Error estándar de la media: 1.48
- Coeficiente de variación: 0.71

5.2.- EDAD

En la Tabla I quedan reflejadas la edad, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los pacientes del estudio.

Paciente	Edad	Supervivencia	T ₀ Respuesta	Evolución
1	60	15 meses	12 meses	Exitus
2	76	24 "	15 "	Vivo
3	61	24 "	24 "	Vivo
4	73	24 "	24 "	Vivo
5	57	21 "	3 "	Exitus
6	83	32 "	32 "	Vivo
7	73	7 "	6 "	Exitus
8	66	29 "	29 "	Vivo
9	75	17 "	3 "	Exitus
10	81	25 "	18 "	Exitus
11	65	29 "	18 "	Vivo
12	71	13 "	3 "	Exitus
13	66	26 "	15 "	Exitus
14	65	24 "	1 "	Exitus
15	76	39 "	12 "	Vivo
16	77	13 "	6 "	Exitus
17	64	28 "	15 "	Exitus
18	74	24 "	6 "	Exitus
19	68	3 "	1 "	Exitus
20	78	12 "	9 "	Exitus
21	73	21 "	12 "	Exitus
22	71	38 "	24 "	Vivo
23	64	41 "	18 "	Vivo
24	79	38 "	15 "	Vivo
25	69	8 "	3 "	Exitus
26	70	3 "	1 "	Exitus
27	66	34 "	21 "	Vivo
28	67	22 "	12 "	Exitus
29	50	15 "	12 "	Exitus
30	80	31 "	6 "	Vivo
31	83	37 "	12 "	Vivo
32	68	11 "	1 "	Exitus
33	79	12 "	6 "	Exitus

TABLA I.- Edad, Supervivencia, Tiempo de respuesta y Evolución.

La edad media fue de 70.5 años, con una desviación estándar de 7.71.

Se han estratificado los pacientes en tres grupos de edades:

- 50-65 años 8 pacientes (24.2 %)
- 66-75 años 15 pacientes (45.5 %)
- 76 ó más 10 pacientes (30.3 %)

* Análisis de la relación Edad / Supervivencia

La supervivencia media en los pacientes entre 50 y 65 años fue de 27.7 meses, con un error estándar de 4.20. De los 8 pacientes de este grupo, 5 fallecieron durante el estudio y 3 permanecen vivos.

En el grupo entre 66 y 75 años, la supervivencia media fue de 20.2 meses, con un error estándar de 3.38. De los 15 pacientes, 11 fallecieron y 4 siguen vivos.

De los 10 pacientes del grupo con 76 ó más años, la supervivencia media fue de 29.3 meses, con un error estándar de 4.42, habiendo fallecido 4 enfermos y continuando vivos 6.

Según el test de Mantel-Cox, no existen diferencias estadísticamente significativas que demuestren variaciones substanciales en la supervivencia media de los diferentes

grupos de edades.

En la gráfica 1 se muestran las curvas de supervivencia acumulativa para los 3 grupos de edades.

* Análisis de la relación Edad / Tiempo de Respuesta

El tiempo de respuesta medio para el grupo de pacientes entre 50 y 65 años fue de 14.3 meses, con un error estándar de 3.41.

En el grupo entre 66 y 75 años, el tiempo medio de respuesta desde el inicio del tratamiento fue de 11.9 meses, con un error estándar de 3.002.

En los de 76 ó más años, el tiempo medio de respuesta fue de 19.3 meses, con un error estándar de 5.01.

El test de Mantel-Cox mostró una $p = 0.4923$, por lo que no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de respuesta de los 3 grupos de edad.

En la gráfica 2 quedan reflejadas las variaciones en los tiempos de respuesta para cada uno de los grupos de edades.

5.3.- GRADO DE DIFERENCIACION

En la Tabla II se detallan el grado de diferenciación tumoral, supervivencia, tiempo de respuesta obtenido tras el inicio del tratamiento y evolución de cada uno de los enfermos del estudio.

Paciente	G.Dif	Supervivencia	Tº Respuesta	Evolución
1	B	15 meses	12 meses	Exitus
2	MD	24 "	15 "	Vivo
3	MD	24 "	24 "	Vivo
4	MD	24 "	24 "	Vivo
5	M	21 "	3 "	Exitus
6	B	32 "	32 "	Vivo
7	M	7 "	6 "	Exitus
8	MD	29 "	29 "	Vivo
9	M	17 "	3 "	Exitus
10	MD	25 "	18 "	Exitus
11	B	29 "	18 "	Vivo
12	M	13 "	3 "	Exitus
13	B	26 "	15 "	Exitus
14	MD	24 "	1 "	Exitus
15	B	39 "	12 "	Vivo
16	B	13 "	6 "	Exitus
17	MD	28 "	15 "	Exitus
18	M	24 "	6 "	Exitus
19	MD	3 "	1 "	Exitus
20	B	12 "	9 "	Exitus
21	B	21 "	12 "	Exitus
22	MD	38 "	24 "	Vivo
23	B	41 "	18 "	Vivo
24	B	38 "	15 "	Vivo
25	MD	8 "	3 "	Exitus
26	B	3 "	1 "	Exitus
27	MD	34 "	21 "	Vivo
28	B	22 "	12 "	Exitus
29	M	15 "	12 "	Exitus
30	B	31 "	6 "	Vivo
31	B	37 "	12 "	Vivo
32	M	11 "	1 "	Exitus
33	MD	12 "	6 "	Exitus

TABLA II.- B=bien diferenciado; M=mal diferenciado;
MD=moderadamente diferenciado

Se han estratificado los pacientes, atendiendo al grado de diferenciación tumoral según la clasificación de Mostofi, en 3 grupos:

- Bien diferenciados 14 pacientes (42.4%)
- Moderadamente diferenciados 12 pacientes (36.4%)
- Mal diferenciados 7 pacientes (21.2%)

* Análisis de la relación Grado diferenc. / Supervivencia

La supervivencia media en el grupo de tumores bien diferenciados fue de 28.5 meses, con un error estándar de 3.89. De los 14 pacientes, 7 fallecieron durante el estudio y los otros 7 siguen vivos.

En el grupo de tumores moderadamente diferenciados, la supervivencia media fue de 26.1 meses, con un error estándar de 3.98. De los 12 pacientes de este grupo, 6 fallecieron durante el estudio, continuando el resto vivos.

La supervivencia media en el grupo mal diferenciado fue de 15.4 meses, con un error estándar de 2.20. Los 7 pacientes de este grupo fallecieron durante el estudio.

Se han apreciado en este análisis diferencias estadísticamente significativas que muestran una peor supervivencia en el grupo de tumores mal diferenciados, con una $p = 0.0104$, según el test de Mantel-Cox.

La gráfica 3 muestra las curvas de supervivencia acumulada para los diferentes grupos.

* Análisis de la relación Grado diferenc. / T₀ de Respuesta

El tiempo medio de respuesta en el grupo de pacientes con tumores bien diferenciados fue de 19.6 meses, con un error estándar de 3.51.

Para el grupo con tumores moderadamente diferenciados, el tiempo medio de respuesta tras el inicio de la terapia fue de 18 meses, con un error estándar de 3.74.

En el grupo de pacientes con neoplasias mal diferenciadas, el tiempo medio de respuesta al bloqueo androgénico completo fue de 4.8 meses, con un error estándar de 1.37.

Según el test de Mantel-Cox, existen diferencias altamente significativas que señalan un más bajo período de respuesta al tratamiento en el grupo con tumores mal diferenciados, con una $p = 0.0027$.

En la gráfica 4 se muestran las curvas de tiempo de respuestas acumulados para los diferentes grupos analizados.



5.4.- PROLACTINA

En la Tabla III se detallan los niveles plasmáticos de prolactina, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los pacientes de este estudio.

Paciente	Prolact	Supervivencia	T ₀	Respuesta	Evolución
1	38.9	15 meses		12 meses	Exitus
2	5.5	24 "		15 "	Vivo
3	6.1	24 "		24 "	Vivo
4	6.3	24 "		24 "	Vivo
5	3.9	21 "		3 "	Exitus
6	6.2	32 "		32 "	Vivo
7	6.0	7 "		6 "	Exitus
8	4.3	29 "		29 "	Vivo
9	7.9	17 "		3 "	Exitus
10	9.0	25 "		18 "	Exitus
11	5.8	29 "		18 "	Vivo
12	2.8	13 "		3 "	Exitus
13	8.2	26 "		15 "	Exitus
14	4.4	24 "		1 "	Exitus
15	13.4	39 "		12 "	Vivo
16	7.2	13 "		6 "	Exitus
17	4.4	28 "		15 "	Exitus
18	13.0	24 "		6 "	Exitus
19	13.7	3 "		1 "	Exitus
20	8.0	12 "		9 "	Exitus
21	9.7	21 "		12 "	Exitus
22	7.0	38 "		24 "	Vivo
23	2.5	41 "		18 "	Vivo
24	0.7	38 "		15 "	Vivo
25	6.0	8 "		3 "	Exitus
26	6.9	3 "		1 "	Exitus
27	8.9	34 "		21 "	Vivo
28	8.5	22 "		12 "	Exitus
29	11.0	15 "		12 "	Exitus
30	33.1	31 "		6 "	Vivo
31	8.1	37 "		12 "	Vivo
32	6.8	11 "		1 "	Exitus
33	7.5	12 "		6 "	Exitus

TABLA III.- Prolact= Prolactina sérica medida por FIA en ng/ml.

Se han estratificado los pacientes en 3 grupos atendiendo a los niveles séricos de la hormona:

- Menor de 5 ng/ml 7 pacientes (21.2 %)
- 5-7.99 ng/ml 13 pacientes (39.4 %)
- Más de 8 ng/ml 13 pacientes (39.4 %)

Los valores estadísticos estimados para el total de los 33 enfermos estudiados fueron los siguientes:

- Nivel medio de prolactina sérica ... 8.84 ng/ml
- Desviación estándar 7.63
- Rango 0.7 - 38.9
- Error estándar de la media 1.32
- Coeficiente de variación 0.86

* Análisis de la relación Prolactina / Supervivencia

La supervivencia media alcanzada en el grupo de pacientes con niveles séricos de prolactina inferiores a 5 ng/ml fue de 29.8 meses, con un error estándar de 4.58. Durante el estudio, fallecieron 4 enfermos y continúan vivos 3.

En el grupo con niveles hormonales entre 5 y 7.99 ng/ml, la supervivencia media fue de 23 meses, con un error estándar de 4.26, falleciendo 7 de los 13 pacientes y siguiendo vivos 6.

En el grupo con valores iguales ó superiores a 8

ng/ml, la supervivencia fue de 24.5 meses, con un error estándar de 3.32. Fallecieron 9 enfermos, y 4 permanecen vivos.

El test de Mantel-Cox señaló una probabilidad estadística de $p = 0.7907$, por lo que en este estudio no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas que mostraran una relación entre los niveles séricos pretratamiento de prolactina y la supervivencia, aunque ésta sea algo menor en los grupos con valores superiores a 5 ng/ml.

En la figura 5 se recoge gráficamente la supervivencia acumulada para cada uno de los grupos en función de los niveles plasmáticos de prolactina.

* Análisis de la relación Prolactina / Tiempo de respuesta

El tiempo medio de respuesta al tratamiento fue de 15.5 meses en el grupo con niveles previos inferiores a 5 ng/ml, con un error estándar de 5.39.

En el grupo con niveles entre 5 y 7.99 ng/ml, el tiempo medio de respuesta fue de 16.7 meses, con un error estándar de 4.25.

Cuando se analizó el tiempo de respuesta en el grupo con valores iguales ó superiores a 8 ng/ml, éste había descendido a 12.9 meses, con un error estándar de 1.68.

La probabilidad estadística según el test de Mantel-Cox fue de $p = 0.9303$, por lo que no pueden establecerse en este estudio diferencias significativas entre el tiempo de respuesta estimado para los diferentes grupos, aunque haya una tendencia a registrar tiempos de respuestas más bajos en el grupo con valores séricos de prolactina superiores a 8 ng/ml.

En la gráfica 6 se representan los tiempos de respuesta acumulados en relación a los niveles plasmáticos de la hormona para los diferentes grupos.

5.5.- TESTOSTERONA

Reflejamos en la tabla IV los niveles de testosterona sérica, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los pacientes del estudio.

Paciente	Testost	Supervivencia	T ₀	Respuesta	Evolución
1	4.9	15 meses	12 meses		Exitus
2	2.0	24 "	15 "		Vivo
3	2.3	24 "	24 "		Vivo
4	2.3	24 "	24 "		Vivo
5	2.8	21 "	3 "		Exitus
6	8.0	32 "	32 "		Vivo
7	4.8	7 "	6 "		Exitus
8	7.4	29 "	29 "		Vivo
9	1.5	17 "	3 "		Exitus
10	4.8	25 "	18 "		Exitus
11	6.0	29 "	18 "		Vivo
12	3.9	13 "	3 "		Exitus
13	3.4	26 "	15 "		Exitus
14	1.2	24 "	1 "		Exitus
15	4.4	39 "	12 "		Vivo
16	2.1	13 "	6 "		Exitus
17	8.0	28 "	15 "		Exitus
18	3.2	24 "	6 "		Exitus
19	1.5	3 "	1 "		Exitus
20	3.5	12 "	9 "		Exitus
21	6.0	21 "	12 "		Exitus
22	8.0	38 "	24 "		Vivo
23	4.6	41 "	18 "		Vivo
24	8.0	38 "	15 "		Vivo
25	6.3	8 "	3 "		Exitus
26	2.0	3 "	1 "		Exitus
27	2.2	34 "	21 "		Vivo
28	3.2	22 "	12 "		Exitus
29	1.7	15 "	12 "		Exitus
30	0.6	31 "	6 "		Vivo
31	4.3	37 "	12 "		Vivo
32	1.3	11 "	1 "		Exitus
33	4.0	12 "	6 "		Exitus

TABLA IV.- Testost= Testosterona sérica medida por FIA en ng/ml.

Se han estratificado los pacientes en 3 grupos atendiendo a los niveles séricos de testosterona:

- Menor de 3 ng/ml 13 pacientes (39.4 %)
- 3 - 7.99 ng/ml 16 pacientes (48.5 %)
- Más de 8 ng/ml 4 pacientes (12.1 %)

Los valores estadísticos estimados para el total de los 33 pacientes estudiados, fueron los siguientes:

- Nivel medio de testosterona 3.95 ng/ml
- Desviación estándar 2.24
- Rango 0.6 - 8.0
- Error estándar de la media 0.38
- Coeficiente de variación 0.56

* Análisis de la relación Testosterona / Supervivencia

La supervivencia media alcanzada en el grupo de pacientes con niveles séricos de testosterona pretratamiento inferiores a 3 ng/ml fue de 21.3 meses, con un error estándar de 3.40. Durante el estudio fallecieron 8 enfermos y continúan vivos 5.

En el grupo con niveles entre 3 y 7.99 ng/ml, la supervivencia promedio fue de 24.3 meses, con un error estándar de 3.27, habiendo fallecido en el transcurso del estudio 11 pacientes, y continuando vivos 5.

La supervivencia media se elevó a 35.5 meses en el

grupo con valores de la hormona iguales ó superiores a 8 ng/ml, con un error estándar de 2.16. Falleció un paciente y 3 siguen vivos.

Pese a estas variaciones, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los grupos, con una $p = 0.2588$ según el test de Mantel-Cox. Se observa, no obstante, una fuerte tendencia a mostrar una mayor supervivencia en el grupo con valores más altos.

En la gráfica 7 se representa la supervivencia acumulada para cada uno de los grupos.

* Análisis de la relación Testosterona / Tiempo de respuesta

El período medio de respuesta para el grupo con valores séricos más bajos de testosterona fue de 11.2 meses, con un error estándar de 3.06.

En el grupo con niveles entre 3 y 7.99, el tiempo de respuesta fue de 14.8 meses, con un error estándar de 2.57.

Para el grupo con valores iguales ó superiores a 8 ng/ml, el tiempo medio de respuesta ascendió a 27.7 meses, con un error estándar de 3.68.

Aunque este estudio mostró una tendencia notable a presentar tiempos de respuesta más elevados en el grupo con

niveles altos de la hormona, en comparación con lo hallado en los otros dos grupos, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, con una $p = 0.2511$ según el test de Mantel-Cox.

En la gráfica 8 se refleja el tiempo de respuesta acumulado para cada uno de los grupos.

5.6.- INDICE TESTOSTERONA / PROLACTINA (T/PRL)

En la Tabla V se detallan los valores del índice T/Prl, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los pacientes de este estudio.

Paciente	T/Prl	Supervivencia	T ₀ Respuesta	Evolución
1	0.12	15 meses	12 meses	Exitus
2	0.36	24 "	15 "	Vivo
3	0.37	24 "	24 "	Vivo
4	0.36	24 "	24 "	Vivo
5	0.71	21 "	3 "	Exitus
6	1.29	32 "	32 "	Vivo
7	0.80	7 "	6 "	Exitus
8	1.72	29 "	29 "	Vivo
9	0.18	17 "	3 "	Exitus
10	0.53	25 "	18 "	Exitus
11	1.03	29 "	18 "	Vivo
12	1.39	13 "	3 "	Exitus
13	0.41	26 "	15 "	Exitus
14	0.27	24 "	1 "	Exitus
15	0.32	39 "	12 "	Vivo
16	0.29	13 "	6 "	Exitus
17	1.81	28 "	15 "	Exitus
18	0.24	24 "	6 "	Exitus
19	0.10	3 "	1 "	Exitus
20	0.43	12 "	9 "	Exitus
21	0.61	21 "	12 "	Exitus
22	1.14	38 "	24 "	Vivo
23	1.84	41 "	18 "	Vivo
24	11.42	38 "	15 "	Vivo
25	1.05	8 "	3 "	Exitus
26	0.28	3 "	1 "	Exitus
27	0.24	34 "	21 "	Vivo
28	0.37	22 "	12 "	Exitus
29	0.15	15 "	12 "	Exitus
30	0.01	31 "	6 "	Vivo
31	0.53	37 "	12 "	Vivo
32	0.19	11 "	1 "	Exitus
33	0.53	12 "	6 "	Exitus

TABLA V.- T/PRL= Índice Testosterona / Prolactina

Se han estratificado los pacientes en 2 grupos atendiendo al valor del índice T/Prl:

- Menor a 0.5 18 pacientes (54.%)
- Superior a 0.5 15 pacientes (45.5%)

Los valores estadísticos estimados para los 33 pacientes de este estudio, han sido los siguientes:

- Valor medio del índice T/Prl.. 0.94
- Desviación estándar 1.95
- Rango 0.01 - 11.42
- Error estándar de la media ... 0.33
- Coeficiente de variación 2.06

* Análisis de la relación índice T/Prl / Supervivencia

La supervivencia media alcanzada en el grupo con un índice T/Prl inferior a 0.5 fue de 22.7 meses, con un error estándar de 3.10. Fallecieron 12 pacientes y permanecieron vivos al concluir el estudio 6 enfermos.

Para el grupo con un índice superior a 0.5, la supervivencia media fue de 28.1 meses, con un error estándar de 3.64, habiendo fallecido 8 enfermos y continuando vivos 7.

No se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de ambos grupos, con una probabilidad, según el test de Mantel-Cox, de $p = 0.3156$.

En la gráfica 9 puede observarse la supervivencia acumulada para cada uno de los grupos.

* Análisis de la relación índice T/Prl / Tiempo de respuesta

El tiempo medio de respuesta al tratamiento en el grupo con un índice inferior a 0.5 fue de 11.95 meses, con un error estándar de 2.23.

Para el grupo con un índice superior a 0.5, el período medio de respuesta fue de 18.9 meses, con un error estándar de 3.47.

El test de Mantel-Cox mostró una $p = 0.2709$.

No existen diferencias estadísticamente significativas que señalen variaciones substanciales en el período de respuesta al tratamiento en ambos grupos.

En la gráfica 10 se muestra el tiempo de respuesta acumulado para cada uno de los 2 grupos.

5.7.- HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

En la Tabla VI se detallan los niveles de LH, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los enfermos de este estudio.

Paciente	LH	Supervivencia	T ₀ Respuesta	Evolución
1	2.8	15 meses	12 meses	Exitus
2	2.3	24 "	15 "	Vivo
3	6.4	24 "	24 "	Vivo
4	3.8	24 "	24 "	Vivo
5	9.4	21 "	3 "	Exitus
6	8.0	32 "	32 "	Vivo
7	3.2	7 "	6 "	Exitus
8	0.2	29 "	29 "	Vivo
9	21.0	17 "	3 "	Exitus
10	4.7	25 "	18 "	Exitus
11	4.8	29 "	18 "	Vivo
12	14.0	13 "	3 "	Exitus
13	4.1	26 "	15 "	Exitus
14	4.8	24 "	1 "	Exitus
15	9.0	39 "	12 "	Vivo
16	1.6	13 "	6 "	Exitus
17	17.4	28 "	15 "	Exitus
18	4.5	24 "	6 "	Exitus
19	0.8	3 "	1 "	Exitus
20	0.9	12 "	9 "	Exitus
21	1.5	21 "	12 "	Exitus
22	3.1	38 "	24 "	Vivo
23	1.2	41 "	18 "	Vivo
24	9.4	38 "	15 "	Vivo
25	3.1	8 "	3 "	Exitus
26	5.1	3 "	1 "	Exitus
27	0.3	34 "	21 "	Vivo
28	2.7	22 "	12 "	Exitus
29	1.4	15 "	12 "	Exitus
30	3.2	31 "	6 "	Vivo
31	1.4	37 "	12 "	Vivo
32	8.9	11 "	1 "	Exitus
33	3.0	12 "	6 "	Exitus

TABLA VI.- LH= Hormona luteinizante medida por FIA en mU/ml

Se han estratificado los pacientes en 3 grupos dependiendo de los niveles séricos de la hormona:

- Menor de 2 mU/ml 9 pacientes (27.3 %)
- 2 - 13.99 mU/ml 21 pacientes (63.6 %)
- Más de 14 mU/ml 3 pacientes (9.1 %)

Los valores estadísticos estimados para la hormona luteinizante en los 33 pacientes de este estudio han sido los siguientes:

- Nivel sérico medio de LH..... 5.09 mU/ml
- Desviación estándar 4.85
- Rango 0.2 - 21.0
- Error estándar de la media 0.84
- Coeficiente de variación 0.95

* Análisis de la relación LH / Supervivencia

En el grupo con valores inferiores a 2 mU/ml, la supervivencia media ha sido de 25.3 meses, con un error estándar de 5.46. Fallecieron 5 pacientes durante el estudio y continúan vivos 4.

En el grupo con niveles entre 2 y 13.99 mU/ml, la supervivencia media fue de 25.6 meses, con un error estándar de 2.87, falleciendo 12 enfermos y sobreviviendo 9.

En el grupo con niveles iguales o por encima de las

14 mU/ml, la supervivencia media alcanzada fue de 19.3 meses, con un error estándar de 4.48.

El test de Mantel-Cox, con una $p = 0.5673$, no reflejó diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los grupos analizados.

En la gráfica 11 se muestra la supervivencia acumulada para cada grupo.

* Análisis de la relación LH / Tiempo de respuesta

El tiempo de respuesta para el grupo con niveles de LH por debajo del normal, fue de 17.3 meses, con un error estándar de 4.05.

Para el grupo con valores normales, el período de respuesta al tratamiento fue de 16.9 meses, con un error estándar de 2.99.

Cuando los niveles de LH se encontraban por encima de 14 mU/ml, el tiempo de respuesta descendía a 7 meses, con un error estándar de 4.00.

El test de probabilidad de Mantel-Cox mostró unos valores de $p = 0.2882$.

No existen por tanto en este estudio diferencias estadísticamente significativas que reflejen variaciones

substanciales en el tiempo de respuesta al tratamiento de supresión androgénica en los grupos establecidos.

En la gráfica 12 puede apreciarse el tiempo de respuesta para cada grupo.

5.8.- HORMONA FOLICULOESTIMULANTE (FSH)

En la tabla VII se muestran los niveles séricos de FSH, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los enfermos de este estudio.

