

Hormonoterapia del cáncer de próstata. Farmacología clínica

Dr. Francisco Estévez Carrizo¹

Resumen

Actualmente se dispone de varias estrategias farmacológicas para suprimir la testosterona a niveles de castración en el manejo del cáncer de próstata. Las relaciones riesgo/beneficio y costo/beneficio de los diferentes productos con acción hormonal utilizados en esta enfermedad se han modificado sustancialmente en los últimos 15 años. Los estrógenos sintéticos tienen una enorme importancia histórica en el desarrollo de la terapéutica hormonal del cáncer de próstata. Son costo-efectivos comparativamente con los productos modernos, pero su controvertida cardiotoxicidad a dosis altas los ha relegado a un segundo plano. El advenimiento de los superagonistas hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) significó un gran avance terapéutico que fue coronado con las formas de dosificación parenteral depot; sin embargo, se debería poner más atención a la ecuación costo-beneficio cuando se decide su uso. Los antiandrógenos esteroideos y no esteroideos son un aporte complementario para el bloqueo androgénico total. Por sus diferentes mecanismos de acción y el diverso grado de impacto sobre las hormonas plasmáticas, particularmente la testosterona, presentan un cociente riesgo/beneficio muy diferente entre sí. Pueden interactuar con los superagonistas LHRH, por lo cual se debe conocer su farmacocinética y farmacodinamia para encarar racionalmente la terapéutica combinada del cáncer de próstata.

Palabras clave: Neoplasmas de la próstata - terapia..
Hormonas.
Antiandrógenos - uso terapéutico.
LHRH - uso terapéutico.
Terapia combinada.

Introducción

Actualmente disponemos de varias estrategias farmacológicas para suprimir la testosterona a niveles de castración en el manejo del cáncer de próstata. La tabla 1⁽¹⁻⁹⁾ resume estas estrategias en función de su efecto sobre los niveles de testosterona plasmática y la evolución temporal del mismo.

En esta sección del artículo haremos una revisión de la farmacología clínica de los grupos terapéuticos y productos individuales utilizados en el tratamiento del cáncer de

próstata. Destacaremos su mecanismo de acción, su farmacocinética (tabla 2) y las reacciones adversas más frecuentes descritas para este grupo de fármacos antiandrógenos.

Estrógenos

Los derivados del estilbestrol han sido ampliamente usados en el cáncer de próstata. El dietilestilbestrol (DES) se ha usado en múltiples estudios clínicos a las dosis de 0,2; 1,0; 3,0 y 5,0 mg/día. Sin embargo, en la práctica clínica habitual de décadas pasadas era común usar dosis mucho más altas.

Mecanismo de acción: El DES ejerce un control de retroalimentación en el hipotálamo disminuyendo la producción de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), de hormona folículo estimulante (FSH) y de testosterona a niveles de castración. Las sales de fósforo del DES ac-

1. Profesor Agregado. Dpto. de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo.

Correspondencia: Francisco Estévez Carrizo
Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas 1er. piso. Avda. Italia s/n C.P. 11.800. Montevideo, Uruguay.
Recibido: 22/09/00.
Aceptado: 30/03/01.

Tabla 1. Efecto del tratamiento endócrino sobre los niveles de testosterona plasmática