Paciente	FSH	Supervivencia	T ₀ Respuesta	Evolución
1	0.8	15 meses	12 meses	Exitus
2	3.0	24 "	15 "	Vivo
3	7.2	24 "	24 "	Vivo
4	7.3	24 "	24 "	Vivo
5	6.4	21 "	3 "	Exitus
6	9.2	32 "	32 "	Vivo
7	7.1	7 "	6 "	Exitus
8	2.3	29 "	29 "	Vivo
9	20.2	17 "	3 "	Exitus
10	7.4	25 "	18 "	Exitus
11	7.3	29 "	18 "	Vivo
12	10.0	13 "	3 "	Exitus
13	6.5	26 "	15 "	Exitus
14	2.7	24 "	1 "	Exitus
15	16.9	39 "	12 "	Vivo
16	3.3	13 "	6 "	Exitus
17	15.9	28 "	15 "	Exitus
18	7.1	24 "	6 "	Exitus
19	5.0	3 "	1 "	Exitus
20	7.2	12 "	9 "	Exitus
21	5.2	21 "	12 "	Exitus
22	3.0	38 "	24 "	Vivo
23	2.1	41 "	18 "	Vivo
24	2.3	38 "	15 "	Vivo
25	1.1	8 "	3 "	Exitus
26	2.0	3 "	1 "	Exitus
27	1.5	34 "	21 "	Vivo
28	4.4	22 "	12 "	Exitus
29	6.2	15 "	12 "	Exitus
30	3.3	31 "	6 "	Vivo
31	2.7	37 "	12 "	Vivo
32	6.9	11 "	1 "	Exitus
33	9.3	12 "	6 "	Exitus

TABLA VII.- FSH= Hormona folículoestimulante medida por FIA en mU/ml

Se han estratificado los pacientes en 3 grupos, atendiendo a los niveles plasmáticos de la hormona:

- Menos de 2 mU/ml 3 pacientes (9.1 %)
- 2 - 9.99 mU/ml 27 pacientes (81.8 %)
- Más de 10 mU/ml 3 pacientes (9.1 %)

Los valores estadísticos estimados para la hormona folículoestimulante en los 33 pacientes de este estudio, han sido los siguientes:

- Nivel sérico medio de FSH..... 5.84 mU/ml
- Desviación estándar..... 4.17
- Rango 0.8 - 20.2
- Error estándar de la media 0.72
- Coeficiente de variación 0.71

* Análisis de la relación FSH / Supervivencia

En el grupo con niveles bajos de FSH, la supervivencia media fue de 19 meses, con un error estándar de 8.96. Fallecieron 2 pacientes durante el estudio y continúa vivo 1.

Cuando los valores hormonales estaban incluidos dentro del grupo considerado como normales, los pacientes alcanzaron una supervivencia media de 26.1 meses, con un error estándar de 2.66. Fallecieron 16 enfermos y 11 continúan vivos.

En el grupo con niveles superiores a 10 mU/ml, la supervivencia media fue de 23 meses, con un error estándar de 9.33. Fallecieron 2 y 1 vive.

El test de Mantel-Cox obtuvo una $p = 0.8605$, por lo que no pudieron establecerse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia de los grupos.

En la gráfica 13 se muestra la supervivencia acumulada para los 3 grupos analizados.

* Análisis de la relación FSH / Tiempo de respuesta

El tiempo medio de respuesta para el grupo con tasas de la hormona inferiores a 2 mU/ml, fue de 12 meses, con un error estándar de 6.0.

Para el grupo con valores normales, el tiempo medio de respuesta alcanzó los 17 meses, con un error estándar de 2.52.

Para los que presentaron niveles hormonales elevados, el tiempo medio de respuesta fue de 6 meses, con un error estándar de 3.46.

El test de Mantel-Cox, con una $p = 0.7104$, no mostró que existieran diferencias substanciales y significativas en los tiempos medios de respuesta para los 3 grupos analizados.

En la gráfica 14 quedan reflejados los tiempos de respuesta acumulados para cada uno de los grupos.

5.9.- FOSFATASA ALCALINA (F.ALC)

En la Tabla VIII se detallan los valores séricos de fosfatasa alcalina, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los pacientes de este estudio.

Paciente	F.Alc	Supervivencia	T ₀ Respuesta	Evolución
1	1433	15 meses	12 meses	Exitus
2	460	24 "	15 "	Vivo
3	155	24 "	24 "	Vivo
4	285	24 "	24 "	Vivo
5	151	21 "	3 "	Exitus
6	207	32 "	32 "	Vivo
7	524	7 "	6 "	Exitus
8	356	29 "	29 "	Vivo
9	193	17 "	3 "	Exitus
10	399	25 "	18 "	Exitus
11	160	29 "	18 "	Vivo
12	203	13 "	3 "	Exitus
13	252	26 "	15 "	Exitus
14	1254	24 "	1 "	Exitus
15	176	39 "	12 "	Vivo
16	5665	13 "	6 "	Exitus
17	157	28 "	15 "	Exitus
18	226	24 "	6 "	Exitus
19	1511	3 "	1 "	Exitus
20	1464	12 "	9 "	Exitus
21	350	21 "	12 "	Exitus
22	152	38 "	24 "	Vivo
23	153	41 "	18 "	Vivo
24	217	38 "	15 "	Vivo
25	490	8 "	3 "	Exitus
26	668	3 "	1 "	Exitus
27	274	34 "	21 "	Vivo
28	520	22 "	12 "	Exitus
29	231	15 "	12 "	Exitus
30	463	31 "	6 "	Vivo
31	251	37 "	12 "	Vivo
32	534	11 "	1 "	Exitus
33	1055	12 "	6 "	Exitus

TABLA VIII.- F.alc= Fosfatasa alcalina medida por métodos enzimáticos, en mU/ml

Los pacientes fueron estratificados en 2 grupos, en función de los niveles séricos de la enzima:

- 98 - 278.9 mU/ml 16 pacientes (48.5 %)
- Más de 279 mU/ml 17 pacientes (51.5 %)

Los valores estadísticos estimados para la fosfatasa alcalina en los 33 pacientes de este estudio fueron los siguientes:

- Valor sérico medio de F.alc..... 623.9 mU/ml
- Desviación estándar 992.05
- Rango 151-5665
- Error estándar de la media 172.6
- Coeficiente de variación 1.59

* Análisis de la relación F.alcalina / Supervivencia

La supervivencia media en el grupo con valores plasmáticos normales de la enzima, fue de 31.8 meses, con un error estándar de 2.91. Durante el estudio, fallecieron 7 pacientes y 9 continúan vivos.

En el grupo con valores elevados de fosfatasa alcalina, la supervivencia media descendió hasta los 17.4 meses, con un error estándar de 2.41, falleciendo 13 pacientes y continuando vivos 4.

El test de Mantel-Cox, mostró una $p = 0.0093$.

Existen en este estudio diferencias altamente significativas que señalan una peor supervivencia en el grupo con niveles séricos de fosfatasa alcalina superior a 279 mU/ml.

En la gráfica 15 queda reflejada la supervivencia acumulada para los dos grupos analizados.

* Análisis de la relación F.alcalina / Tiempo de respuesta

El tiempo medio de respuesta para el grupo con niveles séricos de fosfatasa alcalina normales, fue de 21 meses, con un error estándar de 3.39.

Para el grupo con valores elevados de la enzima, el tiempo medio de respuesta al tratamiento de privación hormonal descendió a 11.1 meses, con un error estándar de 2.53.

Con una $p = 0.0335$, el test de Mantel-Cox señala que existen diferencias estadísticamente significativas como reflejo de un más bajo período de respuesta en el grupo con niveles de fosfatasa alcalina elevados.

En la gráfica 16 se muestra el tiempo de respuesta acumulado para los dos grupos analizados.

5.10.- FOSFATASA ACIDA TOTAL (F.ACT)

En la Tabla IX se muestran los niveles séricos de fosfatasa ácida total, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los enfermos de este estudio.

Paciente	F.Act	Supervivencia	Tº Respuesta	Evolución
1	74.5	15 meses	12 meses	Exitus
2	2.2	24 "	15 "	Vivo
3	2.2	24 "	24 "	Vivo
4	5.6	24 "	24 "	Vivo
5	5.2	21 "	3 "	Exitus
6	6.2	32 "	32 "	Vivo
7	9.4	7 "	6 "	Exitus
8	5.2	29 "	29 "	Vivo
9	26.0	17 "	3 "	Exitus
10	68.8	25 "	18 "	Exitus
11	3.8	29 "	18 "	Vivo
12	3.2	13 "	3 "	Exitus
13	8.5	26 "	15 "	Exitus
14	15.1	24 "	1 "	Exitus
15	5.2	39 "	12 "	Vivo
16	12.8	13 "	6 "	Exitus
17	6.4	28 "	15 "	Exitus
18	14.6	24 "	6 "	Exitus
19	8.4	3 "	1 "	Exitus
20	68.6	12 "	9 "	Exitus
21	5.7	21 "	12 "	Exitus
22	1.9	38 "	24 "	Vivo
23	172.0	41 "	18 "	Vivo
24	2.9	38 "	15 "	Vivo
25	18.2	8 "	3 "	Exitus
26	27.2	3 "	1 "	Exitus
27	20.5	34 "	21 "	Vivo
28	45.8	22 "	12 "	Exitus
29	1.4	15 "	12 "	Exitus
30	4.4	31 "	6 "	Vivo
31	17.6	37 "	12 "	Vivo
32	19.3	11 "	1 "	Exitus
33	16.0	12 "	6 "	Exitus

TABLA IX.- F.act= Fosfatasa ácida total medida por técnicas enzimáticas (reacción cinética a 37°C) en mU/ml.

Se han estratificado los pacientes en 3 grupos atendiendo a los niveles séricos de fosfatasa ácida total:

- Menor de 2 mU/ml 2 pacientes (6.1 %)
- 2-4.99 mU/ml 6 pacientes (18.2 %)
- Más de 5 mU/ml 25 pacientes (75.7 %)

Los valores estadísticos estimados para la fosfatasa ácida total en los 33 pacientes de este estudio, fueron los siguientes:

- Valor sérico medio de F.acT..... 21.3 mU/ml
- Desviación estándar 33.47
- Rango 1.4-172
- Error estándar de la media 5.82
- Coeficiente de variación 1.56

* Análisis de la relación F. ácida total / Supervivencia

La supervivencia media en el grupo con niveles enzimáticos inferiores a los normales fue de 26.5 meses, con un error estándar de 8.13. Uno de los 2 enfermos falleció durante el estudio.

En el grupo con valores considerados normales, la supervivencia media fue de 33.8 meses, con un error estándar de 3.80. Falleció un paciente y 5 continúan vivos.

Cuando los valores séricos eran superiores a 5 mU/ml,

la supervivencia media fue de 22.9 meses, con un error estándar de 2.64. Fallecieron 18 pacientes, continuando vivos 7.

El test de Mantel-Cox reflejó una $p = 0.1321$.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia media de los grupos, aunque se observa una tendencia a una menor sobrevida en los pacientes con niveles de fosfatasa ácida total elevados, con respecto a los normales o bajos.

En la gráfica 17 se muestra la supervivencia acumulada para cada uno de los grupos analizados.

* Análisis de la relación F.ácida total / T₀ de respuesta

En el grupo con valores bajos de la enzima, el tiempo medio de respuesta fue de 18 meses, con un error estándar de 4.24.

Cuando los niveles enzimáticos fueron normales, el tiempo medio de respuesta al tratamiento fue de 20.5 meses, con un error estándar de 3.19.

El tiempo medio de respuesta para el grupo con fosfatasa ácida total elevada, fue de 13.6 meses, con un error estándar de 2.44.

El test de Mantel-Cox reflejó una $p = 0.1197$.

No existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de respuesta de los grupos analizados, aunque se observa una tendencia a un menor período de respuesta en los pacientes con niveles de la enzima elevados, con respecto a los otros 2 grupos.

En la gráfica 18 se muestra el tiempo de respuesta acumulado para los 3 grupos estudiados.

5.11.- FOSFATASA ACIDA PROSTATICA (F.ACP)

En la Tabla X se muestran los niveles séricos de la fracción prostática de la fosfatasa ácida, supervivencia, tiempo de respuesta y evolución de cada uno de los pacientes.

Paciente	F.AcP	Supervivencia	T ₀ Respuesta	Evolución
1	9.1	15 meses	12 meses	Exitus
2	0.0	24 "	15 "	Vivo
3	0.0	24 "	24 "	Vivo
4	4.2	24 "	24 "	Vivo
5	2.7	21 "	3 "	Exitus
6	2.0	32 "	32 "	Vivo
7	4.7	7 "	6 "	Exitus
8	0.0	29 "	29 "	Vivo
9	21.1	17 "	3 "	Exitus
10	62.4	25 "	18 "	Exitus
11	0.0	29 "	18 "	Vivo
12	0.0	13 "	3 "	Exitus
13	3.7	26 "	15 "	Exitus
14	8.5	24 "	1 "	Exitus
15	1.3	39 "	12 "	Vivo
16	0.5	13 "	6 "	Exitus
17	1.5	28 "	15 "	Exitus
18	9.4	24 "	6 "	Exitus
19	5.0	3 "	1 "	Exitus
20	56.5	12 "	9 "	Exitus
21	1.1	21 "	12 "	Exitus
22	0.0	38 "	24 "	Vivo
23	160.0	41 "	18 "	Vivo
24	0.0	38 "	15 "	Vivo
25	9.3	8 "	3 "	Exitus
26	10.3	3 "	1 "	Exitus
27	13.9	34 "	21 "	Vivo
28	36.2	22 "	12 "	Exitus
29	0.0	15 "	12 "	Exitus
30	0.0	31 "	6 "	Vivo
31	6.2	37 "	12 "	Vivo
32	14.1	11 "	1 "	Exitus
33	8.6	12 "	6 "	Exitus

TABLA X.- F.AcP= Fosfatasa ácida prostática medida mediante técnicas enzimáticas (reacción cinética a 37°C, en mU/ml.

Se han estratificado los pacientes en 3 grupos, atendiendo a los niveles de fosfatasa ácida prostática sérica:

- Menor de 0.05 mU/ml 9 pacientes (27.3 %)
- 0.05-1.5 mU/ml 4 pacientes (12.1 %)
- Mayor de 1.6 mU/ml 20 pacientes (60.6 %)

Los valores estadísticos estimados para la fosfatasa ácida prostática, en los 33 pacientes de este estudio, han sido los siguientes:

- Valor sérico medio de F.acP.... 13.7 mU/ml
- Desviación estándar 30.25
- Rango 0-160
- Error estándar de la media 5.26
- Coeficiente de variación 2.20

* Análisis de la relación F.ácida prostática / Supervivencia

La supervivencia media alcanzada en el grupo con niveles de la fracción prostática inferiores a 0.05 mU/ml, fue de 32.6 meses, con un error estándar de 4.70. Fallecieron durante el estudio 2 pacientes y 7 siguen vivos.

En el grupo con niveles normales, la supervivencia media fue de 25.2 meses, con un error estándar de 5.84. Fallecieron 3 de los 4 pacientes de este grupo.

Cuando los niveles séricos enzimáticos fueron

superiores a 1.6 mU/ml, la supervivencia media descendió a 21.4 meses, con un error estándar de 2.98. Fallecieron 15 pacientes, y 5 continúan vivos.

En el test de Mantel-Cox se obtuvo una $p = 0.0590$, con lo que se manifiestan diferencias muy próximas a la significación estadística, que señalan una peor supervivencia para el grupo con niveles de fosfatasa ácida prostática superiores a 1.6 mU/ml, con respecto a los grupos con valores normales o bajos.

En la gráfica 19 se muestra la supervivencia acumulada para cada uno de los grupos analizados.

* Análisis de la relación F.ácida prostática / T₀ respuesta

El tiempo medio de respuesta para el grupo con valores inferiores a 0.05 mU/ml fue de 23.9 meses, con un error estándar de 4.49.

Para el grupo con valores normales, el tiempo de respuesta medio fue de 12 meses, con un error estándar de 2.25.

Cuando los niveles fueron superiores a 1.6 mU/ml, el período medio de respuesta al tratamiento fue de 12.5 meses, con un error estándar de 2.74.

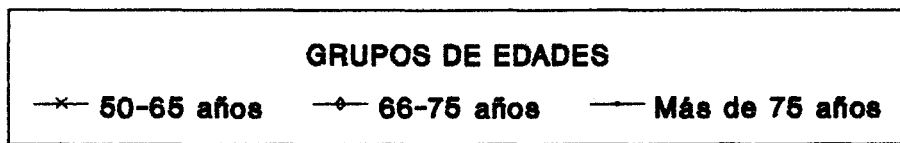
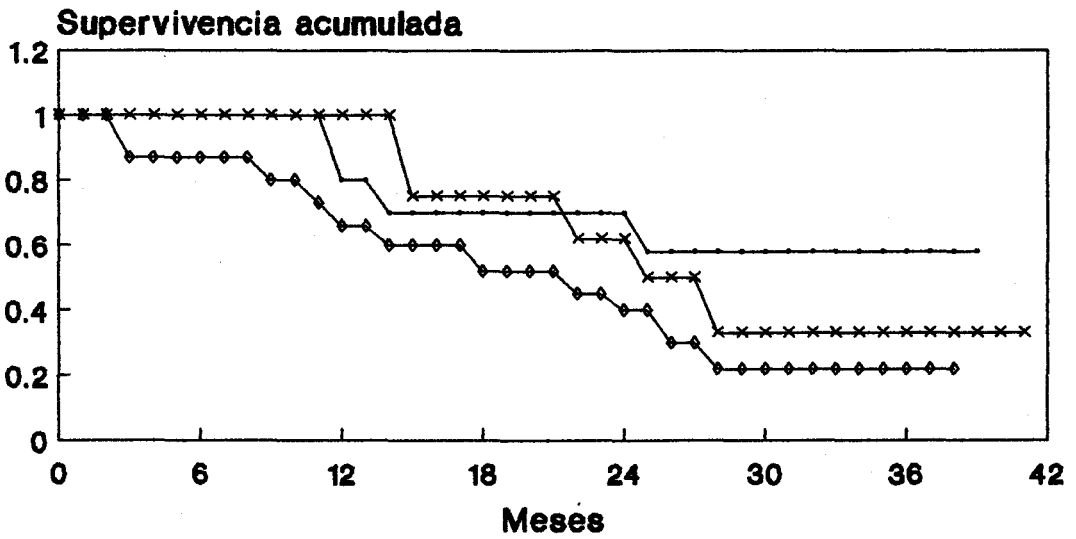
El test de Mantel-Cox reflejó una $p = 0.0498$, señalando con ello unas diferencias estadísticamente significativas en

los tiempos de respuesta de los grupos, con un mayor período de respuesta para los que presentaban niveles enzimáticos inferiores a 0.05 mU/ml.

En la gráfica 20 se muestran los períodos de respuesta al tratamiento de deprivación androgénica para cada uno de los grupos.

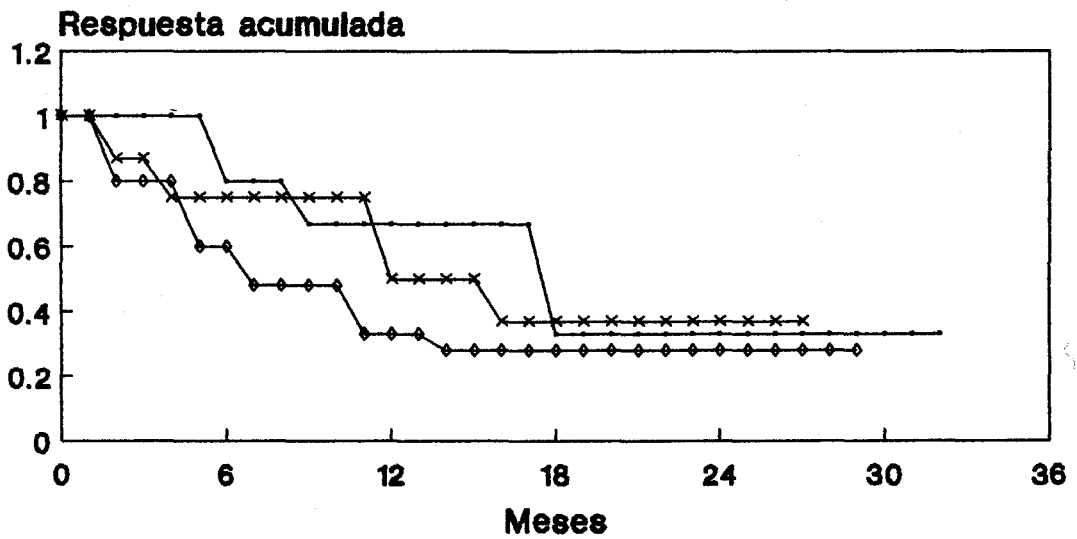
5.12.- GRAFICAS

EDAD / SUPERVIVENCIA
GRAFICA 1



p = 0.4838 (Mantel-Cox)

EDAD / T² RESPUESTA GRAFICA 2

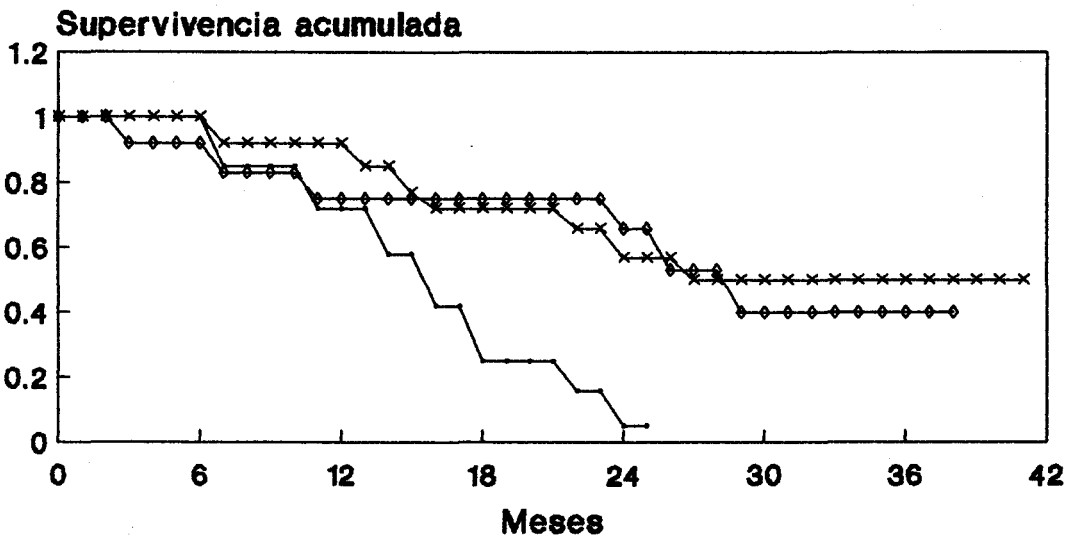


GRUPOS DE EDADES

—x— 50-65 años
—◇— 66-75 años
— — Más de 75 años

$p = 0.4923$ (Mantel-Cox)

GRADO DIFERENCIACION / SUPERVIVENCIA GRAFICA 3

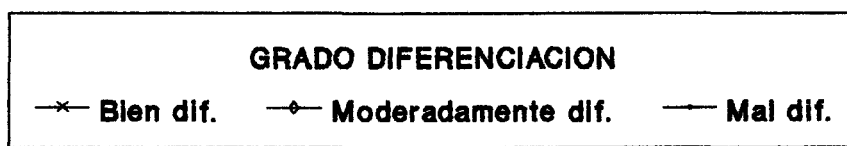
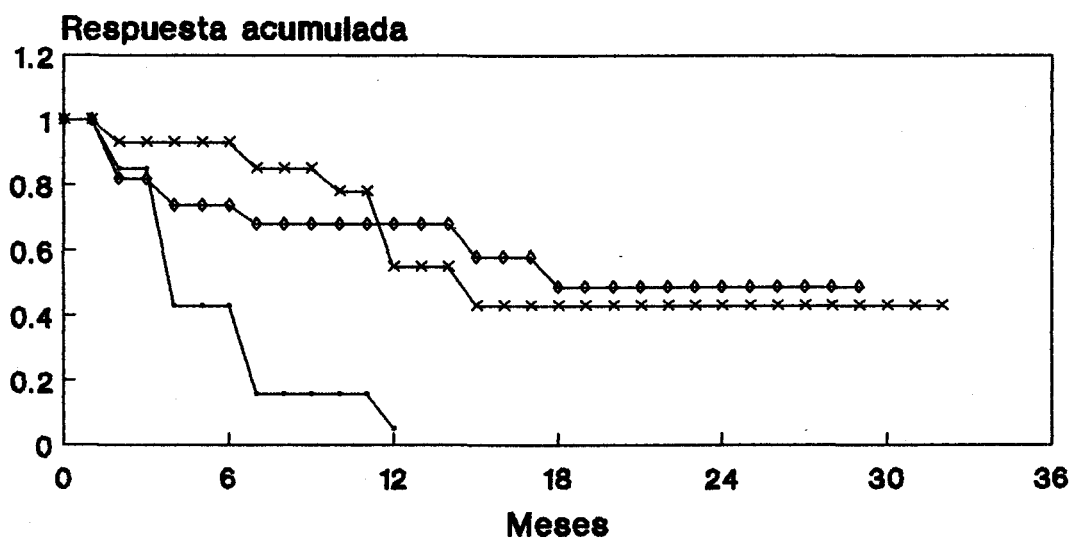


GRADO DIFERENCIACION		
—x—	—o—	— — —
Bien dif.	Moderadamente dif.	Mal dif.

$p = 0.0104$ (Mantel-Cox)

GRADO DIFERENCIACION / Tº RESPUESTA

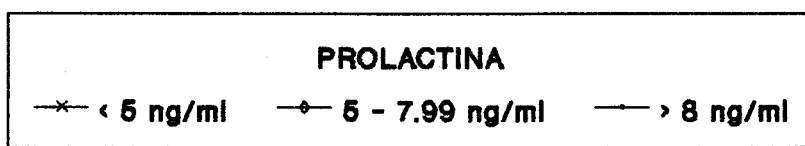
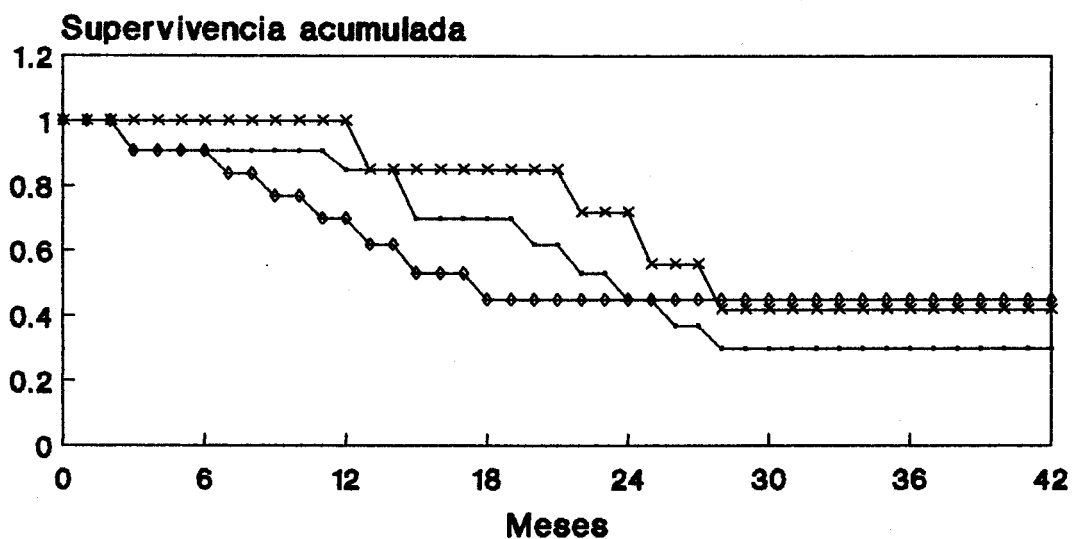
GRAFICA 4



$p = 0.0027$ (Mantel-Cox)

PROLACTINA / SUPERVIVENCIA

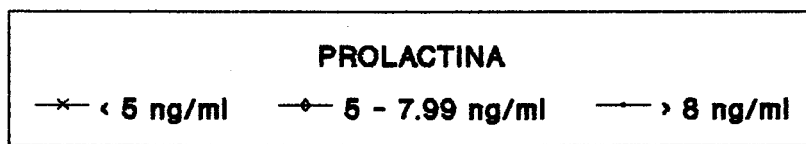
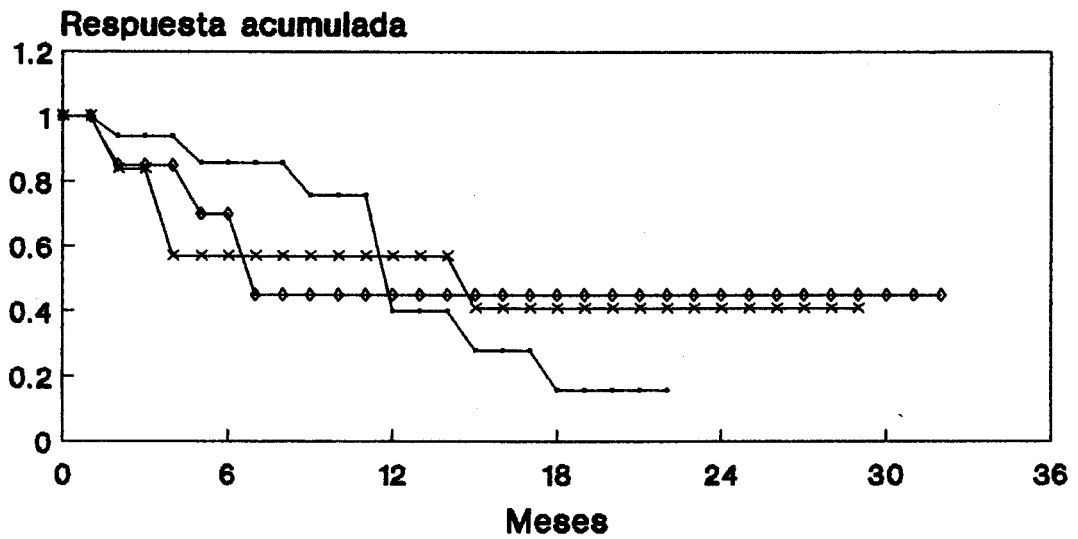
GRAFICA 5



$p = 0.7907$ (Mantel-Cox)

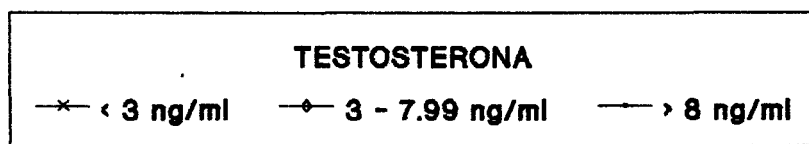
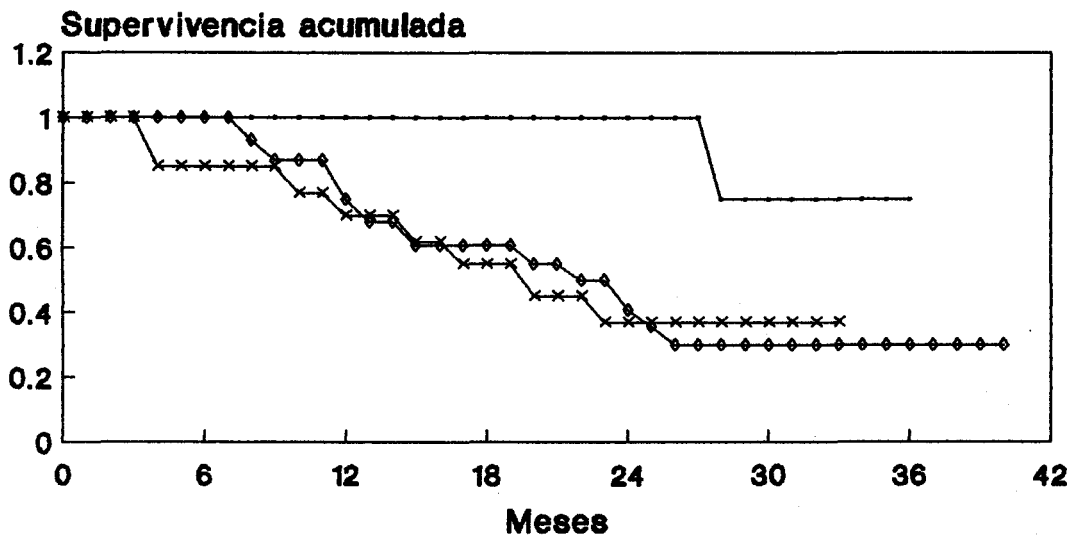
PROLACTINA / T^o RESPUESTA

GRAFICA 6



p = 0.9303 (Mantel-Cox)

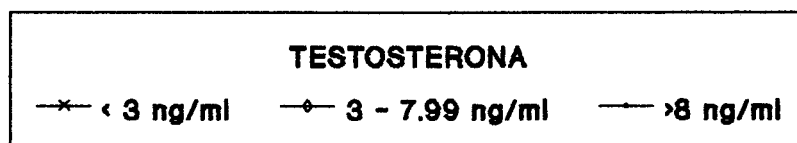
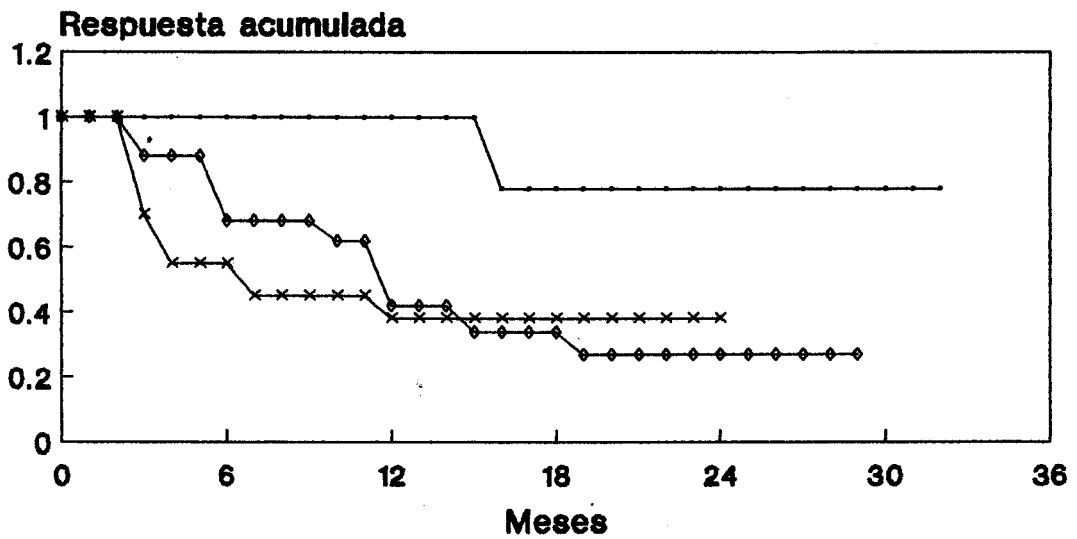
TESTOSTERONA / SUPERVIVENCIA GRAFICA 7



$p = 0.2588$ (Mantel-Cox)

TESTOSTERONA / T² RESPUESTA

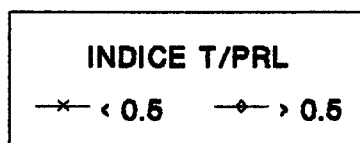
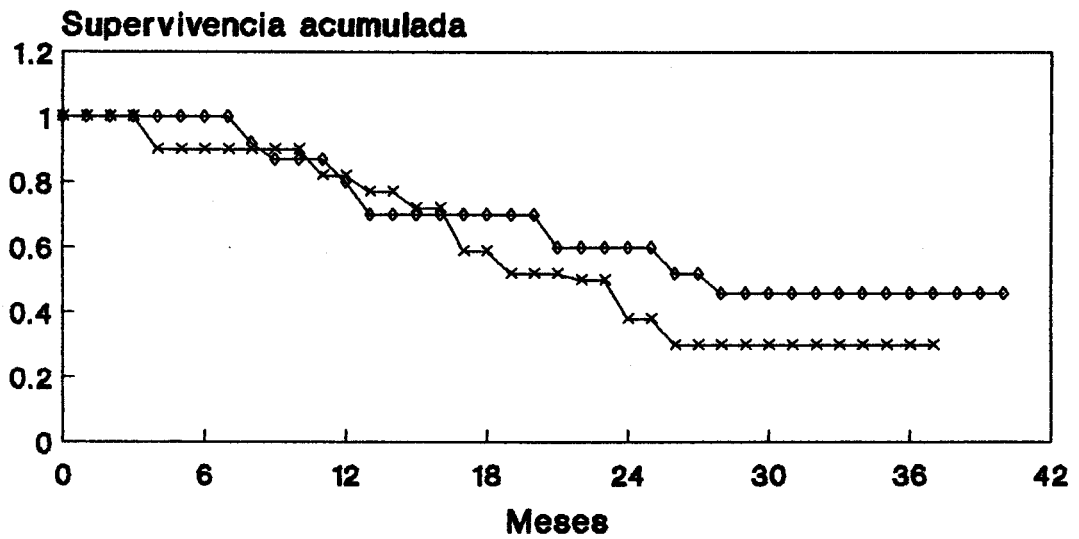
GRAFICA 8



p = 0.2511 (Mantel-Cox)

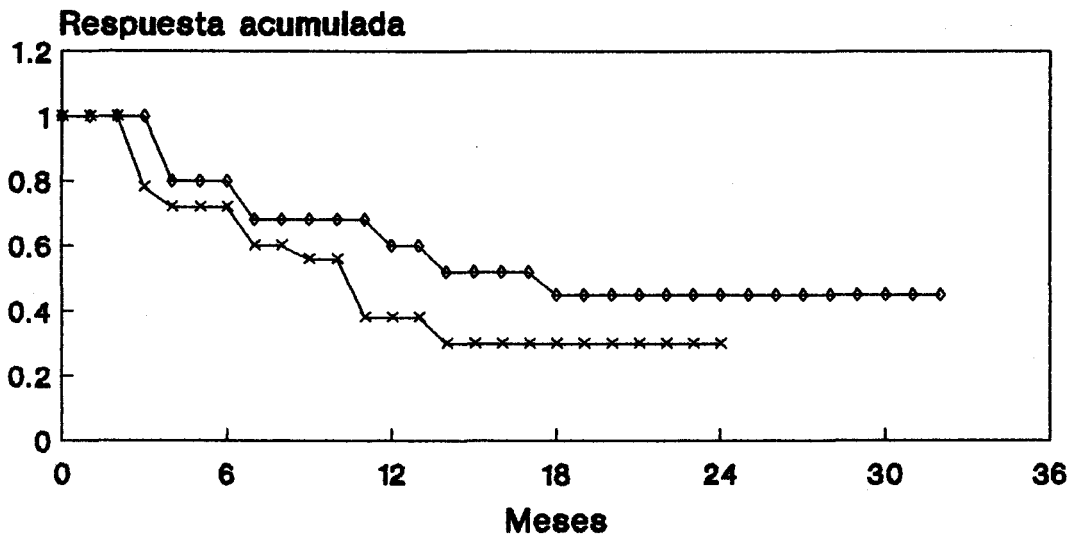
INDICE T/PRL / SUPERVIVENCIA

GRAFICA 9



$p = 0.3156$ (Mantel-Cox)

INDICE T/PRL / T² RESPUESTA GRAFICA 10

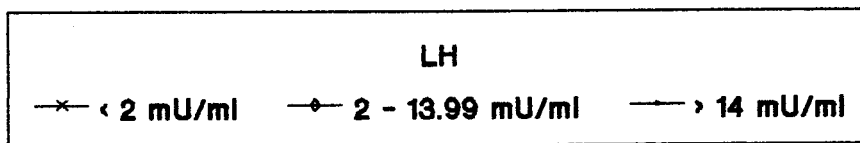
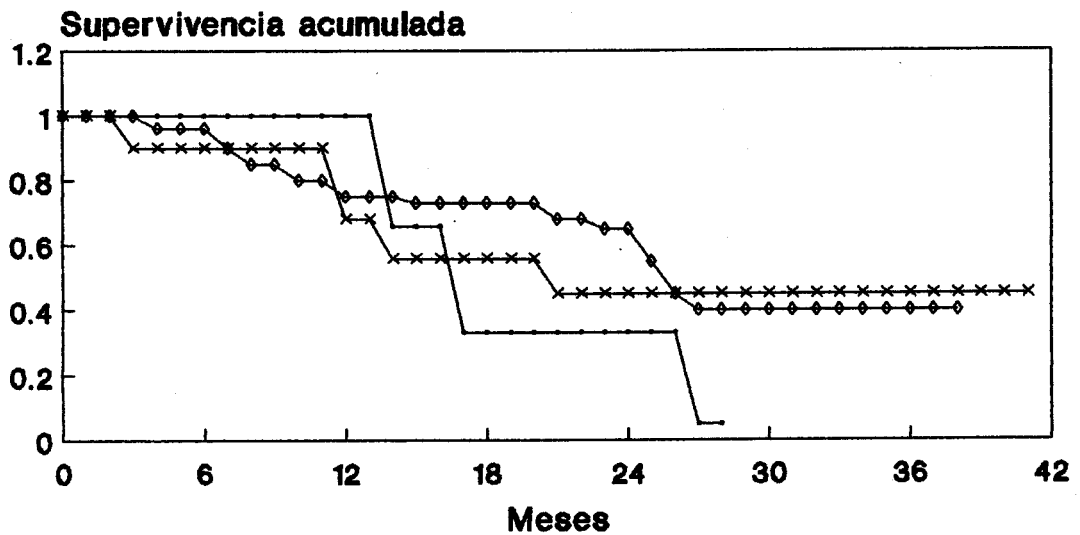


INDICE T/PRL	
—x— < 0.5	—o— > 0.5

p = 0.2709 (Mantel-Cox)

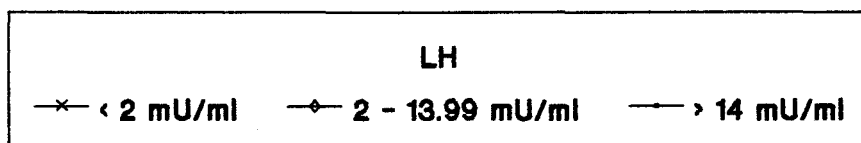
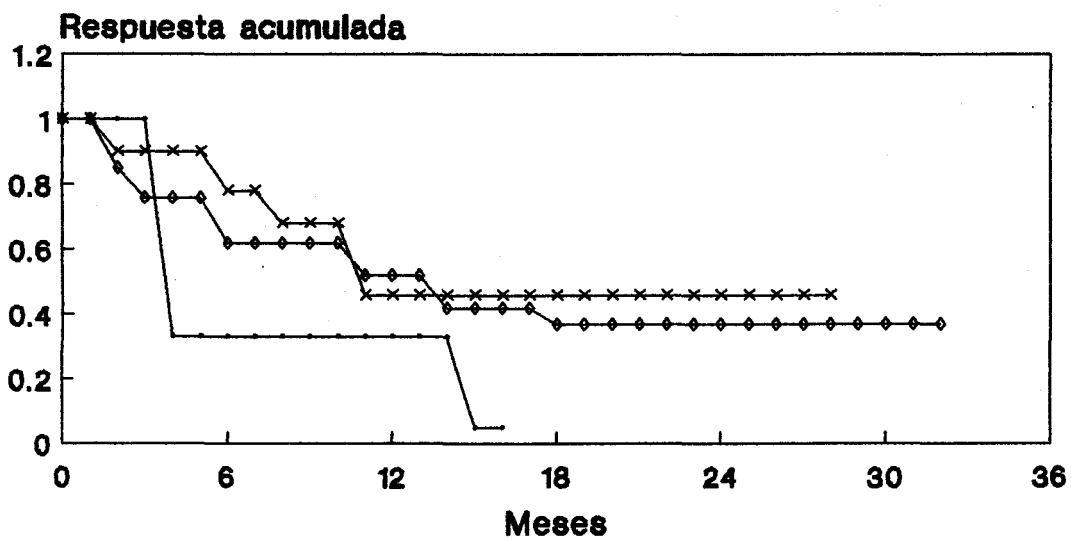
LH / SUPERVIVENCIA

GRAFICA 11



$p = 0.5673$ (Mantel-Cox)

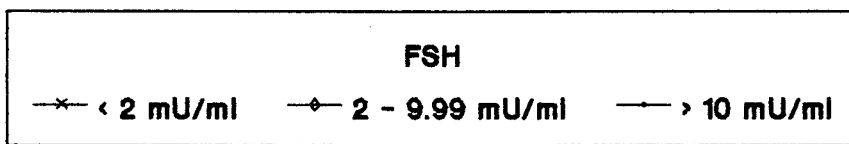
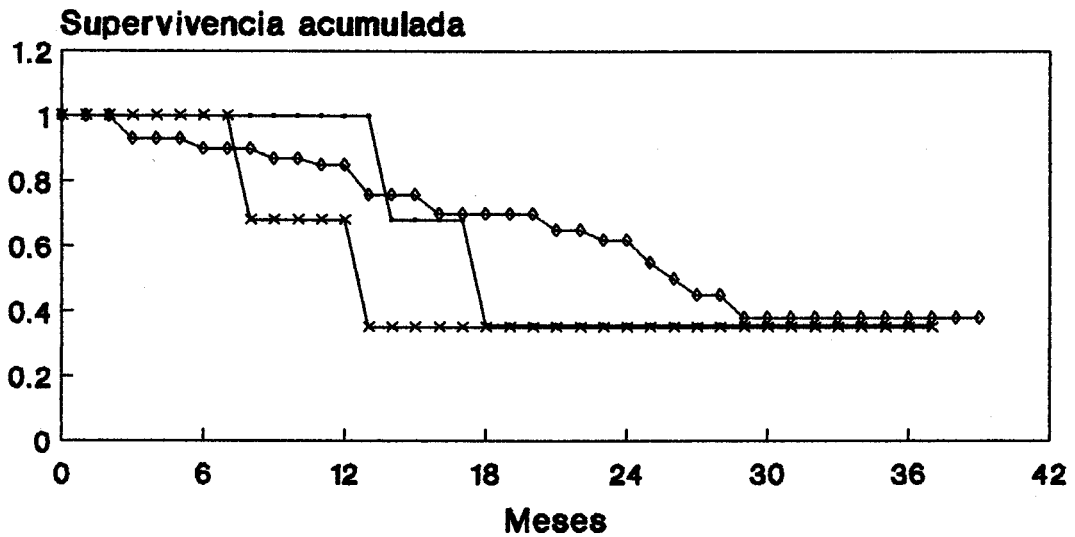
LH / T² RESPUESTA GRAFICA 12



p = 0.2882 (Mantel-Cox)