<i>Estrategia farmacoterapéutica</i>	<i>Niveles de testosterona plasmática</i>	<i>Tiempo hasta la medición</i>	<i>Referencia</i>
Niveles normales	de 3 a 10 ng/mL 6,11 ± 1,82 ng/mL 10 a 35 nmol/L		Wilson, 1996 ⁽¹⁾ Coffey, 1992 ⁽²⁾ Wilson, 1996 ⁽¹⁾
Castración quirúrgica	0,2 ng/mL	8,6 ± 3,2 horas	Lin y col.1994 ⁽³⁾
DES* 1 mg/día	0,8 ng/mL 0,75 ng/mL	A los 7 días A los 30 días	Mackler, 1972 ⁽⁴⁾ Shearer, 1973 ⁽⁵⁾
DES 3 mg/día	0,2-0,5 ng/mL	38±15 días	Lin, 1994 ⁽³⁾
Poliestradiol fosfato 80 mg	0,2-0,5 ng/mL	9 días	Lukkarinen, 1979 ⁽⁶⁾
Ciproterona 100 mg/día	3 nmol/L	14 días	Goldenberg, 1991 ⁽⁷⁾
Flutamida 375 mg/día	6,64 ± 0,38 ng/mL	12 semanas [§]	Akaza, 1993 ⁽⁸⁾
LHRH	0,2-0,5 ng/mL	±3 semanas	Fiet, 1993 ⁽⁹⁾
BAT	0,2-0,5 ng/mL	±2 semanas	Fiet, 1993 ⁽⁹⁾

* Dietilestilbestrol. † Hormona liberadora de hormona luteinizante. ‡ Bloqueo androgénico total. § Efecto clínico máximo a dosis plena: entre 2 y 4 semanas.

tuarían por un mecanismo de acción citotóxica directa. La fosfatasa ácida desfosforila el compuesto dentro de las células malignas, y el estilbestrol libre las destruiría disminuyendo el tamaño del neoplasma⁽¹⁰⁾.

Efectos Adversos: Los efectos adversos del DES son dependientes de la dosis e incluyen: náuseas, vómitos, retención de fluidos, trombosis arterial y venosa. Se ven también impotencia y ginecomastia en el hombre. Se debe tomar precauciones en pacientes con insuficiencia hepática. Se ha visto un aumento en la mortalidad cardiovascular con el DES, que tiene la característica de ser dosis-dependiente. Frente a este hecho inesperado surgió la necesidad de conocer la mínima dosis efectiva del estrógeno sintético en el cáncer de próstata⁽¹¹⁻¹³⁾.

Como resultado de estudios llevados a cabo en Estados Unidos y Europa se ha establecido la dosis de 1 mg de DES tres veces por día por vía oral como el tratamiento usual y de referencia del cáncer de próstata. Las complicaciones cardiovasculares se comprueban durante los primeros seis meses de tratamiento y los factores de riesgo para el desarrollo de la toxicidad cardiovascular son: edad avanzada, obesidad y, especialmente, la presencia de enfermedad cardiovascular previa. Se especula que el mecanismo de los efectos adversos de los estrógenos por vía oral involucra el metabolismo lipídico, el sistema de la coa-

gulación de la sangre y la retención de fluidos⁽¹⁴⁾.

“Superagonistas” LHRH

En 1971 Schally y colaboradores aislaron y describieron la estructura de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), la cual actúa estimulando la liberación de FSH y hormona luteo estimulante (LH) por la hipófisis. Este descubrimiento, que significó el premio Nobel para los investigadores, disparó la síntesis de un gran número de péptidos con propiedades “superagonistas” sobre los receptores de la LHRH del hipotálamo.

Mecanismo de acción: La LHRH natural es secretada por las neuronas hipotalámicas en la circulación porta hipofisaria, donde entra en contacto con los receptores LHRH que se encuentran sobre los gonadotrofos. Una característica de la secreción de LHRH es su liberación pulsátil. La frecuencia de los “pulsos” y la amplitud de los mismos determinan si se secreta FSH, LH o ambas, y las cantidades relativas de cada una. Sin embargo, el descubrimiento más relevante fue que la administración continua (no pulsátil) de los “superagonistas” de la LHRH, luego de una fase de estimulación inicial, produce la supresión de la LH y de la producción de testosterona a niveles de castración⁽¹⁵⁾.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de la medicación antiandrogénica

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	Metabolismo	$T_{1/2e}$ * (horas)	C_{ss}	Latencia al efecto máximo
DES	Rápida	Hepático (oxidación y conjugación)	No se conoce (corta)	No definida	No definida
Leuporolide	0	Dipéptidos y pentapéptidos inactivos	3	No definida	12 semanas
Goserelina	0	Hepático	4,2 hombres 2,3 mujeres	>0,3 ng/mL	2-4 semanas
Buserelina	Oral pobre 3% Intranasal	Pentapéptido, inactivo	72 a 80 minutos	No definida	S/C e I/N 6-12 meses
Ciproterona	Pobre	Hepático	Lenta	100-150 ng/mL	2 semanas
Flutamida	Rápida y total	Hepático (más de 10 metabol.)	6 (2-hidroxi-flutamida)	24-78 ng/mL 1.556-2.284 ng/mL [§]	2-4 semanas
Nilutamida	Buena	Hepático	38-60	4,4-8,5 µg/mL	1-2 semanas
Bicalutamida	Buena y lenta	No se conoce	5,8 días [¶] 7 a 10 días	16 a 20 µg/mL	2-3 meses

*) Vida media de eliminación. †) Concentración al estado de equilibrio estacionario. ‡) Recirculación enterohepática
§) Metabolito activo alfa-hidroxiado (250 mg de flutamida tres veces/día). ||) Reducción de dolor óseo en cáncer de próstata, coincide con la latencia a la $C_{efectiva}$. ¶) Luego de dosis única. ††) Durante administración crónica diaria.
‡‡) Con dosis de 100 a 150 mg diarias por 8 semanas en pacientes con cáncer de próstata (Blackledge, 1993).
DES: dietilestibestrol

En la década de los 80 se realizaron estudios experimentales con uno de estos "superagonistas" que demostraron una inhibición del crecimiento tumoral similar al obtenido por castración. Luego el mismo análogo se aplicó a pacientes que fueron observados durante un período de 16 semanas constatándose la supresión de la testosterona, del estradiol y de la fosfatasa alcalina plasmática. Estos hallazgos abrieron el camino para la aplicación clínica de los agonistas LHRH. Se han desarrollado antagonistas de la LHRH sin embargo nunca alcanzaron la fase de aplicación clínica⁽¹⁶⁾.

Farmacocinética: La LHRH natural presenta una degradación muy rápida desapareciendo del plasma con una vida media de eliminación de tan sólo tres a seis minutos. Casi todos los "superagonistas" de la LHRH contienen una o dos sustituciones en la cadena peptídica. Estos péptidos son menos susceptibles de proteólisis, lo cual determina que el clearance sistémico se reduzca y la vida media de eliminación aumente sustancialmente. Pero, ade-

más, se unen con mayor afinidad a los receptores de la LHRH natural. Estas características farmacocinéticas y farmacodinámicas aumentan su potencia liberadora de hormonas gonadotróficas desde la hipófisis lo cual justifica el apelativo de "superagonistas", con el cual se los denomina⁽¹⁷⁾.

Los "superagonistas" LHRH no se pueden administrar por vía oral debido a su naturaleza proteica. La corta vida media de eliminación hace necesarias inyecciones diarias en el caso del leuprolide o varias aplicaciones nasales diarias en el caso del buserelin (tabla 2). El desarrollo de las preparaciones depot que consisten en la unión de los análogos LHRH con polímeros de ácido láctico bajo la forma de implantes subcutáneos o microcápsulas en suspensión, significó un gran avance.

Estas formulaciones permitieron establecer los regímenes de administración de análogos mediante inyecciones depot mensuales e, incluso, ya se dispone de formulaciones depot para inyectar cada tres meses. Estos "superagonistas" LHRH de depósito permiten el uso de bajas