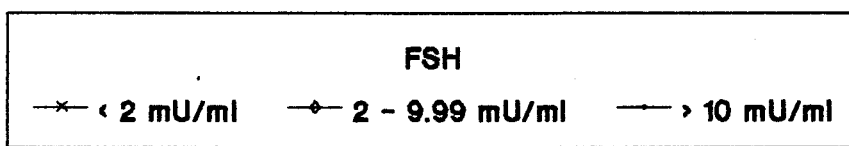
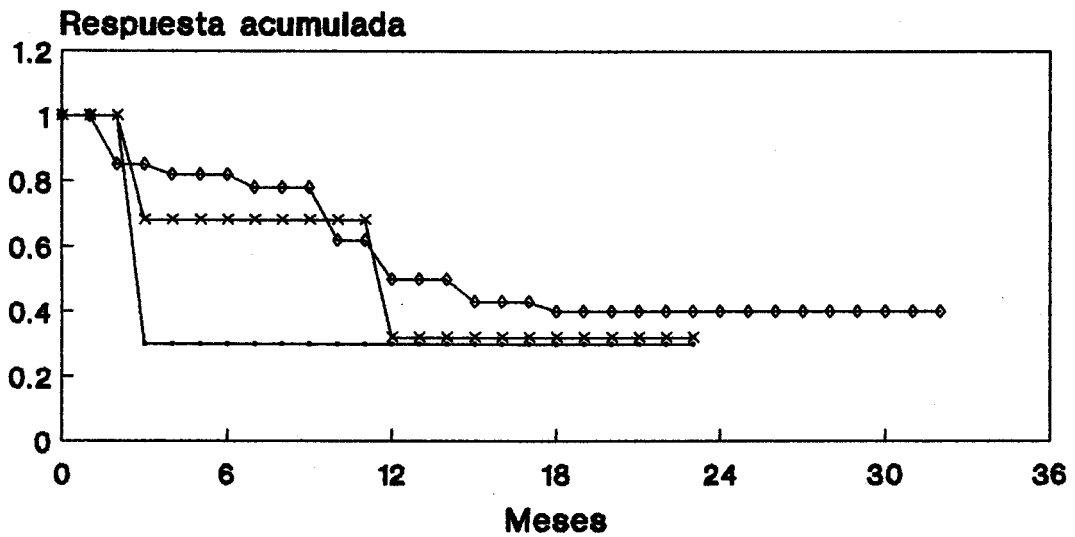
FSH / SUPERVIVENCIA

GRAFICA 13



$p = 0.8605$ (Mantel-Cox)

FSH / T² RESPUESTA GRAFICA 14

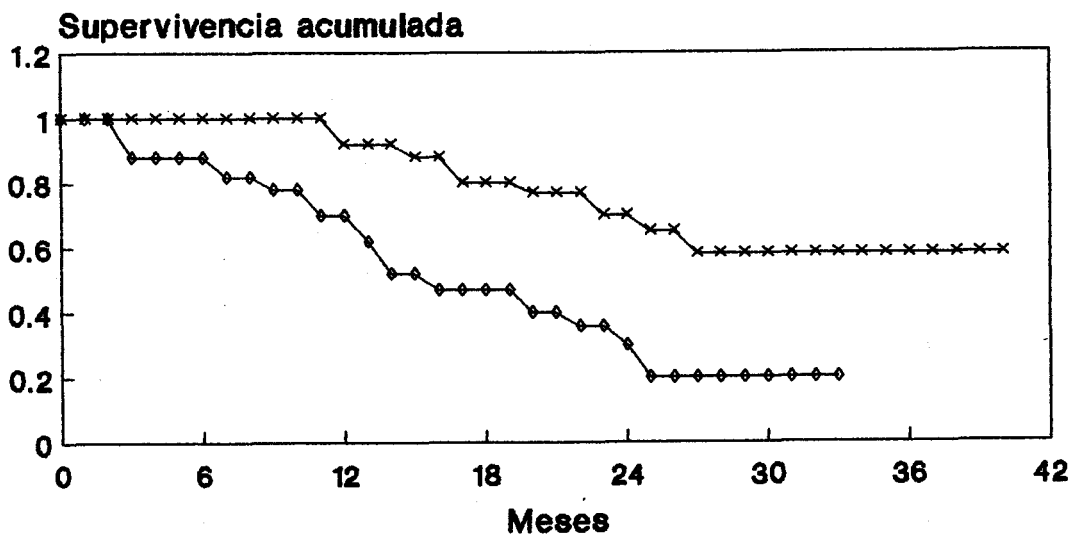


$p = 0.7104$ (Mantel-Cox)



F.ALCALINA / SUPERVIVENCIA

GRAFICA 15



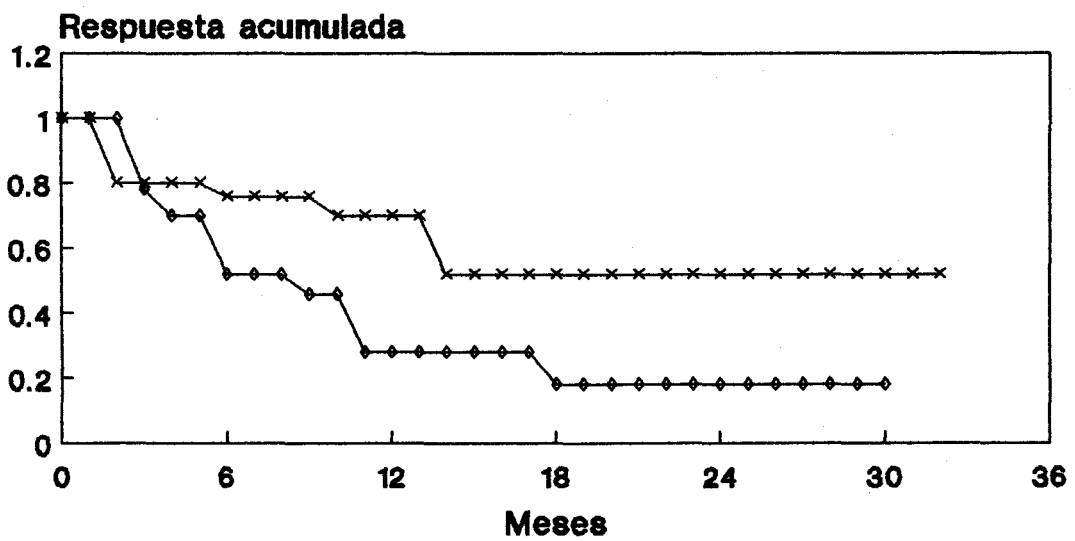
F.ALCALINA

—x— 98 - 278.9 mU/ml —o— > 279 mU/ml

$p = 0.0093$ (Mantel-Cox)

F.ALICALINA / T² RESPUESTA

GRAFICA 16

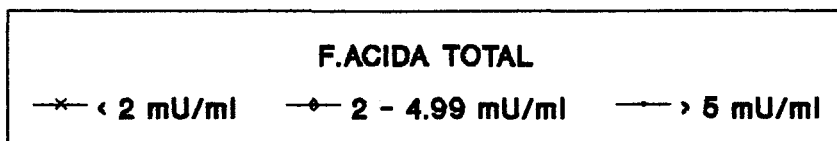
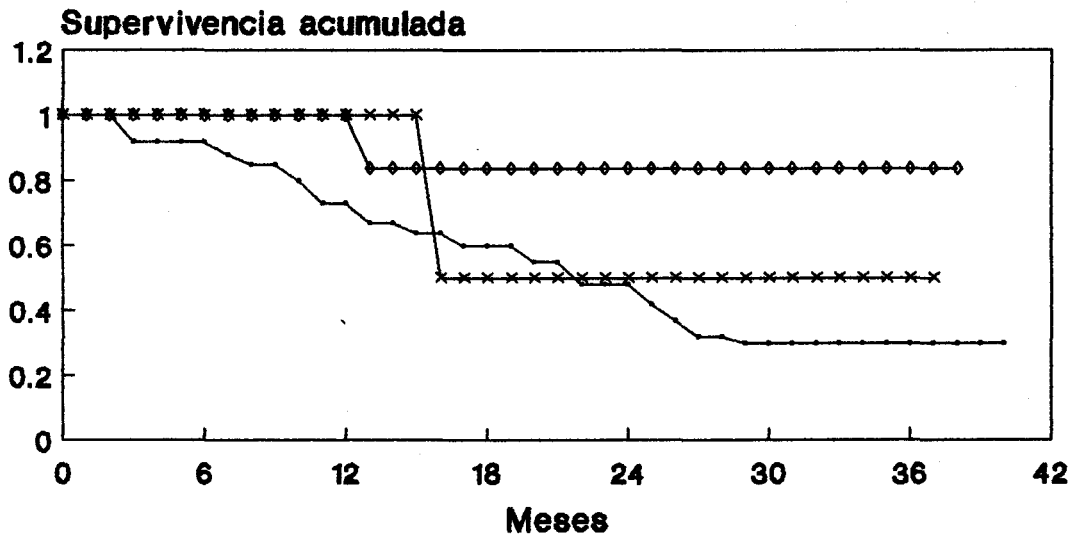


F.ALICALINA

—x— 98 - 278.9 mU/ml —o— > 279 mU/ml

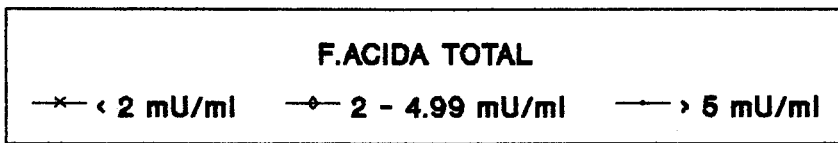
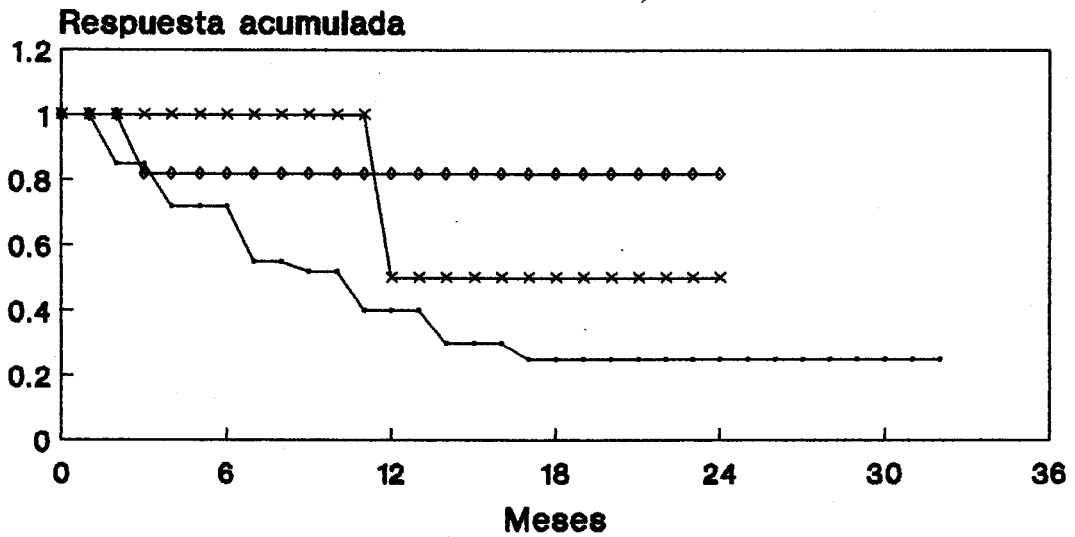
p = 0.0335 (Mantel-Cox)

F.ACIDA TOTAL / SUPERVIVENCIA GRAFICA 17



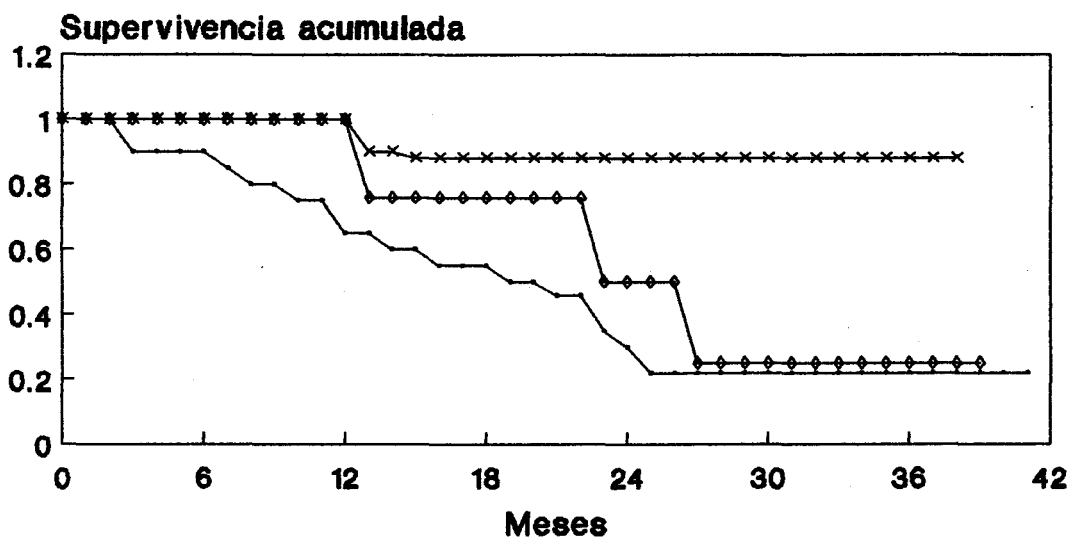
$p = 0.1321$ (Mantel-Cox)

F.ACIDA TOTAL / Tº RESPUESTA GRAFICA 18



p = 0.1197 (Mantel-Cox)

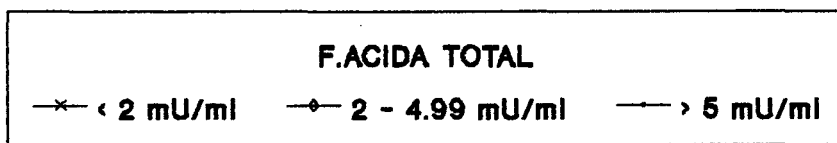
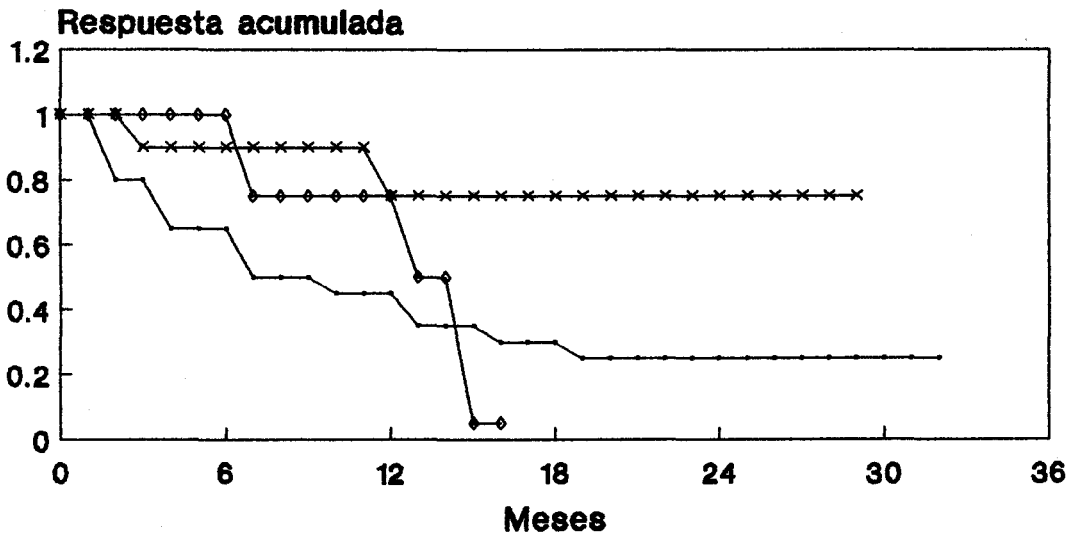
F.ACIDA PROSTATICA / SUPERVIVENCIA GRAFICA 19



F.ACIDA PROSTATICA		
—x— < 0.05 mU/ml	—o— 0.05- 1.5 mU/ml	— — — > 1.6 mU/ml

p = 0.0590 (Mantel-Cox)

F.ACIDA PROSTATICA / T° RESPUESTA GRAFICA 20



p = 0.0498 (Mantel-Cox)

6. DISCUSION

6.1.- GENERALES

La hormonodependencia del adenocarcinoma de próstata quedó bien establecida desde los trabajos iniciales de HUGGINS Y HODGES en 1941 (156,157), circunstancia que ha sido aprovechada terapéuticamente. La deprivación hormonal en sus distintas modalidades sigue siendo, en la actualidad, el pilar fundamental del tratamiento de los tumores diseminados.

Aproximadamente, el 60-80 % de estos pacientes responden al tratamiento de deprivación androgénica. Si se dejara transcurrir tiempo suficiente, la progresión general sería la norma, con un período medio de supervivencia de 6 meses desde el inicio de ésta (310).

El alto porcentaje de pacientes no respondedores inicialmente, la hormonorresistencia generalizada tras un período variable de respuesta y el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas, han planteado la necesidad de encontrar un procedimiento diagnóstico que permita identificar la población de mal pronóstico, con el fin de posibilitar su inclusión más temprana en programas terapéuticos alternativos, liberándolos además de los posibles efectos adversos del tratamiento hormonal.

Multitud de trabajos han intentado establecer el valor pronóstico de diversas determinaciones hormonoenzimáticas en el cáncer de próstata metastásico, con resultados dispares.

Si bien los patrones hormonales al diagnóstico y el grado de diferenciación histológico no pueden ser considerados índices seguros en la predicción de la hormonosensibilidad, sí parecen tener cierto valor orientativo respecto a las distintas posibilidades evolutivas tras la manipulación endocrina. Así, para BOCCON-GIBOD, aunque varios elementos histológicos y bioquímicos podrían predecir la duración de la respuesta al tratamiento hormonal, es virtualmente imposible determinar ésta en un paciente dado (23).

Coincidimos con BRENDLER en que la dificultad en predecir el potencial biológico de un tumor apoyándonos en el análisis univariante de variables histopatológicas y hormonoenzimáticas, puede ser debida a la heterogeneidad de la población celular dentro del mismo (28).

En nuestro estudio, la supervivencia media ha sido de 22.4 meses, y el tiempo medio de respuesta de 11.9 meses, habiendo fallecido el 60.6 % de los pacientes en el transcurso de éste. Al igual que VOOGT y cols. (368), hemos obtenido mayor supervivencia y tiempo de respuesta en el grupo con edad superior a los 75 años, aunque las diferencias con otros grupos de edades no fueron estadísticamente significativas. Probablemente pueda deberse a que los pacientes que desarrollan la enfermedad en edades tempranas tengan un tumor con una historia natural diferente, más agresivos y con una menor sensibilidad a la terapéutica hormonal.

6.2.- GRADO DE DIFERENCIACION

Desde que en 1926 BRODERS propusiera una gradación histológica del cáncer de próstata en base a la extensión de la diferenciación tumoral, pocos han puesto en duda la importancia que el grado histológico tiene en la determinación del pronóstico y el potencial biológico de estas neoplasias (30). No existe, sin embargo, unanimidad en atribuir al grado de diferenciación tumoral un valor predictivo en la respuesta al tratamiento hormonal (19,34,40,56,85,118,143,312,331,368).

No obstante, parece lógico pensar que, en general, las neoplasias mal diferenciadas responderán peor al tratamiento de privación hormonal al disponer de un menor número de receptores androgénicos y por tanto, una más baja hormonodependencia. La realidad, sin embargo, dista de ser tan simplista. No todos los tumores con igual grado histológico, responden de la misma forma. PERTSCHUCK y cols. (274) justificarían esta variabilidad de respuesta en pacientes con grado histológico similar, en la distinta dotación enzimática celular de cada uno. Por otra parte, la subjetividad en la clasificación histológica tumoral en un paciente dado y la heterogeneidad de la población celular propia del tumor, condicionarían igualmente la diversidad en la respuesta. Se sumaría a ello la escasa cantidad de tejido que habitualmente se obtiene mediante biopsia transrectal o transperineal, en relación con el volumen tumoral; la existencia de diferentes

patrones dentro del mismo material de biopsia puede originar errores de catalogación al determinar como patrón principal al que predomine en una biopsia de por sí insuficiente.

Todos los sistemas de clasificación pretenden obtener un valor predictivo sobre el potencial biológico del tumor y pronóstico del paciente, aunque realmente son más útiles para grupos de pacientes que para uno determinado.

En nuestra serie, hemos apreciado diferencias estadísticamente significativas que muestran una peor supervivencia y un tiempo de respuesta sensiblemente más corto para el grupo con tumores mal diferenciados, aunque para algún caso aislado como en el paciente 18, y en relación a lo comentado anteriormente, la supervivencia fuera superior a la media.

6.3.- PROLACTINA

Aunque sigue siendo cuestionable el exacto papel que la prolactina desempeña en la formación o progresión del cáncer de próstata, involucrada incluso en la carcinogénesis de otros tumores hormonodependientes (79,344), queda fuera de toda duda la influencia fisiológica que directa e indirectamente tiene sobre la glándula, más aún desde el reconocimiento de receptores específicos prostáticos. Sin embargo, las fluctuaciones en sus niveles plasmáticos no han permitido

esclarecer con seguridad su posible relación con la evolución neoplásica.

Publicaciones recientes apoyan la tesis de que niveles elevados de la hormona en varones ancianos contribuyen, junto a otros factores, a la inducción de un estado neoplásico prostático (291). Para ello, se basan en la capacidad de la prolactina para estimular la multiplicación de células epiteliales prostáticas, el efecto potenciador sobre la testosterona y la 5-alfa-dihidrotestosterona así como la estimulación en la conversión de testosterona; el aumento en la captación de estas hormonas sexuales por parte de las células prostáticas en presencia de prolactina; el incremento de los efectos de la LH y la esteroidogénesis en el testículo y la mejoría obtenida, según sus experiencias, en enfermos con metástasis óseas tras recibir tratamiento con inhibidores de la secreción prolactínica. Estos autores concluyen que la existencia de altos niveles de prolactina en estadios avanzados es índice de mal pronóstico, por lo que consideran su elevación como un factor ominoso, atribuyéndoles incluso la posibilidad de ser un agente carcinógeno.

Esta observaciones se contraponen a la de otros autores como GORINS y cols., quienes no aprecian diferencias valorables entre las tasas de prolactina sérica en pacientes tumorales y sujetos normales (124). Algunos apuntan la posibilidad de que la prolactina no juegue un papel directo en

la carcinogénesis, sino indirectamente, favoreciendo una mayor fijación de la hormona específica en el órgano diana (69,213).

Tanto BARTSCH y cols. (10,11) como MAGANTO y cols. (225), encuentran hiperprolactinemias en torno al 15 % de los pacientes con cáncer de próstata en sus respectivas series. En la nuestra, el 39.4 % presentan niveles pretratamiento elevados.

Para MAGANTO y cols., el verdadero valor de la prolactina radica en su determinación sérica antes de cualquier tratamiento hormonal y su monitorización ulterior, considerando que la hiperprolactinemia previa a la hormonoterapia, o su aparición precoz tras el tratamiento, es indicativa de una respuesta terapéutica pobre, una menor supervivencia y en definitiva, un peor pronóstico (220). Conclusiones similares son comunicadas por BERRY y cols. (17), ROMERO y cols. (291) y MEE et al (239). Algunos consideran incluso que esta elevación hormonal es la responsable de la hormonorresistencia en ciertos enfermos en los que, aún logrando descender la testosterona a niveles de castración, no se logra una respuesta terapéutica adecuada, debido al sinergismo androgénico de la prolactina y al efecto directo de ésta sobre la glándula, condicionando una alta estimulación de los receptores específicos con bajos niveles de testosterona circulante (142).

Para otros, el decrecimiento de la esteroidogénesis propio

de edades avanzadas explica la elevación de las hormonas peptídicas, como la prolactina, FSH y LH, lo que unido a una mayor incidencia de la enfermedad en la senectud, justificaría una posible relación entre este desajuste hormonal y la oncogénesis (80,359,360). La situación de stress psicofísico determina igualmente, hiperprolactinemia en algunos pacientes (222,265).

Nuestras apreciaciones no parecen confirmar el mal pronóstico que estos autores asignan a la hiperprolactinemia en los tumores prostáticos diseminados. Si bien la supervivencia y tiempo de respuesta fueron menores para los grupos con niveles superiores a 5 y 8 ng/ml respectivamente, las diferencias, comparadas con los otros grupos, no fueron significativas, coincidiendo con lo aportado por otros grupos de trabajo (1,20,29,145,298,334).

Es nuestro criterio, por tanto, que la prolactina no es capaz de predecir el pronóstico en los pacientes con enfermedad avanzada, probablemente porque, como apuntan algunas investigaciones, no tenga efectos sobre las células cancerosas prostáticas humanas "in vivo", aunque sí "in vitro" y en animales. Coincidimos con otros autores en que a pesar del reconocido efecto de la prolactina sobre la próstata, no existen evidencias de que la hormona influya en la formación o progresión de la enfermedad tumoral (125,201).

6.4.- TESTOSTERONA

La influencia que la testosterona ejerce sobre los mecanismos de crecimiento y diferenciación prostáticos y el desarrollo de la mayoría de los tumores de la glándula, es conocida desde hace más de 50 años. La respuesta obtenida a la deprivación hormonal vendrá condicionada, en gran parte, por la proporción de células hormonodependientes que disponga el tumor.

Los niveles pretratamiento de testosterona sérica parecen correlacionarse con el número de respuestas objetivas, período libre de progresión y supervivencia. La mayoría de los autores comunican, para el grupo de pacientes con enfermedad avanzada y niveles de testosterona plasmática inferiores a 300 ng/100 ml, un más corto período de respuesta (1,147,164,182,305,332) y peor supervivencia (133,145,288,393). Para SANZ y cols., el nivel plasmático previo de testosterona constituye el factor pronóstico más importante relacionado con tiempo hasta progresión (305).

Nuestros hallazgos se acercan notablemente a lo publicado, aunque las diferencias obtenidas no fueron estadísticamente significativas. En nuestro estudio, el 39.4 % de los pacientes presentaron niveles bajos de testosterona, con un tiempo de respuesta medio de 11.2 meses y una supervivencia global de 21.3 meses, frente a los 27.7 y 35.5 meses respectivamente que se obtuvieron en el grupo con niveles pretratamiento elevados

de la hormona.

Otros autores como BURGOS y cols. (34) y HOUGHTON y JACOBS (151), no valoran las determinaciones de testosterona como factor pronóstico.

Dada la tendencia mostrada en nuestro estudio y aunque no se haya logrado una significación estadística, probablemente por necesitarse una más amplia muestra, pensamos que las determinaciones pretratamiento de testosterona plasmática pueden ser útiles para delimitar un grupo de pacientes con peor pronóstico.

Como sugieren HARPER, PIERREPOINT y GRIFFITHS, esta correlación puede explicarse por la posibilidad de que predominen clones celulares andrógenoindependientes en los pacientes con niveles plasmáticos descendidos de la hormona (145).

6.5.- INDICE TESTOSTERONA / PROLACTINA

Propuesto su uso como índice pronóstico por ADLERCREUTZ y cols., estos autores concluyen en su estudio que un cociente elevado permitiría seleccionar un grupo de pacientes con respuesta favorable al tratamiento (1). Explican este hecho en base a que, dada la hormonodependencia de estos tumores, una vez aplicado el tratamiento con ánimo de reducir la actividad androgénica en el tejido canceroso prostático, se

beneficiarían más aquellos pacientes con altos niveles de testosterona circulante, en los que la reducción proporcional de sus niveles podría ser mayor. Conclusiones similares son comunicadas por BURGOS y cols., quienes encuentran un cociente significativamente mayor en el grupo en regresión que en los grupos en estabilización o progresión tras el inicio del tratamiento hormonal. Este índice parece tener un cierto valor respecto a un período de duración de respuesta superior o inferior a 12 meses, pero en su serie, no apreciaron que tenga valor discriminativo para períodos de duración de respuesta superior al año, ni influencia en la supervivencia (34).

En nuestro estudio, tanto el tiempo de respuesta como la supervivencia fueron mayores para el grupo de pacientes con un cociente elevado. Sin embargo, el test de Mantel-Cox no señaló significación estadística.

No consideramos, por tanto, que el índice T/Prl pueda discriminar, por sí solo, un grupo de pacientes con buen pronóstico.

6.6.- HORMONAS LUTEINIZANTE Y FOLICULOESTIMULANTE

Escasean los estudios en la literatura consultada que intenten relacionar los niveles de gonadotrofinas plasmáticas con la respuesta al tratamiento o supervivencia, en el cáncer de próstata. Sin embargo, parece existir unanimidad en no

atribuirles ningún valor pronóstico.

Tan sólo, ADLERCREUTZ y cols. observan para la LH, valores medios plasmáticos un 80 % más altos en pacientes con buena respuesta, pero sin alcanzar significación estadística (1). BURGOS y cols. no aprecian diferencias substanciales en las tasas séricas hormonales en relación con la respuesta terapéutica (34), al igual que HOUGHTON y JACOBS (151). Para HARPER y cols., las determinaciones séricas iniciales de LH y FSH no muestran ninguna relación con la supervivencia en el cáncer de próstata metastásico, aunque los niveles más altos fueron observados en aquellos que murieron dentro del primer o segundo año desde el diagnóstico (145).

Coincidimos plenamente con lo publicado, al no haber podido determinar relación alguna entre los niveles séricos de LH y FSH, tiempo de respuesta y supervivencia.

6.7.- FOSFATASA ALCALINA

Su alta sensibilidad, aunque no especificidad, y correlación con la evolución de la lesión ósea metastásica, ha permitido que la determinación de sus niveles plasmáticos sea empleada en el diagnóstico y seguimiento de la neoplasia de próstata. La elevación sérica de sus niveles constituye, para CATALONA (44) y MAGANTO y cols. (224), una constante en presencia de metástasis óseas, incluso más que la elevación de

la fosfatasa ácida. Varios autores comunican valores ascendidos de la enzima en más del 60 % de los pacientes de sus series con enfermedad metastásica (34,59,120,224,245,246,370). En nuestro estudio, se observó en el 51.5 % de los enfermos.

Coincidimos con la mayoría de lo publicado, en atribuir un valor predictivo a la fosfatasa alcalina. Sus niveles plasmáticos elevados auguran, en gran parte de los casos, un más corto período de respuesta y peor supervivencia. Las diferencias obtenidas por nosotros fueron muy significativas estadísticamente, con un tiempo de respuesta medio de 11.1 meses para el grupo con valores elevados, frente a los 21 meses para los que presentaron cifras normales. La supervivencia alcanzada fue de 17.4 y 31.8 meses, respectivamente.

Como ya indicaran KILLIAN, VARGAS Y PONTES (175), los niveles exagerados de fosfatasa alcalina sérica previos al tratamiento, revelan un pobre pronóstico. Todos los pacientes de nuestra serie con valores superiores a 1000 mU/ml progresaron antes de los 12 meses, falleciendo los 6 enfermos antes de concluir el estudio. Sólo el paciente nº 14 sobrevivió más de 15 meses. Hemos comprobado, como hicieron MONTERO y URRUTIA (246), la amplia dispersión de los valores en el estadio D, con un rango de 151 a 5665 mU/ml.

WAJSMAN y cols. concluyen en su estudio, una vez que

correlacionan los valores séricos pretratamiento de fosfatasa alcalina con la respuesta clínica y comprueban una mejor respuesta para los que presentan niveles bajos, que su determinación analítica puede ayudar a predecir la respuesta del tumor a diversos agentes quimioterápicos (370).

La EORTC, en el estudio con pacientes metastásicos más numeroso hasta la fecha, considera que cualquier elevación de la fosfatasa alcalina conlleva un peor pronóstico (368).

Nuestros resultados concuerdan con lo expuesto por la mayoría de los autores, por lo que estimamos que los niveles elevados de fosfatasa alcalina pueden definir una población de pacientes con peor pronóstico. La fiable relación de sus niveles séricos con los hallazgos de la gammagrafía ósea, y por tanto, con la extensión metastásica, justifica el mal pronóstico asignado cuando presenta valores elevados, dado que esto supondría que el paciente se halla en una fase más evolucionada de la enfermedad, por lo que cabría esperar peor respuesta y supervivencia.

6.8.- FOSFATASA ACIDA TOTAL Y PROSTATICA

La fosfatasa ácida total y su fracción prostática han sido, hasta la fecha, los marcadores prostáticos por excelencia. Su determinación sérica continúa manteniendo una gran utilidad en el diagnóstico, estadiaje y monitorización de

la enfermedad maligna prostática.

Los intentos para correlacionar sus valores con el cáncer de próstata se remontan a más de 50 años (131,287,339). Desde entonces, en la mayoría de las comunicaciones se refleja una significativa relación entre sus valores y la neoplasia. En series importantes como la de NESBIT y BAUM (261), se encuentra elevada en el 65 % de los pacientes metastásicos, llegando para otros autores incluso hasta el 97 % (355). En nuestra serie, el 75.7 y el 60.6 % de los pacientes presentaban valores elevados de fosfatasa ácida total y prostática, respectivamente.

El incremento de la masa tumoral con invasión del estroma, posibilita, junto a la obstrucción ductal, la afectación de los linfáticos y vasos sanguíneos y la extensión más allá de la cápsula, la liberación a la circulación general de la enzima y la elevación ulterior de sus niveles séricos (146,277). Es de esperar, por tanto, valores más elevados en los tumores más evolucionados, aunque esto no siempre ocurre así (304).

Hay disparidad de criterios en la asignación de un peor pronóstico a los pacientes con tasas elevadas de la enzima. Para algunos, la mayor proporción de respuestas se logra en el grupo de pacientes con niveles próximos a la normalidad (12,72,78,152,198,250,273,299), obteniendo peores resultados cuando encuentran cifras elevadas de fosfatasa ácida (368).

Estos hallazgos son compartidos por BYAR y CORLE, aunque para ellos, una vez elevados los niveles, la relación entre el valor absoluto de la enzima y el pronóstico no es exacta (38). Otros trabajos no han podido corroborar una relación significativa entre el intervalo libre de progresión y los niveles séricos de fosfatasa ácida (28,182,240,332,388).

La misma disparidad de criterios surge al analizar la posible relación existente con la sobrevida. Para algunos, la supervivencia es más baja en los pacientes con niveles elevados (261,313), mientras que otros no encuentran ninguna relación (235).

En nuestra serie, hemos observado una fuerte tendencia a presentar una peor tasa de respuesta y más baja supervivencia en el grupo con niveles elevados de fosfatasa ácida total, aunque las diferencias apreciadas no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, estas diferencias se acentuaron al relacionar sobrevida e intervalo libre de progresión con los niveles séricos de la fracción prostática.

Pensamos, por tanto, que la determinación de fosfatasa ácida sérica sigue jugando, no sólo un papel primordial en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata, sino que también ofrece la posibilidad de definir un grupo de pacientes con mal pronóstico, antes del inicio de la terapia.

7. CONCLUSIONES

Una vez analizados los datos y contrastados con las opiniones de los autores de la bibliografía consultada, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1.- Existe tendencia a observar mayor supervivencia y tiempo de respuesta en el grupo de pacientes de más edad, aunque las diferencias con los otros grupos de este estudio, no fueron significativas.

2.- El grado histológico estimado según la clasificación de Mostofi, puede predecir el potencial biológico de un tumor y el pronóstico de un grupo de pacientes con enfermedad avanzada. Los tumores mal diferenciados alcanzaron en nuestro estudio una peor supervivencia y más corto período de respuesta al tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas.

3.- No hemos apreciado diferencias substanciales en la supervivencia y tiempo de respuesta atendiendo a los niveles séricos pretratamiento de prolactina, por lo que no coincidimos con los estudios que otorgan una mal pronóstico al grupo de pacientes con hiperprolactinemia.

4.- Se ha constatado un tiempo de respuesta más corto y peor supervivencia cuando los niveles pretratamiento de testosterona plasmática fueron inferiores a 300 ng/ 100 ml, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

5.- El tiempo de respuesta y supervivencia en el grupo con cociente testosterona / prolactina elevado fue superior al alcanzado en el grupo con un índice normal o bajo, sin que pudiera establecerse significación estadística.

6.- No hemos determinado relación alguna entre los niveles séricos de LH y FSH, tiempo de respuesta y supervivencia.

7.- Para los pacientes con niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina, el tiempo de respuesta y supervivencia fue significativamente más corto que para los que presentaron valores normales de la enzima, por lo que su determinación podría ser utilizada antes del tratamiento en la estimación del grupo de mal pronóstico.

8.- Hemos observado en nuestra serie, una fuerte tendencia a presentar un intervalo libre de progresión y supervivencia más cortas en el grupo con niveles séricos de fosfatasa ácida total elevados, aunque no se alcanzó la significación estadística.

9.- Existen, en nuestra serie, diferencias estadísticamente significativas que señalan peor tasa de respuesta y más baja supervivencia para los pacientes con niveles altos de fosfatasa ácida prostática, por lo que su determinación previa al tratamiento contribuiría a definir un grupo con mal pronóstico.

10.- El valor pronóstico de los parámetros analizados debe estar influido, entre otros factores, por el procedimiento analítico empleado, las pautas de actividad-reposo tumoral, tamaño de la muestra y estratificación de ésta, pero ofrece una posibilidad para la predicción o identificación del paciente de alto riesgo con cáncer agresivo hormono-independiente, o del paciente que, tras presentar una respuesta, mostrase rápidamente una progresión de la enfermedad. Sin duda, el análisis conjunto de algunos de estos parámetros permitiría reducir el margen de error en la determinación de los grupos de riesgo.

8. BIBLIOGRAFIA

1. ADLERCREUTZ, H.; RANNIKKO, S.; KAIRENTO, A.L. y KARONEN, S.L.: "Hormonal pattern in prostatic cancer. II. Correlation with primary response to endocrine treatment". Acta Endocr. Copenh., 98: 634, 1981.
2. AHMANN, F.R. y SCHIFMAN, R.B.: "Prospective comparison between serum monoclonal prostate specific antigen and acid phosphatase measurements in metastatic prostate cancer". J. Urol., 137: 431, 1978.
3. AMERICAN CANCER SOCIETY: "Cancer statistics 1984". Ca-A Cancer J. Clinicians, 34: 23, 1984.
4. ANDERSON, K.M. y LIAO, S.: "Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei". Nature, 219: 277, 1968.
5. ARAGONA, C. y FRIESEN H.G.: "Specific prolactin binding sites in the prostate and testis of rats". Endocrinology, 97: 677, 1975.
6. AUMÜLLER, G. y SEITZ, J.: "Cytochemistry and biochemistry of acid phosphatase VI: immunoelectron microscopic studies on human prostatic and leukocytic acid phosphatases". Prostate, 7: 161, 1985.
7. BABSON, A.L.: "Alpha-naphthylphosphatase: the preferred substrate for acid phosphatase". Clin. Chem., 30: 1418, 1984.
8. BABSON, A.L. y READ, P.A.: "A new assay for prostatic acid phosphatase in serum". Amer. J. Clin. Path., 32: 88, 1959.

9. BANUS, J.M.: "Epidemiología y etiopatogenia". En: J.A. de Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodriguez y B. Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Pag. 15. Jaca. 1981.
10. BARTSCH, W.; HORST, H.J.; BECKER, H. y NEHSE, G.: "Sex hormone binding capacity, testosterone, 5-alpha-dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in plasma of patients with prostatic carcinoma under various types of hormonal treatment". Acta Endocrinol.Copenh., 85: 650, 1977.
11. BARTSCH, W.; STEINS, P. y BECKER, H.: "Hormone blood levels in patients with prostatic carcinoma and their relation to the type of carcinoma growth differentiation". Eur. Urol., 7: 129, 1977.
12. BATS, R.J.; CHAPMAN, C.M.; PROUT, G.R. y LIN, C.: "Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase : correlation of tumor grade with acid phosphatase distribution". J. Urol., 127: 774, 1982.
13. BATSON, O.V.: "The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases". Ann. Surg., 1: 138, 1940.
14. BELANGER, A.; DUPONT, A. y LABRIE, F.: "Inhibition of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma levels of adrenal androgens after treatment with an antiandrogen in

- castrated patients with prostatic cancer". J. Clin. Endocrinol. Metab., 59: 422, 1984.
15. BELING, A.: "Carcinomatöse degeneration der vorteherdrüse". Arch. Med. Erfahrung (Berl.), 1: 443, 1822. Citado por Maganto, E.: Cáncer de próstata. Ed. Médica Internacional, S.A. Madrid. 1986.
16. BENTZ, M.S.; COHEN, C.; DEMERS, L.M. y BUDGEON, L.R.: "Immunohistochemical acid phosphatase level and tumor grade in prostatic carcinoma". Arch. Path. Lab. Med., 106: 476, 1982.
17. BERRY, W.R.; LASZLO, J.; COX, E.; WOLKER, A. y PARLSON, T.: "Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate". Cancer, 44: 763, 1979.
18. BERTRAND, G. y VLADESCO, R.: "Prostatic zinc concentration". C. R. Acad. Sci., 173: 176, 1921.
19. BISHOP, M.C.; ANSELL, I.D.; TAYLOR, M.C. y THOMAS, A.L.: "Serial prostatic histopatology. A valid marker of response to hormone treatment". Br. J. Urol., 57: 453, 1985.
20. BISHOP, M.C.; SELBY, C. y TAYLOR, M.: "Plasma hormone levels in patients with prostatic carcinoma treated with diethylstilbestrol and estramustine". Br. J. Urol., 57: 542, 1985.

21. BLACKARD, C.E.; BYAR, D.P.; JORDAN, W.P.Jr. y THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: "Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma: a reevaluation". *Urology*, 1: 553, 1973.
22. BLANKENSTEIN, M.A.; BOLT-DE VRIES, A. y SCHRÖDER, F.H.: "Prolactin binding in human prostate tissue?". *Prostate*, 3: 315, 1982.
23. BOCCON-GIBOD, L.: "Cancer de la prostate. Problèmes pratiques posés par l'échappement hormonal". *Ann. Urol.*, 20: 295, 1986.
24. BODANSKY, A.: "Phosphatase studies. II. Determination of serum phosphatase. Factors influencing the accuracy of the determinations". *J. Biol. Chem.*, 101: 93, 1933.
25. BOUTON, M.M.; PORNIN, C. y GRANDADAM, J.A.: "Estrogen regulation of rat prostate androgen receptor". *J. Steroid. Biochem.*, 15: 403, 1981.
26. BOYAR, R.M.; KAPEN, S.; FINKELSTEIN, J.W.; PERLOW, H. y SASSIN, J.F.: "Hypothalamic pituitary function in diverse hypoprolactinaemic states". *J. Clin. Invest.*, 53: 1588, 1974.
27. BRECKMAN, W.D.Jr.; LASTINGER, L.B. y SEDOR, F.: "Unpredictable fluctuations in serum acid phosphatase activity in prostatic cancer". *JAMA*, 245: 2501, 1981.

28. BRENDLER, C.B.; ISAACS, J.T.; FOLLANSBEE, A.L. y WALSH, P.C.: "The use of multiple variables to predict response to endocrine therapy in carcinoma of the prostate: a preliminary report" J. Urol., 131: 694, 1984.
29. BRITISH PROSTATE STUDY GROUP.: "Evaluation of plasma hormone concentrations in relation to clinical staging in patients with prostatic cancer". Br. J. Urol., 51: 382, 1979.
30. BRODERS, A.C.: "Carcinoma: Grading and practical application". Arch. Pathol. Lab. Med., 68: 376, 1926.
31. BRUCHOVSKY, N. y WILSON, J.D.: "The conversion of testosterone to 5-androstan-17 β -ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro". J. Biol. Chem., 243: 2012, 1968.
32. BRUCHOVSKY, N. y WILSON, J.D.: "The intranuclear binding of testosterone and 5-androstan-17 β -ol-3-one by rat prostate". J. Biol. Chem., 243: 5953, 1968.
33. BUAMAH, P.K.; JOHNSON, P. y SKILLEN, A.W.: "Comparative study of the clinical usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in prostatic disease" Br. J. Urol., 62: 581, 1988.
34. BURGOS, F.J.; MAGANTO, E.; JIMEMEZ, M. y COLS.: "Valor predictivo de los parámetros clínicos, bioquímicos, hormonales e histológicos en la respuesta endocrina del adenocarcinoma prostático". Actas Urol. Esp., 12: 500, 1988.

35. BYAR, D.P.: "The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate". *Cancer*, 32: 1126, 1973.
36. BYAR, D.P.: "VACURG studies on prostatic cancer and its treatment". En: *Urologic pathology: the prostate*. Ed.M. Tannenbaum. Lea & Febiger. Cap.13. Pag. 241. Nueva York. 1977.
37. BYAR, D.P. y CORLE, D.K.: "Analysis of prognostic factors for prostatic cancer in the VACURG studies". En: Denis, G.P., Murphy, G.R., Prout, Jr. y Schröder, F. "Controlled clinical trials in urologic oncology". Ed. Raven Press. Pag.147-169. Nueva York. 1984.
38. BYAR, D.P. y CORLE, D.K.: "VACURG randomization trial of radical prostatectomy for stages I and II prostate cancer". *Urology*, 17: 7, 1983.
39. BYAR, D.P. y MOSTOFI, F.K.: "Cancer of the prostate in men less than 50 years old: an analysis of 51 cases". *J. Urol.*, 102: 726, 1969.
40. BYAR, D.P.; MOSTOFI, F.K y THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: "Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique". *Cancer*, 30: 5, 1972.

41. CABOT, A.T.: "The question of castration for enlarged prostate". Ann. Surg., 24: 265, 1896. Citado por Maganto, E.: Cáncer de próstata. Ed. Médica Internacional, S.A. Madrid. 1986.
42. CALAME, S.S. y LOSTROH, A.J.: "Effect of insulin and lack of effect of testosterone on the protein of ventral prostate from castrate mice maintained as organ cultures". Endocrinology, 75: 451, 1964.
43. CALVO MATEO, M.A.: "Estrógenos". En: J.A. de Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodríguez y B. Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Pag. 193. Jaca. 1981.
44. CATALONA, W.J.: "Prostate cancer". Ed. Grune & Stratton, Inc. Orlando. 1984.
45. CATALONA, W.J.; CHRETIEN, P. y MATTHEWS, W.: "Serum ribonuclease in urologic cancer: relation to host immunocompetence". Urology, 1: 577, 1973.
46. CATALONA, W.J. y SCOTT, W.W.: " Carcinoma de la próstata". En: Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D. y Stamey, T.A.: "Campbell Urología". 5ª Ed. Ed. Panamericana. Vol.II. Pags. 1577-1653. Buenos Aires. 1988.

47. CATALONA, W.J.; STEIN, A.J. y FAIR, W.R.: "Grading errors in prostatic needle biopsies: relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases". J. Urol., 127: 919, 1982.
48. CHISHOLM, G.D.: "The TNM Classification of prostatic cancer and activities of British Prostate Group". En: Jacoby, G.H. y Hohenfellner, R.: "Prostate Cancer". Ed. J.A.Libertino. Williams & Wilkins. Baltimore. USA. 1982.
49. CHU, T.M.; WANG, M.C.; SCOTT, W.W. y COLS.: "Immunochemical detection of serum prostatic acid phosphatase: methodology and clinical evaluation". Invest. Urol., 15: 319, 1978.
50. CITRIN, D.L.; COHEN, A.I.; HARBERT, J.; SCHLISE, S.; HOUGEN, C. y BENSON, R.: "Systemic treatment of advanced prostate cancer: development of a new system for defining response". J. Urol., 125: 224, 1981.
51. COHEN, C.; BENTZ, M.S. y BUDGEON, L.R.: "Prostatic acid phosphatase in carcinoid and islet cell tumors". Arch. Path. Lab. Med., 107: 277, 1983.
52. COFFEY, D.D.: "El control endocrino del cáncer de próstata". En Pontes, J.E.: Cáncer de próstata. Ed. Pulso, S.A. Pags. 13-24. Barcelona. 1989.
53. COFFEY, D.S.: "Fisiología de la reproducción masculina. Bioquímica y fisiología de la próstata y vesículas seminales".