dosis (por ejemplo, 3,75 mg de leuprolide, 3,6 mg de acetato de buserelin, 3,6 mg de goserelin, 3,75 mg de triptorelin) y garantizan una liberación del “superagonista” constante durante períodos de 30 o 90 días suprimiendo la concentración de testosterona plasmática a niveles de castración. *Efectos Adversos:* Los efectos adversos de los análogos de la LHRH son similares a los de la castración. En 57% de los pacientes se ven tuforadas de calor y en 10% se observa sudoración profusa además de pérdida de la libido y de la potencia sexual. Durante las dos o tres primeras semanas de tratamiento con “superagonistas” LHRH aumenta la secreción LH y de testosterona. Este fenómeno se asocia con un aumento de los marcadores de cáncer prostático (fosfatasa ácida, PSA), con síntomas clínicos (dolor óseo) y con evidencias radiológicas de empuje agudo de la enfermedad. Esta recaída se puede prevenir con el uso de antiandrógenos, ya sea una semana antes del comienzo del tratamiento o en forma simultánea con el “superagonista”. En el primer caso, si se usa un antiandrógeno esteroideo, se puede evitar el aumento de testosterona y el síndrome bioquímico. En el segundo caso, si bien la testosterona plasmática no se suprime, el empuje bioquímico y clínico sí⁽¹⁸⁾.

Antiandrógenos

Las antihormonas son sustancias que contrarrestan las acciones de las hormonas en las células efectoras. Se conocen dos tipos de fármacos antiandrógenos: a) los antiandrógenos esteroideos los cuales por sus acciones progestacionales también actúan suprimiendo las gonadotropinas y por lo tanto disminuyen la testosterona plasmática (ciproterona, megestrol) y, b) los antiandrógenos no esteroideos (antiandrógenos puros) los cuales presentan una estructura química no esteroidea y, a diferencia de los primeros, no poseen efecto antigonadotrófico (flutamida).

Todos los antiandrógenos conocidos interfieren con los efectos de los andrógenos ligándose a sus receptores de manera competitiva. Sin embargo, debido a sus diferentes mecanismos de acción los efectos biológicos de estos fármacos y su impacto sobre las hormonas plasmáticas, particularmente la testosterona, es muy diferente.

Acetato de ciproterona

Mecanismo de acción: El acetato de ciproterona es un potente antiandrógeno que posee actividad progestacional y disminuye la secreción de gonadotropinas. Las acciones del fármaco dependen tanto de la supresión de la producción de testosterona como de la interferencia con el efecto androgénico. La dosis usual en el cáncer de próstata avanzado es de 200 a 300 mg por día en dos o tres tomas.

Farmacocinética: La ciproterona se absorbe con dificultad del tracto digestivo y los resultados de los estudios farmacocinéticos son variables. Luego de administrar una dosis de 50 mg la concentración máxima (C_{max}) es de 285 ng/ml y la latencia a la C_{max} (t_{max}) es de 3 a 4 horas. El fármaco se acumula en el tejido graso y se metaboliza en el hígado excretándose lentamente en la orina. En ocho días 90% de una dosis oral de acetato de ciproterona se excreta por la bilis. Los niveles de testosterona se normalizan entre las 8 y 14 semanas de suspendido el tratamiento^(7, 19).

Efectos adversos: La incidencia total de efectos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con acetato de ciproterona fue de 10% a 12%, sustancialmente inferior a la observada con DES (34%) y con acetato de medroxiprogesterona (18%). Se han comunicado insuficiencia cardíaca congestiva y accidentes cerebrovasculares con altas dosis del antiandrógeno. El riesgo de complicaciones graves es máximo durante los seis primeros meses de tratamiento. Se han visto elevaciones de las transaminasas plasmáticas en pacientes tratados con ciproterona así como casos de hepatitis, algunos de las cuales fueron fatales. La hepatotoxicidad es más frecuente en pacientes ancianos con cáncer que reciben altas dosis de acetato de ciproterona crónicamente^(7,20-23).

La incidencia de ginecomastia en el cáncer de próstata varía entre 6% y 13% con acetato de ciproterona o con el régimen combinado con bajas dosis de dietilestilbestrol. Se ha comunicado elevación de la LDLcolesterol y un aumento de las HDLcolesterol durante el tratamiento con acetato de ciproterona^(7,20,21).

Flutamida

Mecanismo de acción: La flutamida es un antiandrógeno no esteroideo desprovisto de otra actividad hormonal (puro). Se comporta como un profármaco siendo su metabolito activo la 2-hidroxi-flutamida que es un potente antagonista competitivo de la dihidrotestosterona en el receptor de andrógenos. Al bloquear la retroalimentación negativa de la testosterona sobre la producción de LH induce un gran aumento de las concentraciones plasmáticas de LH y testosterona.