- En Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D. y Stamey, T.A.: "Campbell Urología". 5ª Ed. Ed. Panamericana. Vol.I. Pags. 196-290. Buenos Aires. 1988.
54. COOPER, J.F.; FOTI, A.; HERSCHMAN, H.H. y FINKLE, W.: "A solid-phase radioimmunoassay for prostatic acid phosphatase". J. Urol., 119: 388, 1978.
55. COOPER, J.F. y FOTI, A.: "A radioimmunoassay for prostatic acid phosphatase. I. Methodology and range of normal male serum values". Invest. Urol., 12: 98, 1974.
56. CORRIERE, J.N.; CORNOG, J.L. y MURPHY, J.J.: "Prognosis in patients with carcinoma of the prostate". Cancer, 25: 911, 1970.
57. CORVAN, R.J. y YOUNG, K.A.: "Evaluation of serum alkaline phosphatase determination in patients with positive bone scan". Cancer, 32: 887, 1973.
58. COSTLOW, M.E.; BUSCHOW, R.A. y McGUIRE, W.L.: "Prolactin stimulation of prolactin receptors in rat liver". Life Sci., 17: 1457, 1975.
59. COWAN, R.J. y YOUNG, K.A.: "Evaluation of serum alkaline phosphatase determination in patients with positive bone scan". Cancer, 32: 887, 1973.
60. CRAWFORD, E.D.: "Combined androgen blockade". Urology, 34 (Suppl.): 22, 1989.

61. CRAWFORD, E.D.: "Treatment of newly diagnosed stage D2 prostate cancer with leuprolide and flutamide or leuprolide alone, phase III, intergroup study 0036". Proc ASCO, 7: 19, 1988.
62. CREAVER, P.J.; MADAJEWICZ, S. y MITTELMAN, A.: "New potential treatment modalities for disseminated prostatic cancer". Urol. Clin. N. Am., 11: 343, 1984.
63. DAPONTE, D.P.: "Cinética celular y fisiopatología oncológica en el carcinoma prostático". Actas Urol. Esp., 8: 253, 1984.
64. DASS, S.; LOWEN, N.L. y BAGSHAW, N.D.: "Rapid, fully automated radioimmunoassay of prostatic acid phosphatase in serum". Clin. Chem., 26: 1583, 1980.
65. DAVIES, S.N. y GOCHMAN, N.: "Evaluation of a monoclonal antibody-based immunoradiometric assay for prostatic acid phosphatase". Amer. J. Clin. Path., 79: 114, 1983.
66. DEJTER, S.W.; ERICKSON, B.A. y LYNCH, J.H.: "Characterization of secretion pattern of human prostatic acid phosphatase: a reassessment". Urology, 31: 125, 1988.
67. DeKLERK, D.P.; COFFEY, D.S.; EWING, L.L. y cols.: "Comparison of spontaneously and experimentally induced canine prostatic hyperplasia". J. Clin. Invest., 64: 842, 1979.

68. DEMUTH, F.: "Ueber Phosphatstoffwechsel.I. Ueber Hexosephosphatasen in menschlichen Organen und Körperflüssigkeiten". Biochem. Z., 159: 415, 1925.
69. DE SOUZA, I; MORGAN, L.; LEWIS, U.J.; RAGATT, P.R.; SALIH, H. y HOBSS, J.R.: "Growth hormone dependence among human breast cancers". Lancet, 2: 183, 1974.
70. DEVESA, S.S. y SILVERMAN, D.T.: "Cancer incidence and morbidity trends in the United States: 1935-1974". J. Nat. Cancer Ins. 60: 545, 1978.
71. DIAMOND, D.A; BERRY, S.J.; JEWETT, H.J.; EGGLESTON, J.C. y COFFEY, D.S.: "A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: relative nuclear roundness". J. Urol., 128: 729, 1982.
72. DOE, R.P. y MELLINGER, G.T.: "Circadian variation of serum acid phosphatase in prostatic cancer". Metabolism, 13: 445, 1964.
73. DOE, R.P; MELLINGER, G.T. y SEAL, V.S.: "Stabilization and preservation of serum prostatic acid phosphatase activity". Clin. Chem., 11: 943, 1965.
74. DOE, P.R. y SEAL, U.S.: "Fosfatasas ácidas en Urología". Clin. Quir. N. Am. Pags. 1455-1466. Edit. Interam. Madrid. 1965.

75. DOERING, C.H.; KRAEMER, H.C.; BRODIE, K.H. y HAMBURG, D.A.: "A cycle of plasme testosterone in the human male". J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 492, 1975.
76. DONOHUE, R.E.; FAUVER, H.E.; WHITESEL, J.A.; AUGSPURGER, R.R. y PFISTER, R.R.: "Prostatic carcinoma: influence of tumor grade on results of pelvic lymphadenectomy". Urology, 17: 435, 1981.
77. DOWNEY, M.; HICKEY, B.B. y SHARP, M.E.: "The acid phosphatase content of the enlarged and malignant prostate gland with some observations on histopathology as revealed by Gomori's staining". Br. J. Urol., 26: 160, 1954.
78. DRAGO, J.R.; BADALAMENT, R.A.; WIENTJES, M.G. y COLS.: "Relative value of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in diagnosis and management of adenocarcinoma of prostate". Urology, 34: 187, 1989.
79. DUNNING, W.F.; CRUTIS, M.R. y MAUN, M.E.: "The effect of dietary fat and carbohydrate on diethylstilbestrol induced mammary cancer in rats". Cancer Res., 9: 354, 1949.
80. DUNZENDORFER, U.; DRAKOWSKY, D. y WEBER, W.: "Elevated peptide hormones in urogenital cancer". Eur. Urol., 5: 128, 1979.
81. EKMAN, P.; BARRACK, E.R.; GREENE, G.L.; JENSEN, E.V. y WALSH, P.C.: "Estrogen receptors in human prostate: Evidence

- for multiple binding sites". J. Clin. Endocrinol. Metab. 57: 166, 1983.
82. EMTAGE, L.A.; LEWIS, P.W. y BLACKLEDGE, G.R.: "The role of prostate specific antigen in the baseline assessment of patients undergoing hormone therapy for advanced prostate cancer". Br. J. Urol., 60: 572, 1987.
83. EPSTEIN, N.A. y FATTI, L.P.: "Prostatic carcinoma: some morphological features affecting prognosis". Cancer, 37: 2455, 1976.
84. ERCOLE, C.J.; LANGE, P.H.; MATHISEN, M.; CHIOU, R.K.; REDDY, P.K. y VESSELLA, R.L.: "Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer". J. Urol., 138: 1181, 1987.
85. ESPOSTI, P.L.: "Cytological malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy". Scand. J. Urol. Nephrol., 5: 199, 1971.
86. EWEN, L.M.: "Separation of alkaline phosphatase isoenzymes and evaluation of the clinical usefulness of this determination". Amer. J. Clin. Path., 61: 142, 1974.
87. EWEN, L.M. y SPITZER, R.W.: "Improved determination of prostatic acid phosphatase (sodium thymolphthalein monophosphate substrate)". Clin. Chem., 22: 627, 1977.

88. FAIR, W.R.; HESTON, W.D.W.; KADMON, D. y COLS.: "Prostatic cancer, acid phosphatase, creatine kinase-BB and race: a prospective study". J. Urol. , 128: 735, 1982.
89. FAIR, W.R. y WEHNER, N.: "The prostatic antibacterial factor: Identity and significance". En Marberger, H. et al (Eds.): "Prostatic Disease". Vol. 6. Nueva York. Alan R. Liss, 1976.
90. FAURE, N.; LABRIE, F. y LEMAY, A.: "Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist in adult men". Fertil. Steril., 37: 416, 1982.
91. FISHMAN, W.H.; BONNER, C.D. y HOMBURGER, F.: "Serum prostatic acid phosphatase and cancer of the prostate". New. Engl. J. Med., 255: 925, 1956.
92. FISHMAN, W.H. y GROH, N.K.: "Isoenzymes of human alkaline phosphatase". Adv. Clin. Chem., 10: 255, 1967.
93. FISHMAN, W.H. y LERNER, F.A.: "A method for estimating serum acid phosphatase of prostatic origin". J. Biol. Chem., 200: 89, 1953.
94. FOSSA, S.D.; HEILO, A.; LINDEGAARD, M.; SKINNINGRUD, A. y OUS, S.: "Clinical significance of routine follow-up examinations in patients with metastatic cancer of the

- prostate under hormone treatment". *Eur. Urol.*, 9: 262, 1983.
95. FOTI, A.G.; COOPER, J.F. y HERSCHMAN, H.: "Counterimmuno-electrophoresis in determination of prostatic acid phosphatase in human serum". *Clin. Chem.*, 24: 140, 1978.
96. FOTI, A.G.; COOPER, J.F.; HERSCHMAN, H. y MALVAEZ, R.R.: "Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase". *N. Engl. J. Med.*, 297: 1357, 1977.
97. FOTI, A.G.; HERSCHMAN, H. y COOPER, J.F.: "Comparison of human prostatic acid phosphatase by measurement of enzymatic activity and by radioimmunoassay". *Clin. Chem.*, 23: 95, 1977.
98. FOTI, A.G.; HERSCHMAN, H. y COOPER, J.F.: "A solid-phase radioimmunoassay for human prostatic acid phosphatase". *Cancer Res.*, 35: 2446, 1975.
99. FRANCHIMONT, P.; BOUFFIOUX, C.; REUTER, A.; RIGO-BETZ, C.; VRINDTS-GEVAERT, Y.; JASPAR, J.M. y LECOMTE-YERNA, M.J.: "Radioimmunoassay of prostatic acid phosphatase: validation and clinical application". *Int. J. Cancer*, 31: 149, 1983.
100. FRANTZ, A.G. y KLEINBERG, D.I.: "Prolactin: evidence that is separate from growth hormone in human blood". *Science*, 170: 745, 1970.
101. FUJINO, M.; FUKIDA, T. y SHINAGAWA, S.: "Synthetic analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) substituted

- in position 6 and 10". *Biophys. Res. Commun.*, 60: 406, 1974.
102. GAETA, J.F.; ASIRWATHAM, J.E.; MILLER, G. y MURPHY, G.P.: "Histologic grading of primary prostatic cancer: A new approach to an old problem". *J. Urol.*, 123: 689, 1980.
103. GANONG, W.F.: "Centros nerviosos que regulan las funciones cerebrales". En: Ganong, W.F. "Manual de Fisiología Médica". Cap. 14. Pags. 185-206. Ed. El Manual Médico, S.A. 7ª Ed. México, D.F. 1980.
104. GANONG, W.F.: "La glándula tiroides". En: Ganong, W.F. "Manual de Fisiología Médica". Cap. 18. Pags. 274-290. Ed. El Manual Médico, S.A. 7ª Ed. México, D.F. 1980.
105. GANONG, W.F.: "Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de los glúcidos". En: Ganong, W.F. "Manual de Fisiología Médica". Cap. 19. Pags. 291-313. Ed. El Manual Médico, S.A. 7ª Ed. México, D.F. 1980.
106. GANONG, W.F.: "La médula y la corteza suprarrenales". En: Ganong, W.F. "Manual de Fisiología Médica". Cap. 20. Pags. 314-340. Ed. El Manual Médico, S.A. 7ª Ed. México, D.F. 1980.
107. GANONG, W.F.: "La glándula pituitaria". En: Ganong, W.F. "Manual de Fisiología Médica". Cap. 22. Pags. 351-364. Ed. El Manual Médico, S.A. 7ª Ed. México, D.F. 1980.
108. GANONG, W.F.: "Las gónadas: desarrollo y funciones del sistema reproductor". En: Ganong, W.F. "Manual de Fisiología

- Médica". Cap. 23. Pags. 365-401. Ed. El Manual Médico, S.A. 7ª Ed. México, D.F. 1980.
109. GANONG, W.F.: "Motricidad y secreciones gastrointestinales". En: Ganong, W.F. "Manual de Fisiología Médica". Cap. 26. Pags. 420-446. Ed. El Manual Médico, S.A. 7ª Ed. México, D.F. 1980.
110. GARCIA DE LA PEÑA, E.: "Anatomía del cáncer de próstata". En: J.A. de Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodríguez Y B.Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Pag. 41. Jaca. 1981.
111. GELLER, J. y ALBERT, J.D.: "Comparison of prostatic cancer tissue dehydrotestosterone levels the time of relapse following orchiectomy or strogen therapy". J. Urol., 132: 693, 1984.
112. GHANADIAN, R.; AUF, G. y WILLIAMS, G.: "Relationship between prostatic cytoplasmic and nucler androgen receptors in patients with carcinoma of the prostate". Eur. Urol., 7: 39, 1981.
113. GHANADIAN, R.; PUAH, C.M. y O'DONOGHUE, E.P.N.: "Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate". Br. J. Cancer, 39: 696, 1979.

114. GIL VERNET, S.: "Cáncer de próstata". En: Patología urogenital. Tomo I. Ed. Miguel Servet. Barcelona. 1944.
115. GIL VERNET, S.: "Biología y patología de la próstata". En: Patología urogenital. Tomo II. Vol. I. Ed. Paz Montalvo. Madrid. 1953.
116. GLASSMAN, C.N.; RIFE, C.C. y WILSON, C.B.: "Prolactin. Added dimension in male genitosexual disorders". Urology, 15: 49, 1980.
117. GLEASON, D.F.: "Classification of prostatic carcinomas". Cancer Chemother. Rep., 50: 125, 1966.
118. GLEASON, D.F.; MELLINGER, G.T. y THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging". J. Urol., 111: 58, 1974.
119. GLODE, L.M.; SMITH, J.A.Jr. y THE LEUPROLIDE STUDY GROUP: "Long-term suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone by daily administration of leuprolide". J. Urol., 137: 57, 1987.
120. GOLDBERG, D.M. y ELLIS, G.: "An assessment of serum acid and alkaline phosphatase determinations in prostatic cancer with a clinical validation of an acid phosphatase assay utilizing adenosine 3'-monophosphate as substrate". J. Clin.

- Path., 27: 140, 1974.
121. GOLDEN, M.P.; BOYNES, A.R.; HARPER, M.E. y GRIFFITHS, K.: "An effect of prolactin on prostatic adenylate cyclase activity". J. Biochem., 128: 725, 1972.
122. GOLDZIEHER, J.W.; DOZIER, T.S.; SMITH, K.D. y STEINBERGER, E.: "Improving the diagnostic reliability of rapidly fluctuating hormone levels by optimized multiplesampling techniques". J. Clin. Endocrinol. Metab., 43: 824, 1976.
123. GOMORI, G.: "Distribution of acid phosphatases in the tissues under normal and pathologic conditions". Arch. Path., 32: 189, 1941.
124. GORINS, A.; NETTER, A. y L'HERMITE, M.: "Prolactin: radio-immunologic levels and changes under ethinyl-estradiol and nafoxidine in advanced breast cancers in women". Ann. Endocrinol., 34: 601, 1973.
125. GRAYHACK, J.T.; BUNCE, P.L.; KERNS, J.W. y SCOTT, W.W.: "Influence of the pituitary on prostatic response to androgen in the rat". Bull. Johns Hopkins Hosp., 96: 154, 1955.
126. GRAYHACK, J.T. y LEBOWITZ, J.M.: "Effect of prolactin on citric acid of lateral lobe of prostate of Sprague-Dawley rat". Invest. Urol., 5: 87, 1967.
127. GRIFFITHS, J.C.: "Prostate specific acid phosphatase: reevaluation of radioimmunoassay in diagnostic prostatic

- disease". Clin. Chem., 26: 433, 1980.
128. GRIFFITHS, K.; PEELING, W.B.; GROOM, G.U.; SIBLEY, P.E. y HARPER, M.E.: "Protein hormones and prostatic cancer". Prog. Cancer Res. Ther., 144: 185, 1980.
129. GUSTAFFSON, J.A.; EKMAN, P.; POUSETTE, A.; SNOCHOWSKI, M. y HOGBERG, B.: "Demonstration of progesterone receptor in human benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma". Invest. Urol., 15: 361, 1978.
130. GUTMAN, A.B. y GUTMAN, E.B.: "Acid phosphatase activity of the serum of normal human subjects". Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 38: 470, 1938.
131. GUTMAN, A.B. y GUTMAN, E.B.: "An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland". J. Clin. Invest., 17: 473, 1938.
132. GUTMAN, E.B.; SPROUL, E.E. y GUTMAN, A.B.: "Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland". Amer. J. Cancer, 28: 485, 1936.
133. HAAPIAINEN, R.; RANNIKKO, S.; ALFTHAN, O.; ADLERCREUTZ, H. y THE FINNPROSTATE GROUP: "Pretreatment hormone levels in prostatic cancer". Scand. J. Urol. Nephrol. (Suppl.), 110: 137, 1988.

134. HABIB, F.K.; LEE, I.R.; STITCH, S.R. y SMITH, P.H.:
"Androgen levels in the plasma and prostatic tissues of patients with benign hypertrophy and carcinoma of the prostate". J. Endocrinol., 71: 99, 1976.
135. HABIB, F.K.; MASON, M.K.; SMITH, P.H. y STITCH, S.R.:
"Cancer of the prostate: Early diagnosis by zinc and hormone analysis". Br. J. Cancer, 39: 700, 1979.
136. HAFIEZ, A.A.; BARTKE, A. y LLOYD, C.W.: "The role of prolactin in the regulation of testis function: the synergistic effects of prolactine and luteinizing hormone on the incorporation of (I-14 C) acetate into testosterone and cholesterol by testes from hypophysectomized rats in vitro". J. Endocr., 53: 223, 1972.
137. HAFIEZ, A.A.; LLOYD, C.W. y BARTKE, A.: "The role of prolactin in the regulation of testis function: the effects of prolactin and luteinizing hormone on the plasma levels of testosterone and androstenedione in hypophysectomized rats". J. Endocr., 52: 327, 1972.
138. HALPERT, B.; SHEEHAM, E.E.; SCHMALHORST, W.R. y SCOTT, R. Jr.: "Carcinoma of the prostate. A survey of 5.000 autopsies". Cancer, 16: 737, 1963.
139. HAMMOND, G.L.: "Endogenous steroid levels in the human prostate from birth to old age: a comparasion of normal and diseased tissues". J. Endocrinol., 78: 7, 1978.



140. HAMMOND, G.; KONTTURI, M. y MATTALA, P.: "Serum FSH, LH and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases." J. Clin. Endocr. Metab., 34: 730, 1972.
141. HAMMOND, G.; KONTTURI, M.; MATTALA, P.; PUUKKA, M. y VHIKO, R.: "Serum FSH, LH and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases". Clin. Endocrinol., 7: 129, 1977.
142. HANAFI, H.M.; GURSEL, E. y VEENEMA, R.J.: "A possible role of Sertoli cells in prostatic cancer refractory to estrogens: a preliminary report". J. Urol., 108: 914, 1972.
143. HARADA, M.; MOSTOFI, F.K.; CORLE, D.K.; BYAR, D.P. y TRUMP, B.F.: "Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate". Cancer Treat. Rep., 61: 223, 1977.
144. HARPER, M.E.; PEELING, W.B.; COWLEY, T. y COLS.: "Plasma steroid and protein hormone concentrations in patients with prostatic carcinoma, before and during oestrogen therapy". Acta Endocrinol. Copenh., 81: 409, 1976.
145. HARPER, M.E.; PIERREPOINT, C.G. y GRIFFITHS, K.: "Carcinoma of the prostate: relationship of pretreatment hormone levels to survival". Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 20: 477, 1984.
146. HELLER, J.E.: "Prostatic acid phosphatase: Its current clinical status". J. Urol., 137: 1091, 1987.

147. HICKEY, D.; TODD, B. y SOLOWAY, M.S.: "Pre-treatment testosterone levels: significance in androgen deprivation therapy". J. Urol., 136: 1038, 1986.
148. HIGUCHI, K; NAWATA, H.; MAKI, T.; HIGASHIZIMA, M.; KATO, K. y IBAYASHI, H.: "Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion". J. Clin. Endocrinol. Metab., 59: 714, 1984.
149. HILLMAN, G.: "Forllangende photomrtrische messung der sauren phosphatase aktivitat". Z. Clin. Chem. Clin. Biochem., 9: 273, 1971.
150. HORTON, R.J.: "Androgen hormones and prehormones in young and elderly men". En Grayhack, J.T., Wilson, J.D. y Scherbenske, M.J. (Eds.): "Benign prostatic hyperplasia". Washington, D.C., U.S. Govt. Printing Office, pgs. 183-188. 1976.
151. HOUGHTON, A.L. y JACOBS, H.S.: "Advanced cancer of the prostate: does the pretreatment Leydig cell function determine the response to orchidectomy?". Postgrad. Med. J., 34: 261, 1978.
152. HOVSEPIAN, J.A.; BYAR, D.P. y VACURG: "Quantitative radiology for staging and prognosis of patients with advanced prostatic carcinoma: correlations with other pretreatment characteristics". Urology, 14: 145, 1979.

153. HUBER, P.R.; SCHOLER, A.; LINDER, E. y COLS.: "Measurement of prostatic acid phosphatase in serum and bone marrow: radioimmunoassay and enzymatic measurement compared". Clin. Chem., 28: 2044, 1982.
154. HUDSON, P.B.; BRENDLER, H. y SCOTT, W.W.: "A simple method for the determination of serum acid phosphatase". J. Urol., 58: 89, 1947.
155. HUGGINS, C. y CLARK, P.J.: "Quantitative studies of prostatic secretion. II. The effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostatic glands of dogs". J. Exp. Med., 72: 747, 1940.
156. HUGGINS, C. y HODGES, C.V.: "Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogens and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate". Cancer Res., 1: 293, 1941.
157. 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. Surg., 43: 209, 1941.
158. HUGGINS, C. y WEBSTER, N.O.: "Duality of human prostate in response to estrogen". J. Urol., 59: 258, 1948.
159. HUNTER, J.: "Observations on certain parts of the animal oeconomy". 1ª Ed. Pag.39. Londres. 1786. Citado por Maganto, E.: Cáncer de próstata. Ed. Méd.Internacional, S.A. Madrid. 1986.

160. HUTCH, J.A. y RAMBO O.N.Jr.: "A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system". J. Urol., 104: 443, 1970.
161. HUTCHISON, G.B.: "Etiology and prevention of prostatic cancer". Cancer Chemother. Rep., 59: 57, 1975.
162. ISAACS, J.T.: "Prostatic structure and function in relation to the etiology of prostate cancer". Prostate, 4: 351, 1983.
163. ISAACS, J.T. y COFFEY, D.S.: "Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma". Cancer Res 41: 5070, 1981.
164. ISHIHAWA, S.; SOLOWAY, M.S.; VAN DER ZWAAG, R. y TOOD, B.: "Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer". J. Urol., 141: 1139, 1989.
165. JACOBI, G.H.; RATHGEN, G.H. y ALTWEIN, J.E.: "Serum prolactin and tumors of the prostate: unchanged basal levels and lack of correlation to serum testosterone". J. Endocrinol. Invest., 3: 15, 1980.
166. JACOBS, H.S.: "Prolactin and amenorrhea". N. Engl. J. Med., 295: 954, 1976.

167. JEWETT, H.J.: "The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer". Urol. Clin. N. Am., 2: 105, 1975.
168. JOHANSSON, R.: "RNA, protein and DNA synthesis stimulated by testosterone, insulin and prolactin in the rat ventral prostate cultured in chemically defined medium". Acta Endocr. Copenh., 80: 761, 1975.
169. JOHNSON, D.E.; LANIERI, J.P.Jr. y AYALA, A.G.: "Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age". J. Surg. Oncol., 4: 207, 1972.
170. JOSEPHSON, L.y HOULE, P.: "Stability of prostatic acid phosphatase in normal human serum". Clin. Chem., 26: 1631, 1980.
171. KAUFMANN, E.: "Pathologisch-anatomischer Beitrag Die Verletzungen und krankheiten der prostata". En: Deutsche Chirurgie. Ed. A. Socin & E. Burckhardt. Verlag Enke. Stuttgart. 1902. Citado por Maganto, E.: Cancer de próstata. Ed. Médica Internacional, S.A. Madrid. 1986.
172. KEENAN, E.J.; KEMP, E.D.; RAMSEY, E.E.; GARRISON, L.B.; PEARSE, H.D. y HODGES, C.V.: "Specific binding of prolactin by the prostate gland of the rat and man". J. Urol., 122: 43, 1979.

173. KILLIAN, C.; CHU, T.M. y DRZEWIECKI, G.: "A simple and reliable method for alkaline phosphatase isoenzymes in prostatic cancer". Clin. Chem., 22: 1174, 1976.
174. KILLIAN, C.S.; VARGAS, F.P.; LEE, C.L.; WANG, M.C.; MURPHY, G.P. y CHU, T.M.: "A quantitative counter immunoelectrophoresis assay for prostatic acid phosphatase". Clin. Chem., 25: 1084, 1979.
175. KILLIAN, C.S.; VARGAS, F.P.; PONTES, E.J.; BECKLEY, S.; SLACK, N.H.; MURPHY, G.P. y CHU, T.M.: "The use of serum isoenzymes of alkaline and acid phosphatase as possible quantitative markers of tumor load in prostate cancer". Prostate, 2: 187, 1981.
176. KILLIAN, C.S.; VARGAS, F.P.; SLACK, N.H.; MURPHY, G.P. y CHU, T.M.: "Prostatic-specific acid phosphatase (PAP) versus acid phosphatase (AcP) in monitoring patients with prostate cancer (PCa)". Clin. Chem., abstract 200, 27: 1064, 1981.
177. KING, E.J. y ARMSTRONG, A.R.: "Convenient method for determining serum and bile phosphatase activity". Canad. Med. Ass. J., 31: 376, 1934.
178. KING, W.J. y GREENE, G.L.: "Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells". Nature, 307: 745, 1984.

179. KING, E.J. y JEGATHEESAN, K.A.: "A method for the determination of tartrate-labile, prostatic acid phosphatase in serum". J. Clin. Path., 12: 85, 1959.
180. KLEIN, L.A. y SHAPIRO, P.: "Role of acid phosphatase measurement in management of prostate cancer" Urology, 17: 550, 1981.
181. KRAMER, S.A.; SPAHR, J.; BRENDLER, C.B.; GLENN, J.F. y PAULSON, D.F.: "Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer". J. Urol., 124: 223, 1980.
182. KREIS, W.; AHMANN, F.R.; LESSER, M.; SCOTT, M.; CAPLAN, R.; GAU, T. y VINCIGUERRA, V.: "Predictive initial parameters for response of stage D prostate cancer to treatment with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist goserelin". J. Clin. Oncol., 8: 870, 1990.
183. KUTSCHER, W. y WOLBERGS, H.: "Prostatic phosphatase". Zeit. Phys. Chem., 236: 237, 1935.
184. KWART, A.M. y SIMS, J.E.: "Blood vascular invasion: a poor prognostic factor in adenocarcinoma of the prostate". J. Urol., 119: 138, 1978.
185. LABRIE, F.: "A new approach in the hormonal treatment of prostate cancer: complete instead of partial blockade of androgens". Int. J. Androl., 7: 1, 1984.

186. LABRIE, F.; BELANGER, A.; DUPONT, A.; EMOND, J.; LACOURSIER, E.Y. y MONFETTE, G.: "Combined treatment with LHRH agonist and pure antiandrogen in advanced carcinoma of the prostate". *Lancet*, 2: 1090, 1984.
187. LABRIE, F.; DUPONT, A. y BELANGER, A.: "Complete androgen blockade for the treatment of prostatic cancer". En: De Vita, V.T.; Hellman, S. y Rosenberg, S.A. Eds.: *Important Advances in Oncology*. J.B. Lippincott. Pags. 193-217. Filadelfia. 1985.
188. LABRIE, F.; DUPONT, A. y BELANGER, A.: "Simultaneous administration of pure antiandrogens, a combination necessary for the use of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81: 3861, 1984.
189. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A. y COLS.: "Antiandrogens and LHRH agonists in the treatment of prostatic cancer. *Medicine/Science*, 1: 435, 1985.
190. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A. y COLS.: "New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens". *Prostate*, 4: 579, 1983.
191. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A. y COLS.: "Treatment of prostate cancer with gonadotropin-releasing hormone agonists". *Endocr. Rev.*, 7: 67, 1986.

192. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A. y COLS.: "New hormonal treatment in cancer of the prostate: combined administration of an LHRH agonist and an antiandrogen". J. Steroid. Biochem., 19: 999, 1983.
193. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A. y COLS.: "New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with LHRH agonist and an antiandrogen". Clinic. Invest. Med., 5: 267, 1982.
194. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A. y COLS.: "Combined treatment with Flutamide and surgical or medical (LHRH agonist) castration in metastatic prostatic cancer". Lancet, 4: 48, 1986.
195. LABRIE, F.; DUPONT, A.; BELANGER, A. y COLS.: "Combination therapy with Flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival". J. Steroid. Biochem., 23: 833, 1985.
196. LABRIE, F. y VEILLEUX, R.: "A wide range of sensitivities to androgens develops in cloned Shionogi Mouse mammary tumor cells". Prostate, 8: 293, 1986.
197. LAM, K.W. y YAM, L.T.: "Biochemical characterization of the tartrate-resistant acid phosphatase of human spleen with leukemic reticuloendotheliosis as a pyrophosphatase". Clin. Chem., 23: 89, 1977.

198. LAMMEL, A.; KRIEG, M.; BECKER, H. y BRAUN, B.E.: "Discriminative value of serum phosphatases in patients with prostatic carcinoma". *Urology*, 32: 293, 1988.
199. LANGE, P.H.: "PAP and PSA in the diagnosis and management of cancer of the prostate". En Alan J. Wein y S. Bruce Malkowicz: *Cancer of the prostate. Current practice/Future directions. Part. II. Diagnosing Cancer of the prostate.* Pags. 24-29. Filadelfia. 1989.
200. LANGSTAFF, G.: "Case of fungus haematodes with observations". *Med. Chir. Transact. (Lond.)*, 8: 279. 1817. Citado por Maganto, E.: *Cancer de próstata.* Ed. Médica Internacional, S.A. Madrid. 1986.
201. LASNITZKI, I. y FRANKLIN, H.R.: "The influence of serum of uptake, conversion and action of testosterone in rat prostate glands in organ culture". *J. Endocrinol.*, 54: 333, 1972.
202. LEAKE, A.; CHISHOLM, G.D. y HABIB, F.K.: "Characterisation of the prolactin receptor in human prostate". *J. Endocr.*, 99: 321, 1983.
203. LE DUC, I.E.: "Anatomy of prostate and pathology of early bening hypertrophy". *J. Urol.*, 42: 1217, 1939.
204. LEVINE, R.L. y WILCHINSKY, M.: "Adenocarcinoma of the prostate. A comparison of the disease in blacks versus whites". *J. Urol.*, 121: 761, 1979.

205. LEYMARIE, P.; ROGER, M.; CASTANIER, M. y SCHOLLER, R.: "Circadian variations in plasma testosterone and estrogens in normal men. A study by frequent sampling". *J. Steroid. Biochem.*, 5: 167, 1974.
206. LI, C.Y.; YAM, L.T. y LAM, K.W.: "Acid phosphatase isoenzyme in human leucocytes in normal and pathological conditions". *J. Histochem. Cytochem.*, 18: 473, 1970.
207. LI, C.Y.; YAM, L.T. y LAM, K.W.: "Studies of acid phosphatase isoenzymes in human leukocytes. Demonstration of isoenzyme cell specificity". *J. Histochem. Cytochem.*, 18: 901, 1970.
208. LIN, M.F.; LEE, C.L. y CHU, T.M.: "Simple assay for serum prostatic acid phosphatase with specific monoclonal antibody". *Clin. Chim. Acta.*, 130: 263, 1983.
209. LINDHOLM, G.R.; STIRTON, M.S.; LIEDTHE, R.J. y BATJER, J.D.: "Prostatic acid phosphatase by radio-immuno-assay sensitivity compared with enzymatic assay". *J.A.M.A.*, 244: 2071, 1980.
210. LIPPERT, M.C.; BENSIMON, H. y JAVADPOUR, N.: "Immunoperoxidase staining of acid phosphatase in human prostatic tissue". *J. Urol.* 128: 1114, 1982.
211. LLOYD, J.W.; THOMAS, J.A. y MAWHINNEY, M.G.: "A difference in the in vitro accumulation and metabolism of testosterone-

- 1,2-3h by the rat prostate gland following incubation with ovine or bovine prolactin". *Steroids.*, 22: 473, 1973.
212. LONGCOPE, C.; KATO, T. y HORTON, R.: "Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women". *J. Clin. Invest.*, 48: 2191, 1969.
213. LOPEZ DEL CAMPO, L.C. y CHARRO SALGADO, A.L.: "Prolactina: su papel en la fisiología y clínica humanas". *Rev. Clin. Esp.*, 148: 111, 1978.
214. LOSTROH, A.J.: "Effect of testosterone and insulin in vitro on maintenance and repair of the secretory epithelium of the mouse prostate". *Endocrinology*, 88: 500, 1971.
215. LOWSLEY, O.S.: "The development of the human prostate gland with reference to development of other structures at the neck of the urinary bladder". *Amer. J. Anat.*, 13: 299, 1912.
216. LOWSLEY, O.S.: "The gross anatomy of the human prostate gland and contiguous structures". *Surg. Gynec. Obst.*, 20: 183, 1915.
217. LUNDQUIST, F.: "Function of prostatic phosphatase". *Nature*, 158: 710, 1946.
218. MAGANTO, E.: "Anatomo-fisiología de la glándula prostática. Teorías sobre el origen y desarrollo del cáncer prostático". En Maganto, E.: *Cáncer de próstata*. Ed. Médica Internacional, S.A. Pags. 29-36. Madrid. 1986.

219. MAGANTO, E.: "Bosquejo histórico en el estudio y tratamiento del cáncer prostático". En Maganto, E.: Cáncer de próstata. Ed. Médica Internacional, S.A. Pags. 7-12. Madrid. 1986.

220. MAGANTO, E.; JIMENEZ, M.; BURGOS, J.; ESCRIBANO, G.; ALLONA, A. y ESCUDERO, A.: "Valor pronóstico de la prolactina sérica en el tratamiento del cáncer prostático". Actas Urol. Esp., 10: 441, 1986.

221. MAGANTO, E.; MATEOS, J.A.; MAYAYO, T. y ALLONA, A.: "Fisiopatología de la diseminación tumoral". En: Aspectos diagnósticos y posibilidades terapéuticas en el cáncer urológico diseminado. Ponencia Oficial al XLIX Congreso Nacional de Urología. Salamanca. 1984.

222. MAGANTO, E.; MATEOS, J.A.; MAYAYO, T.; ALLONA, A.; BORONAT, F. y ESCUDERO, A.: "Prolactina y cáncer de próstata. III. Evolución de la prolactina y testosterona plasmática después del tratamiento hormonal en el cáncer prostático". Arch. Esp. Urol., 35: 222, 1982.

223. MAGANTO, E.; MATEOS, J.A.; MAYAYO, T.; BORONAT, F.; ALLONA, A. y ESCUDERO, A.: "Prolactina y cáncer de próstata. I. Prolactina: bioquímica, control de su secreción y funciones. Su papel en el metabolismo androgénico y en la fisiología prostática". Arch. Esp. Urol., 35: 79, 1982.

224. MAGANTO, E.; MATEOS, J.A.; VERDU, F.; BORONAT, F.; MAYAYO, T. y ROMERO, C.: "Correlación y evolución de la actividad enzimática de las fosfatasas y la distribución gammagráfica de los depósitos óseos en el cáncer próstático. Estudio preliminar". Actas Urol. Esp., 5: 93, 1981.
225. MAGANTO, E.; MAYAYO, T. MATEOS, J.A.; VERDU, F.; DE BLAS, V. y ROMERO, C.: "Prolactina y cáncer de próstata. II. Niveles séricos de prolactina en tumores prostáticos". Arch. Esp. Urol., 35: 171, 1982.
226. MAHAN, D.E. y DOCTOR, B.P.: "Radio-immuno-assay for human prostatic acid phosphatase levels in prostatic disease" Clin. Biochem., 12: 10, 1979.
227. MANN, T. y MANN, C.L.: "Male reproductive function and semen". Nueva York, Springer-Verlag. 1981.
228. MANNINI, D.; MAVER, P.; AIELLO, E.; CORRADO, G.; VECCHI, F.; BELLANOVA, B. y MARENCO, M.: "Spontaneous circadian fluctuations of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase serum activities in patients with prostatic cancer". Urol. Res., 16: 9, 1988.
229. MARBERGER, H.; RIEDSEL, R.D.; ANDERSON, D.O. y MALEK, L.H.: "Phosphatase activities of various human tissues". J. Urol., 75: 857, 1956.

230. MARSHALL, G. y AMADOR, E.: "Diagnostic usefulness of serum acid beta-glycerphosphatase activities in prostatic disease". Amer. J. Clin. Path., 51: 551, 1969.
231. MARSHALL, J.C.; ANDERSON, D.C.; FRASER, T.R. y HARSOULIS, P.: "Human luteinizing hormone in man: Studies of metabolism and biological action". Endocrinology, 56: 431, 1973.
232. MARSHALL, S.; GELATO, M. y MEITES, G.: "Serum prolactin levels and prolactin binding activity in adrenals and kidneys of male rats after dehydration, salt loading and unilateral nephrectomy". Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 149: 185, 1976.
233. MARTIN, I.; RUIZ MARCELLAN, F.J.; RUIBAL, A.; PELEGRI, D. y SEGURA, R.M.: "Fosfatasa ácida en aspirado medular y sangre periférica de pacientes con patología prostática". En: J.A. de Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodriguez y B. Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Pag. 142. Jaca. 1981.
234. MATHES, G.; RICHMOND, S.G. y SPRUNT, D.H.: "The use of L-tartrate in determinig prostatic serum acid phosphatase: a report of 514 cases". J. Urol., 75: 143, 1956.
235. MATZKIN, H.; LEWYSHON, O.; AYALON, D. y BRAF, Z.: "Changes in prostate-specific markers under chronic gonadotrophin-releasing hormone analogue treatment of state D prostatic cancer". Cancer, 63: 1287, 1989.

236. McNEAL, J.E.: "Regional morphology and pathology of the prostate". Am. J. Clin. Path., 49: 347, 1968.
237. McNEAL, J.E.: "Origin and development of carcinoma in the prostate". Cancer, 23: 24, 1969.
238. McNEAL, J.E.: "The prostate and prostatic urethra. A morphologic synthesis". J. Urol., 107: 1008, 1972.
239. MEE, A.D.; KHAN, O. y MASHITER, K.: "High serum prolactin associated with poor prognosis in carcinoma of the prostate". Br. J. Urol., 56: 698, 1984.
240. MEIKLE, A.W.; SMITH, J.A. y STRINGHAM, J.D.: "Production, clearance and metabolism of testosterone in men with prostatic cancer". Prostate, 10: 25, 1987.
241. MEIKLE, A.W. y STANISH, W.M.: "Familial prostatic cancer risk and low testosterone". J. Clin. Endocrinol. Metab., 54: 1104, 1982.
242. METTLIN, G.: "Epidemiology of prostate cancer in different populations group". Clinics. Oncology, 2: 287, 1983.
243. MEYER, J.S.; SUFRIN, G. y MARTIN, S.A.: "Proliferative activity of benign human prostate, prostatic adenocarcinoma and seminal vesicle evaluated by thymidine labeling". J. Urol., 128: 1353, 1982.

244. MOGER, W.H. y GERSCHWIND, I.I.: "The action of prolactin on the sex accessory glands of the male rat". Proc. Soc. Exp. Biol., 141: 1017, 1972.
245. MONTERO, J. y PEREZ SANDOVAL, D.: "Estudio enzimático en los cánceres de próstata". Rev. Clin. Esp., 98: 171, 1965.
246. MONTERO, J. y URRUTIA, M.: "Estudios bioquímicos: fosfatasas ácidas, marcadores". En J.A. de Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodríguez y B. Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Pags. 156-177. Jaca. 1981.
247. MOORE, R.A.: "The morphology of small prostatic carcinoma". J. Urol., 33: 224, 1935.
248. MORALES, A. y NICKEL, J.C.: "Clinical relevance of plasma testosterone and prolactin changes in advanced cancer of prostate treated with diethylstilbestrol or estramustin phosphate". Urochemotherapy, 26: 477, 1985.
249. MORI, K. y WAKASUGI, C.: "Immunocytochemical demonstration of prostatic acid phosphatase: different secretion kinetics between normal, hyperplastic and neoplastic prostates". J. Urol., 133: 877, 1985.
250. MOROTE, J. y DE TORRES, J.A.: "Evaluación del antígeno prostático específico y de la fosfatasa ácida prostática como

- marcadores tumorales en el cáncer prostático". Arch. Esp. Urol., 42 (Supl. II): 124, 1989.
251. MOSTOFI, F.K.: "Problems of grading carcinoma of prostate". Semin. Oncol., 3: 161, 1976.
252. MOSTOFI, F.K.; SESTERHENN, S. y SABIN, L.H.: "Histological typing of prostate tumors". En: International histological Classification of tumors No 22. Genova. World Health Organization. 1980.
253. MULDER, P.F.; DIJKMAN, G.A.; FERNANDEZ DEL MORAL, P.; THEEUWES, A.G. y DEBRUYNE, F.M.: "Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. An update". Cancer 65: 2758, 1990.
254. MURPHY, G.P.; NATARAJAN, N.; PONTES, J.E.; SCHMITZ, R.L.; SMART, C.R.; SCHMIDT, J.D. y METTLIN, C.: "The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons". J. Urol., 127: 928, 1982.
255. MURPHY, G.P.; REYNOSO, G.; KENNY, G.M. y GAETA, J.F.: "Comparison of total and prostatic fraction serum acid phosphatase levels in patients with differentiated and undifferentiated prostatic carcinoma". Cancer, 23: 1309, 1969.
256. MURRAY, M.A.F. y CORKER, C.S.: "Levels of testosterone and luteinizing hormone in plasma taken at 10-minute intervals in normal men". J. Endocrinol., 56: 157, 1973.

257. MYERS, R.P.; NEVES, R.J. y FARROW, G.M.: "Nucleolar grading of prostatic adenocarcinoma: light microscopic correlation with disease progression". *Prostate*, 3: 423, 1982.
258. NEGRO-VILAR, A.; SAAD, W.A. y McCANN, S.M.: "Evidence for a role of prolactin in prostate and seminal vesicle growth in immature male rats". *Endocrinology*, 100: 729, 1977.
259. NERI, R.; FLORANCE, K. y KOZIOL, P.: "A biological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH-13521". *Endocrinology*, 91: 427, 1972.
260. NESBIT, R.M. y BAUM, W.C.: "Endocrine control of prostatic carcinoma". *JAMA*, 143: 1317, 1950.
261. NESBIT, R.M. y BAUM, W.B.: "Serum phosphatase determination in diagnosis of prostatic cancer: a review of 1150 cases" *J.A.M.A.*, 145: 1321, 1951.
262. NICKEL, J.C. y MORALES, A.: "Estrogen-induced hyperprolactinemia: a factor in prognosis and therapy". *A.U.A. Seventy-Ninth-Annual Meeting Com.* 217. *J. Urol.*, 131: 214, (parte 2). 1984.
263. NISSENKORN, I.; MICKEY, D.D.; MILLER, D.B. y SOLOWAY, M.S.: "Circadian and day-to-day variation of prostatic acid phosphatase". *J. Urol.*, 127: 1122, 1982.
264. NOBLE, R.L.: "The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration".

- Cancer Res., 37: 1929, 1977.
265. NOEL, L.G.; SUH, K.H.; STONE, J.G. y FRANTZ, G.A.: "Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress". J. Clin. Endocrinol. Metab., 35: 840, 1972.
266. NOKIN, J.; VEKEMANS, M.; L'HERMITE, M. y ROBYN, C.: "Hour pattern of prolactin secretion". Brit. Med. J., 3: 561. 1972,
267. NOWELL, P.C.: "The clonal evolution of tumor cell populations". Science, 194: 23, 1976.
268. OZAR, M.B.; ISAAC, C.A. y VALK, W.L.: "Methods for the elimination of errors in serum acid phosphatase determinations". J. Urol., 74: 150, 1955.
269. PAPKOFF, H.; SAIRAM, M.R.; FORMER, S.W. y LI, C.H.: "Studies on the structure and function of interstitial-cell stimulating hormone". Rec. Prog. Horm. Res., 29: 563, 1973.
270. PAULSON, D.F.: "The prognostic role of lymphadenectomy in adenocarcinoma of the prostate". Urol. Clin. North. AM., 7: 615, 1980.
271. PASCUAL, C.; MARTIN, I.; PELEGRI, D. y SEGURA, R.M.: "Fosfatasa ácida y cáncer de próstata". En: J.A. Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodríguez y B. Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia XLVI Cong. Nac. Urología. Pag.138. Jaca. 1981.

272. PAVONE-MACALUSO, M.; PAVONE, C.; SERRETTA, V. y DARICELLO, G.: "Antiandrogens alone or in combination for treatment of prostate cancer: the european experience". *Urology*, 34 (Supl.): 27, 1989.
273. PERRIN, P.; CLAIRET, F.; FLEURY-GOYON, M.C. y DURAND, L.: "Place des phosphatases acides prostatiques dans le traitement des adénocarcinomes de la prostate". *J. D'Urologie*, 1: 19, 1984.
274. PERTSCHUCK, L.P.; ROSENTHAL, H.E.; MACCHIA, R.J. y COLS.: "Correlation of histochemical and biochemical analyses of androgen binding prostatic cancer. Relation to therapeutic response". *Cancer*, 49: 984, 1982.
275. PIERCE, J.G.: "The subunits of pituitary thyrotropin-their relationship to other glycoprotein hormones". *Endocrinology*, 89: 1331, 1971.
276. POLLEN, J.J. y DREILINGER, A.: "Immunohistochemical identification of prostatic acidphosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands". *Urology*, 23: 303, 1984.
277. PONTES, J.E.: "Biological markers in prostate cancer". *J. Urol.*, 130: 1037, 1983.
278. PONTES, J.E.: "New assays for prostatic acid phosphatase and alkaline phosphatase isoenzymes". *Urology*, 17: 38, 1981.

279. PONTES, J.E.; CHOE, B.K.; ROSE, N.R.; ERCOLE, C. y PIERCE, J.M.Jr.: "Clinical evaluation in immunological methods for detection of serum prostatic acid phosphatase" J. Urol., 126: 363, 1981.
280. POSNER, B.; KELLY, P.; SHIU, R., y FRIESEN, H.: "Studies of insulin, growth hormone, and prolactin binding: tissue distribution, species variation, and characterization". Endocrinology, 95: 521, 1974.
281. POSTE, G. y FIDLER, I.J.: "The pathogenesis of cancer metastases". Nature, 283: 139, 1980.
282. PRINS, G.S. y LEE, C.: "Biphasic response of the rat lateral prostate to increasing levels of serum prolactin". Biol. Reprod., 29: 938, 1983.
283. RANNIKKO, S.; KAIRENTO, A.L.; KARONEN, S.L. y ADLERCREUTZ, H.: "Hormonal pattern in prostatic cancer. I. Correlation with local extent of tumour, presence of metastases and grade of differentiation". Acta Endocrinol. 98: 625, 1981.
284. RAYNAUD, J.P.; BONNE, C.; MOGUILLEWSKY, M.; LEFEBVRE, F.A.; BELANGER, A. y LABRIE, F.: "The pure anti-androgen RU 23908 (Anandron) a candidate of choice for the combined antihormonal treatment of prostatic cancer: a review". Prostate, 5: 299, 1984.