El efecto hipofisario de la flutamida se traduce en el aumento de la secreción de LH. Por lo tanto, si bien el fármaco es un antiandrógeno eficaz in vitro, el aumento de la testosterona plasmática limita sus efectos in vivo. Por esta razón se recomienda usar la flutamida para inhibir los andrógenos suprarrenales en pacientes castrados o en aquellos que reciben análogos LHRH en forma crónica.

Farmacocinética: Los comprimidos de flutamida se absorben en forma rápida y completa y el fármaco presenta

una fuerte unión a proteínas plasmáticas (94% a 96%). La flutamida se metaboliza rápidamente transformándose en por lo menos 10 metabolitos distintos de los cuales la 2-hidroxi flutamida es el más importante. Este metabolito puede ser la forma activa de la flutamida dado que es el único subproducto que se une a los receptores androgénicos⁽²⁴⁾.

La farmacocinética de la flutamida depende de la edad. En adultos jóvenes la vida media de eliminación de los metabolitos alfa-hidroxilados (biológicamente activos) es de 6 horas. Sin embargo, en ancianos la vida media de los metabolitos se incrementa a 8 horas en dosis única y a 9,6 horas en dosificación crónica.

Reacciones adversas: La ginecomastia y la galactorrea son los efectos adversos de mayor incidencia en pacientes que reciben flutamida. La flutamida más agonistas de la LHRH produce ginecomastia en 9% de los pacientes y en monoterapia la produce entre 34% y 42% de los pacientes^(25,26).

Se han comunicado casos de falla hepática con hospitalización y raramente muerte en pacientes tomando flutamida. Se constató anemia, leucopenia y trombocitopenia en pacientes que recibían flutamida con una incidencia de 6%, 3% y 1% respectivamente. En casos raros se han comunicado infarto de miocardio e hipertensión (1%) en pacientes que asociaban “superagonistas” LHRH.

Nilutamida

Mecanismo de acción: La nilutamida es un antiandrógeno no esteroideo puro con estructura química, propiedades y usos comparables a la flutamida. La nilutamida al igual que al flutamida bloquea específicamente la acción de los andrógenos, ya sean de origen testicular o adrenal, interactuando con los receptores androgénicos citosólicos en todos los órganos efectores incluyendo la próstata, el hipotálamo y la hipófisis. La interacción de este compuesto con otros receptores esteroideos es insignificante, por lo cual está exento de cualquier otra actividad hormonal o antihormonal, a diferencia de lo que ocurre con los antiandrógenos esteroideos como la ciproterona^(27, 28).

Farmacocinética: La nilutamida se absorbe bien por vía oral y la t_{max} luego de administración única es de 1 a 4 horas. Las concentraciones al estado de equilibrio estacionario ($C_{ss} = 4,4$ a $8,5$ mg/mL) se alcanzan luego de dos semanas. La unión a las proteínas plasmáticas es del orden de 80% a 84%. El 62% de una dosis oral de nilutamida se excreta en la orina bajo forma de metabolitos. Cantidades despreciables aparecen como nilutamida en la orina y en las heces.

La nilutamida ofrece una ventaja sobre la flutamida desde el punto de vista farmacocinético: su prolongada

vida media de eliminación (30 a 60 horas) permite dosificarla de una vez por día. Se metaboliza extensa y lentamente en el hígado, por lo cual, la vida media de eliminación de sus metabolitos es mayor (60 a 130 horas) que la del compuesto originario. No presenta metabolitos activos⁽²⁹⁾.

Efectos adversos: El perfil de efectos adversos de la flutamida y la nilutamida es bastante similar (efectos gastrointestinales, endócrinos, funcionalidad hepática, etcétera). Sin embargo, mientras que con la flutamida es más frecuente la diarrea y la ginecomastia, con la nilutamida se ve típicamente neumonitis intersticial, alteraciones visuales (demora en la adaptación a la oscuridad) e intolerancia al alcohol. Parecería que la hepatitis tóxica es menos frecuente con la nilutamida.