285. RICH, A.R.: "On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate". J. Urol., 33: 215, 1935.
286. RISCA, R. y TODORUTIU, C.: "Influence of glucose on the development of experimental metastases". Br. J. Cancer, 30: 241, 1974.
287. ROBINSON, J.N.; GUTMAN, E.B. y GUTMAN, A.B.: "Clinical significance of increased serum acid phosphatase in patients with bone metastases secondary to prostatic carcinoma". J. Urol., 42: 602, 1939.
288. ROBINSON, M.R.G. y THOMAS, B.S.: "Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostatic carcinoma". Br. Med. J., 4: 391, 1971.
289. RODIN, A.E.; LARSON, D.L. y ROBERTS, D.K.: "Nature of the perineural space invaded by prostatic carcinoma". Cancer, 20: 1772, 1967.
290. ROLANDI, E.; PESCATORE, D.; MILESI, G.M.; GIBERTI, C.; SANNIA, A. y BARRECA, T.: "Evaluation of LH, FSH, TSH, PRL and GH secretion in patients suffering from prostatic neoplasma". Acta Endocrinol., 95: 23, 1980.
291. ROMERO, L.; MUNOZ, C.; LOPEZ, A. y VILCHES, J.: "Relación de la prolactina con la hiperplasia nodular y el carcinoma de próstata". Actas Urol. Esp., 15: 503, 1991.

292. ROWE, P.H.; LINCOLN, G.A.; RACEY, P.A.; LEHANE, J.; STEPHENSON, M.J.; SHENTON, J.C. y GLOVER, T.D.: "Temporal variations of testosterone levels in the peripheral blood plasma of men". J. Endocrinol., 61: 63, 1974.
293. ROY, A.V.; BROWER, M.E. y HAYDEN, J.E.: "Sodium thymolphthalein monophosphatase: a new acid phosphatase substrate with greater specificity for the prostatic enzyme in serum". Clin. Chem., 17: 1093, 1971.
294. RUI, H.; BREKKE, I.; TORJESEN, P.A. y PURVIS, K.: "Further observations on the homologous up-regulation of prolactin receptors in the rat prostate". Acta Endocrinol., 114: 426, 1987.
295. RUI, H.; BREKKE, I.; TORJESEN, P.A. y PURVIS, K.: "Homologous up-regulation of the prolactin receptor in rat explants". Mol. Cell. Endocrinol., 46: 53, 1986.
296. RUI, H.; GORDELADZE, J.O.; GAUTVIK, K. y PURVIS, K.: "Prolactin desensitizes the prostaglandin E1-dependent adenylyl cyclase of the rat prostate gland". Mol. Cell. Endocrinol., 38: 53, 1984.
297. RUI, H. y PURVIS, K.: "Prolactin selectively stimulate ornithine decarboxylase in the lateral lobe of the rat prostate". Mol. Cell. Endocrinol., 50: 89, 1987.

298. RUI, H. y PURVIS, K.: "Hormonal control of prostate function". Scand. J. Urol. Nephrol., 107 (Supl.): 32, 1988.
299. RUIBAL, A; PORTA, F. y PASCUAL, C.: "Determinación por radioinmunoensayo de la fosfatasa ácida prostática en patologías no prostáticas. Estudio de los falsos positivos". En: J.A. de Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodríguez Y B.Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Pag. 151. Jaca. 1981.
300. RUIZ MARCELLAN, F.J.; RODRIGUEZ, J.L. y PINTO, B.: "Receptores hormonales en el cáncer de próstata". En: J.A. de Torres, F.J. Ruiz, M.A. Calvo, J.M. Banús, J.R. Rodríguez y B. Pinto. "Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales". Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Pag. 383. Jaca. 1981.
301. RUSSELL, D.H.: "Ornithine decarboxylase as a biological and pharmacological tool". Pharmacology, 20: 117, 1980.
302. SABATER, A.; SANCHEZ, J. y CORTINA, P.: "Estudio epidemiológico descriptivo de la mortalidad por tumor maligno de próstata en España durante el período 1951-1979". Arch. Esp. Urol., 38: 457, 1985.
303. SAGALOWSKY, A.I.; MILAM, H.; REVELEY, L.R. y SILVA, F.G.: "Prediction of lymphatic metastases by Gleason histologic grading in prostatic cancer". J. Urol., 128: 951, 1982.

304. SALO, J.O. y RANNIKKO, S.: "The value of acid phosphatase measurements in predicting extraprostatic cancer growth before radical prostatectomy". Br. J. Urol., 62: 439, 1988.
305. SANZ, J.I.; GIL, M^a.J.; ALLEPUZ, C. y RIOJA, L.A.: "Cáncer de próstata: aspectos actuales del diagnóstico". Actas Urol. Esp., 15: 518, 1991.
306. SAROFF, J.; KIRDANI, Y.; MING CHU, T.; WAJSMAN, Z. y MURPHY, G.P.: "Measurements of prolactin and androgens in patients with prostatic diseases". Oncology, 37: 46, 1980.
307. SASSIN, J.F.; FRANTZ, A.G.; WEITZMAN, E.D. y KAPLEN, S.: "Human prolactin: 24 hours patterns with increased release during sleep". Science, 177: 1205, 1973.
308. SCARDINO, P.T.; SEALE, C. y CARLTON, C.E.Jr.: "The prognostic significance of enzymatic prostatic acid phosphatase in clinically localized prostatic cancer". J. Urol., 131: 158, 1984.
309. SCHMELLER, N.T. y BAUER, H.W.: "Circadian variation of different fractions of serum acid phosphatase". Prostate, 4: 391, 1983.
310. SCHMIDT, J.D.: "The patient, disease status, and treatment options for prostate cancer: stages D1 and D2". Prostate, 4: 493, 1983.

311. SCHRÖDER, F.H.: "Total androgen suppression in the management of prostatic cancer. A critical review". En: Schroder, F.H. y Richards, B. (Eds.): Therapeutic principles in metastatic prostatic cancer. Alan R. Liss. Pags. 307-317. Nueva York. 1985.
312. SCHRÖDER, F.H.; BLOM, J.H.M.; HOP, W.C.J. y MOSTOFO, F.K.: "The grading of prostatic cancer". Prostate, 6: 81, 1985.
313. SCHULZE, H.; ISAACS, J y SENGE, T.: "Inability of complete androgen blockade to increase survival of patients with advanced prostatic cancer as compared to standard hormonal therapy". J. Urol., 137: 909, 1987.
314. SEAMONDS, B.; YANG, N.; ANDERSON, K.; WHITAKER, B; SHAW, L.M. y BOLLINGER, J.R.: "Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers". Urology, 28: 472, 1986.
315. SEGALOFF, A.; STEELMAN, S. y FLORES, A.: "Prolactin as a factor in the ventral prostate assay for LH". Endocrinology, 59: 233, 1956.
316. SEIDMAN, H.; SILVERBERG, E. y BODDEN, A.: "Probabilities of eventually developing and dying of cancer (risk among persons previously undiagnosed with cancer)". CA-Cancer J. Clin., 28: 33, 1978.

317. SEITZ, J. y AUMÜLLER, G.: "Cytochemistry and biochemistry of acid phosphatase V: electrophoretic studies on the heterogeneity of acid phosphatases from human prostate, seminal fluid and leucocytes". *Prostate*, 7: 73, 1985.
318. SELIGMAN, A.M.; CHAUNCEY, H.H.; NACHLAS, M.M.; MANHEIMER, L.H. y RAVIN, H.A.: "The colorimetric determination of phosphatases in human serum". *J. Biol. Chem.*, 190: 7, 1951.
319. SERVADIO, C.; SAVION, M. y MUKAMEL, E.: "Combined hormone-chemotherapy for metastatic prostatic carcinoma". *Urology*, 30: 352, 1987.
320. SHULMAN, S.; MAMROD, L.; GONDER, M.J. y SOANES, W.A.: "The detection of prostatic acid phosphatase by antibody reactions in gel diffusion". *J. Immunol.*, 93: 474, 1964.
321. SIDDALL, J.K.; COOPER, E.H.; NEWLING, D.W.W.; ROBINSON, M.R.G. y WHELAN, P.: "An evaluation of the immunochemical measurement of prostatic acid phosphatase and prostatic specific antigen in carcinoma of the prostate". *Eur. Urol.*, 12: 123, 1986.
322. SIEBER, P.R. y ROHNER, T.J.Jr.: "Importance of acid phosphatase in response criteria for prostate cancer". *Urology*, 30: 316, 1987.

323. SILVERBERG, E, y LUBERA, J.A.: "A review of American Cancer Society estimates of cancer cases and deaths". *Ca-A Cancer J. Clin.*, 32: 2, 1983.
324. SILVERBERG, E. y LUBERA, J.A.: "Cancer statistics 1986". *Cancer*, 36: 9, 1986.
325. SLACK, N.H.; MITTELMAN, A.; BRADY, M.F.; MURPHY, G.P. e investigadores del NATIONAL PROSTATIC CANCER PROJECT: "The importance of the stable category for chemotherapy treatment patients with advanced and relapsing prostate cancer". *Cancer*, 46: 2393, 1980.
326. SLAUNWHITE, J.: "Effects of hypophysectomy and prolactin replacement therapy on prostatic response to androgen in orchietomized rats". *Biol. Reprod.*, 17: 489, 1977.
327. SMITH, J.A.Jr. y MIDDLETON, R.G.: " Detección y diagnóstico". En: Smith, J.A. Jr. y Middleton, R.G. "Tratamiento clínico del cáncer de próstata". Cap. 1. Pags. 1-19. Ed. Edika-Med, S.A. Barcelona. 1988.
328. SMITH, J.A.Jr. y MIDDLETON, R.G.: " Clasificación del cáncer de próstata". En: Smith, J.A. Jr. y Middleton, R.G. "Tratamiento clínico del cáncer de próstata". Cap. 2. Pags.20-45. Ed. Edika-Med, S.A. Barcelona. 1988.
329. SMITH, J.A.Jr. y MIDDLETON, R.G.: "Enfermedad metastásica, estadio D1". En: Smith, J.A. Jr. y Middleton, R.G.

- "Tratamiento clínico del cáncer de próstata". Cap. 7. Pags. 98-106. Ed. Edika-Med, S.A. Barcelona. 1988.
330. SMITH, K.D.; TCHOLAKIAN, R.K.; CHOWDHURY, M. y STEINBERGER, E.: "Rapid oscillations in plasma levels of testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in men". *Fertil Steril.*, 25: 965, 1974.
331. SOGANI, P.C.; ISRAEL, A.; LIEBERMAN, P.H.; LESSER, M.L. y WHITMORE, W.F.: "Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival". *Urology*, 25: 223, 1985.
332. SOLOWAY, M.S.; ISHIKAWA, S.; VAN DER ZWAAG, R. y TODD, B.: "Prognostic factors in patients with advanced prostate cancer". *Urology*, 33 (Suppl.): 53, 1989.
333. SPIRNAK, J.P. y RESNICK, M.I.: "Tratamiento hormonal tradicional del cáncer de próstata". En Pontes, J.E.: *Cáncer de próstata*. Ed. Pulso, S.A. Pags. 33-55. Barcelona. 1989.
334. STEGE, R.; CARLSTRÖM, K.; ERIKSSON, A.; GUSTAFSSON, S.A.; HENRIKSSON, P. y POUSETTE, A.: "Serum prolactin assays have no prognostic value in treatment of prostatic cancer by orchidectomy or estrogens". *Urol. Int.*, 42: 124, 1987.
335. STOLBACH, L.L.; KRANT, M.J. y FISHMAN, W.H.: "Ectopic production of an alkaline phosphatase in patients with cancer". *New Engl. J. Med.*, 281: 757, 1969.

336. STURGEON, C.M.; HUSSEY, A.J.; BEYNON, L. y COLS.: "Comparison of radioimmunoassay and immunoradiometric assay for serum prostatic acid phosphatase". Clin. Chim. Acta., 161: 47, 1986.
337. SUFRIN, G. y PRUTKIN, L.: "Experimental diabetes and the response of the sex accessory organs on the castrate male rat to testosterone propionate". Invest. Urol., 11: 361, 1974.
338. SUGARBAKER, E.V.: "Some characteristics of matastasis in man". Am J. Pathol., 97: 623, 1979.
339. SULLIVAN T.J.; GUTMAN, E.B. y GUTMAN, A.B.: "Theory and application of the serum acid phosphatase determination in metastasizing prostatic carcinoma: early effects of castration". J. Urol., 48: 426, 1942.
340. SUR, B.K.; MOSS, D.W. y KING, E.J.: "Starchgel electrophoresis of prostatic acid phosphatase". Proc. Assoc. Clin. Biochem., 2: 11, 1962.
341. SUSSMAN, H.H.; SMALL, P.A.Jr. y COTLOVE, E.: "Human alkaline phosphatase. Immunochemical identification of organ-specific isoenzymes". J. Biol. Chemm., 243: 160, 1968.
342. SWERDLOFF, R.S.: "Fisiología de la reproducción masculina. Función hipotálamo-hipofisaria". En Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D. y Stamey, T.A.: "Campbell Urología". 5ª Ed. Ed. Panamericana. Vol. I. Pags. 196-290. Buenos Aires. 1988.

343. SYMS, A.J.; HARPER, M.E. y GRIFFITHS, K.: "The effect of prolactin on human BPH epithelial cell proliferation". *Prostate*, 6: 145, 1985.
344. TAKIZAWA, S.: "Hormonal implication in initiation and progression of experimental mamary tumors in the rat". *Acta Pathol. Jap.*, 23: 683, 1973.
345. TAVARES, A.S; COSTA, J. y MAIA, J.C.: "Correlation between ploidy and prognosis in prostatic carcinoma". *J. Urol.*, 109: 676, 1973.
346. TESTUT, L. y LATARJET, A.: "Anatomía Humana". Tomo II. Salvat Editores. Barcelona. 1986.
347. TESTUT, L. y LATARJET, A.: "Anatomía Humana". Tomo IV. Salvat Editores. Barcelona. 1986.
348. THOMAS, J.A.: "Effects of prolactin and dihydrotestosterone upon the rat prostate gland". *Urol. Int.*, 31: 265, 1976.
349. THOMAS, J.A. y MANANDHAR, M.: "Effects of prolactin and/or testosterone on nucleic acid levels in prostate glands of normal and castrated rats". *J. Endocr.*, 65: 149, 1975.
350. THOMAS, J.A.; MANANDHAR, M.S.; KEENAN, E.J.; EDWARDS, W.D. y KLASE, P.A.: "Effects of prolactin and dihydrotestosterone upon the rat prostate gland". *Urol. Int.*, 31: 265, 1976.

351. THOMPSON, H.: "The enlarged prostate. Its pathology and treatment". John Churchill. London. 1858. Citado por Maganto, E.: Cáncer de próstata. Ed. Médica Internacional, S.A. Pags. 7-12. Madrid. 1986.
352. TOLIS, G.; FAURE, N. y KOUTSILIERIS, M.: "Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (HOE-766) in patients with prostatic cancer: studies in relation to dose and route of administration". J. Steroid Biochem., 19: 995, 1983.
353. TRACHTENBERG, J.; HICKS, L.L. y WALSH, P.C.: "Androgen and estrogen receptor content in spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia". J. Clin. Invest., 65: 1051, 1980.
354. TRACHTENBERG, J. y WALSH, P.C.: "Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer". J. Urol., 127: 466, 1982.
355. TURKES, A.; NOTT, J.; TURKES, A.O. y GRIFFITHS, K.: "Comparison of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the management of prostatic cancer". Am. J. Clin. Oncol., 11 (Suppl): 77, 1988.
356. U.I.C.C.: "TNM. Classification of malignant tumors". 3ª Ed. International Union against Cancer. Génova. 1978.

357. USON, A.: "Espectro anatomopatológico del carcinoma prostático". En: Tratamiento actual del carcinoma prostático. Receptores hormonales. Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Jaca. 1981.
358. UTZ, D.C. y FARROW, G.M.: "Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma". JAMA, 209: 1701, 1969.
359. VEKEMANN, M. y ROBYN, C.: "Influence of age on serum prolactin levels in men and women". Br. Med. J., 4: 738, 1975.
360. VERMEULEN, A.; RUBENS, R. y VERDONCK, L.: "Testosterone secretion and metabolism in male senescence". J. Clin. Endocr. Metab., 34: 730, 1972.
361. VIHKO, P.: "Characterization of the principal human prostatic acid phosphatase isoenzyme purified by affinity chromatography an isoelectric focusing. Parte II". Clin. Chem., 24: 1785, 1978.
362. VIHKO, P.; KONTTURI, M. y KORHONEN, L.K.: "Purification of human prostatic acid phosphatase by affinity chromatography and isoelectric focusing. Parte 1ª ". Clin. Chem., 24: 466, 1978.
363. VIHKO, P.; LUKKARINEN, O.; KONTTURI, M. y VIHKO, R.: "Effectiveness of radioimmunoassay of human prostate-specific acid phosphatase in the diagnosis and follow-up of therapy in prostatic carcinoma". Cancer Res., 41: 1180, 1981.

364. VIHKO, P.; SAJANTI, E.; JANNE, O.; PELTONEN, L. y VIHKO, R.: "Serum prostate-specific acid phosphatase: development and validation of a specific radioimmunoassay". Clin. Chem., 24: 1915, 1978.
365. VIHKO, P.; SCHROEDER, F.H.; LUKKARINEN, O. y VIHKO, R.: "Secretion into and elimination from blood circulation of prostate specific acid phosphatase, measured by radioimmunoassay". J. Urol., 128: 202, 1982.
366. VILARDELL, L.: "Enfermedades del sistema hipotálamo adenohipofisario". En Farreras, P. y Rozman, C.: Medicina Interna. Ed. Marín, S.A. Vol.II. pag.540. Barcelona. 1985.
367. VON RECKLINGHAUSEN, F.: "Die fibröse oder deformirende ostitis, die osteomalacie und die osteoplastische carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen". En: Festschrift Rudolf Virchow zu seinem 71. Geburtstage. Georg Reimer Publ, Berlin. pgs. 22-35, 81-85. 1891. Citado por Maganto, E.: Cáncer de próstata. Ed. Médica Internacional, S.A. Pags. 7-12. Madrid. 1986.
368. VOOGT, H.J.D.; SUCIU, S.; SYLVESTER, R.; PAVONE-MACALUSO, M.; SMITH, P.H. PAUW, M.D. y MEMBERS OF THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH ON TREATMENT OF CANCER GENITOURINARY TRACT. CANCER COOPERATIVE GROUP: "Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for research on treatment

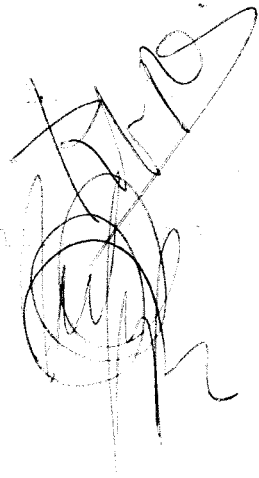
- of cancer trials". J. Urol., 141: 883, 1989.
369. WADSTROM, J.; WENK, M. y HUBER, P.: "Serum half life of prostatic acid phosphatase". Urol. Res., 13: 131, 1985.
370. WAJSMAN, Z.; CHU, T.M.; BROSS, D. y COLS.: "Clinical significance of serum alkaline phosphatase isoenzyme levels in advanced prostatic carcinoma". J. Urol., 119: 244, 1978.
371. WALLACE, D.M.; CHISHOLM, G.D. y HENDRY, W.F.: "TNM classification for urological tumors (UICC)- 1974". Br. J. Urol., 47: 1, 1975.
372. WALSH, P.C.: "Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate". Urol. Clin. N. Am., 2: 125, 1975.
373. WALSH, P.C. y GITTES, R.F.: "Inhibition of extratesticular stimuli to prostatic growth in the castrate rat by antiandrogens". Endocrinology, 87: 624, 1970.
374. WALSH, P.C.; McLAUGHLIN, M.G.; MENON, M. y TANINIS, C.: "Measurement of androgen receptors in human prostatic tissue: methodological considerations". En: Prostatic disease. H. Marberger, H.Haschek, H.K.A.Schimmer, J.A.C.Colston y E.Witkin. Eds. Nueva York, A.R. Liss. Inc. Pag. 159. 1976.
375. WALSH, P.C. y WILSON, J.D.: "The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol". J. Clin. Invest., 57: 1093, 1976.

376. WARD, D.N.; REICHERT, L.E.Jr; LEI, W.K.; NAHM, H.S.; HSIA, J.; LAMKIN, W. y JONES, N.S.: "Chemical studies of Luteinizing hormone from human and ovine pituitaries". *Rec. Prog. Horm. Res.*, 29: 533, 1973.
377. WARHOL, M.J. y LONGTINE, J.A.: "The ultrastructural localization of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in hyperplastic and neoplastic human prostates". *J. Urol.*, 134: 607, 1985.
378. WEBBER, M.M.: "Polypeptide hormones and the prostate". *Prog. Clin. Biol. Res.*, 75: 63, 1981.
379. WEST, C.D.; MAHAJAN, D.K.; CHAVRE, V.A.; NABORS, C.J. y TYLER, F.H.: "Simultaneous measurement of multiple plasma steroids by radioimmunoassay demonstrating episodic secretion". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 1230, 1973.
380. WHITE, J.W.: "The results of double castration in hypertrophy of the prostate". *Ann. Surg.*, 22: 1. 1895. Citado por Maganto, E.: *Cáncer de próstata*. Ed. Médica Internacional, S.A. Madrid. 1986.
381. WHITESEL, J.A.; DONOHUE, R.E.; MANI, J.H. y COLS.: "Acid phosphatase: its influence on pelvic lymph node dissection". *J. Urol.*, 131: 70, 1984.
382. WHITMORE, W.F.Jr.: "Hormone therapy in prostatic cancer". *Am. J. Med.*, 21: 697, 1956.

383. WHITMORE, W.F.Jr.: "Natural history and staging of prostate cancer". En: Symposium on prostatic carcinoma. Urol. Clin. N. Am., 11: 205, 1984.
384. WHITMORE, W.F.Jr.: "The natural history of prostatic cancer". Cancer, 32: 1104, 1973.
385. WIELAND, R.G.; COURCY, C.D.; LEVY, R.P. y cols.: "C1902 steroids and some of their precursors in blood from normal adrenals". J. Clin. Invest., 44: 159, 1965.
386. WILSON, D.W.; HARPER, M.E.; JENSEN, H. y COLS. "A prognostic index for the clinical management of patients with advanced prostatic cancer". Prostate, 7: 131, 1985.
387. WITORSCH, R.J. y SMITH, J.P.: "Evidence for androgen-dependent intracellular binding of prolactin in rat ventral prostate gland". Endocrinology, 101: 929, 1977.
388. WOODARD, H.Q.: "Factors leading to elevations in serum acid glycerophosphatase". Cancer, 5: 236, 1952.
389. WOODARD, H.Q. y DEAN, A.L.: "The significance of phosphatase findings in carcinoma of the prostate". J. Urol., 57: 158, 1947.
390. YAM, L.T.: "Clinical significance of the human acid phosphatases: a review". Amer. J. Med., 56: 604, 1974.

391. YAM, L.T.; JANCKILA, A.J.; LI, C.Y. y LAM, W.K.W.:
"Presence of prostatic acid phosphatase in human neutrophils".
Invest. Urol., 19: 34, 1981.
392. YOUNG, H.H.: "Cancer of the prostate". En: Cabot, H.(ed.):
Modern Urology. Lea y Febiger. Filadelfia. Pag.657. 1918.
393. YOUNG, H.H. y KENT, J.R.: "Plasma testosterone levels in
patients with prostatic carcinoma before and after treatment".
J. Urol., 99: 788, 1968.
394. ZEIDMAN, I.; MCCUTCHEON, M. y COMAN, D.R.: "Factors
affecting the number of tumor metastasis experiments with a
trasplatable mouse tumor". Cancer Res., 10: 357, 1950.
395. ZUMOFF, B.; LEVIN, J.; STRAIN, G.W. y COLS.: "Abnormal
levels of plasma hormones in men with prostatic cancer:
evidence toward a "two-disease" theory". Prostate, 3: 579,
1982.
396. ZWEIG, M.H. y IHDE, D.C.: "Assessment of serum radioimmune
and enzymatic prostatic acid phosphatase and radioimmune
creatine kinase BB for monitoring response to therapy in
metastatic prostatic carcinoma". Cancer Res., 45: 3945, 1985.

Eduardo León Suenas
"Valores pronósticos del grado de diferenciación histológica
de las detecciones sericas hormonales al trata-
miento en el cáncer de próstata metastásico"
Apto Cum Laude

17


Julio



92