Bicalutamida

Mecanismo de acción: La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo puro que parecería ser menos tóxico que la flutamida. El lugar de este agente en la terapéutica del cáncer de próstata se determinará cuando se instrumenten estudios bien diseñados para compararla directamente con la flutamida y la nilutamida utilizadas en combinación con los “superagonistas” LHRH.

Farmacocinética: La bicalutamida se absorbe lentamente desde el tracto digestivo. Se sabe que la absorción es buena, sin embargo se desconoce su biodisponibilidad absoluta. Luego de dosis únicas de 10, 30 y 50 mg respectivamente, la C_{max} varía entre 200 y 800 ng/mL. La t_{max} con estas dosis variaron entre de 6 y 16 horas respectivamente⁽³⁰⁾.

Presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas y su metabolismo es estereoespecífico. El enantiómero S se depura rápidamente en relación al enantiómero R, el cual da cuenta de aproximadamente 99% de los niveles plasmáticos al estado estacionario. La vida media de eliminación de la bicalutamida es de aproximadamente 6 días luego de dosis oral única y de entre 7 y 10 días durante la administración crónica diaria.

Reacciones adversas: Los efectos adversos de la bicalutamida en monoterapia son: mastitis (25% a 60%), ginecomastia (23% a 62%) y tuforadas de calor (8% a 24%). En pacientes que reciben bicalutamida con un “superagonista” LHRH se constata: tuforadas de calor (53%), ginecomastia (90%) y mastalgia (6%). Sin embargo, estos efectos raramente requieren abandono de la medicación. Pérdida de libido e impotencia son menos frecuentes⁽³¹⁾.

Durante la monoterapia con bicalutamida se observan aumentos de la LHRH y de la testosterona (200% con 50 mg). Esto es debido al bloqueo androgénico central del

fármaco que interrumpe la retroalimentación negativa de la testosterona a nivel hipotálamo-hipofisario. La elevación de la testosterona podría revertir el bloqueo de los receptores periféricos, sin embargo, los altos niveles plasmáticos y la prolongada vida media de la bicalutamida hace que esto sea poco probable. En 7% de los pacientes tratados con bicalutamida más "superagoistas" LHRH se constata aumento de las enzimas hepáticas (particularmente las transaminasas). Se ha comunicado una falla hepática fulminante luego de dos dosis de bicalutamida 50 mg diarios^(32,33).

Summary

Diverse pharmacological strategies are currently used to suppress testosterone at castration levels in the management of prostate cancer. For the last 15 years, risk/benefit and cost/benefit relationships of many hormonal action products over this pathology have been changed. Historically, synthetic oestrogen have been playing an important role in the course of hormonal therapy against prostate cancer. Despite its high cost-effectiveness compared to modern products, they have been relegated because of the controversial cardiotoxicity observed using high dosage. LHRH superagonist have had big success in treatment approaches, particularly the depot parenteral dosage; however, more attention should be drawn on cost effectiveness. Steroidal and non-steroidal antiandrogen contribute to total androgenic blockage. Since they work differently and produce diverse degrees of impact over plasmatic hormones, they express different risk/benefit values. To determine combined therapy in cancer of prostate, pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiandrogen must be known because they may interact with LHRH superagonist.

Résumé

On compte actuellement sur plusieurs stratégies pharmacologiques pour supprimer la testostérone à des niveaux de castration dans le cancer de prostate. Les rapports risque-bénéfice et coût-bénéfice des différents produits à action hormonale utilisés dans cette pathologie, ont changé remarquablement au cours des 15 dernières années. Les oestrogènes synthétiques ont une grande importance historique dans le développement de la thérapeutique hormonale du cancer de prostate. Ce sont des coûts-effectifs si on les compare aux produits modernes, mais leur cardiotoxicité à doses élevées les ont remis à un deuxième plan. L'arrivée des superprotagonistes LHRH a remporté un grand progrès thérapeutique, avec le dosage parentéral depot ; cependant, on devrait faire plus attention à l'équation coût-bénéfice à l'heure de décider sur leur

emploi. Les antiandrogènes stéroïdes et pas stéroïdes sont un complément pour le blocage androgénique total. Par leurs différents mécanismes d'action et le degré variable d'impact sur les hormones plasmatiques, en particulier la testostérone, ils présentent un quotient risque/bénéfice très différent entre eux. Ils peuvent agir avec les superprotagonistes LHRH, voilà pourquoi on doit connaître leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie pour envisager rationnellement la thérapeutique combinée dans le cancer de prostate.

Bibliografía

1. **Wilson JD.** Androgens. In: Goodman A, Goodman L, Rall TW, Murad F. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9^a ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 58: 1441-57.
2. **Coffey DS.** The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaugh, eds: Cambell's Urology, 6a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 221-6.
3. **Lin BJT, Chen K-K, Chen M-T, Chang LS.** The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. Urology 1994; 43: 834-7.
4. **Mackler MA, Liberti JP, Smith MJV.** The effect of orchiectomy and various doses of stilbestrol on plasma testosterone levels in patients with carcinoma of the prostate. Invest Urol 1972; 9: 423-5.
5. **Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF.** Plasma testosterone an accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. Br J Urol 1973; 45: 668-77.
6. **Lukkarinen O, Hammond GL, Konttury M, Vihko R.** Testicular steroid secretion and peripheral serum steroid concentration in patients with prostatic carcinoma after short-term estrogen treatment. Invest Urol 1979; 16: 453-6.
7. **Goldenberg SL, Bruchovsky N.** Use of cyproterone acetate in prostate cancer. Urol Clin North Am 1991; 18: 111-22.
8. **Akaza H, Usami M, Kotake T, Koiso K, Aso Y.** A randomized phase II trial of flutamide vs. chormadinone in previously untreated prostatic cancer. The Japan Futamide Study Group. Jpn J Clin Oncol 1993; 23: 178-85.
9. **Fiet J, Dore J-C, le Go A.** Multivariate analysis of plasma hormones in patients with metastatic prostate cancer receiving combined LHRH-analog and antiandrogen therapy. Prostate 1993; 23: 291-313.
10. **Trafford HS.** The place of Honvan ® (Diethylstilbestrol diphosphate) in the treatment of prostatic cancer. Br J Urol 1965; 37: 317.
11. **Williams CL, Stancel GM.** Estrogens and Progestins. In: Goodman A, Goodman L, Rall TW, Murad F. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9^a ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 1411-40.
12. **Byar DP.** The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's study of cancer of the prostate. Cancer 1973; 32: 1126-30.
13. **Byar DP, Corle DK.** Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: VACURG randomized trial of radical prostatectomy for stages I and II prostate cancer. Urology 1981; 17 (Suppl. 4): 7-11.
14. **De Voogt HJ, Smith PhH, Pavone-Macaluso M.** Cardiovascular side effects of diethyl stilbestrol, ciproterone acetate,

- medoxiprogesterona acetate, and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: Results from the European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol*; 1986; 135: 303-7.
15. **Auclair C, Kelly PA, Labrie F, Beland G, Elhilatt M, Fradet Y, et al.** Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent LHRH agonist or human chorionic gonadotropin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 76: 855-62.
 16. **Redding TE, Schally AV.** Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp6 analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6509-12.
 17. **Ascoli M, Segaloff DL.** Adenohypophysial Hormones and their Hypothalamic Releasing Factors. In: Goodman A, Goodman L, Rall TW, Murad F. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9^a ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 1363-82.
 18. **Sharifi R, Soloway M.** Leuprolide Study Group. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 68-71.
 19. **Gerhards E, Gutsche H, Rieman J.** Biodynamics of 1,2 alpha -methyl -6-chloro-prgna-4-6-diene-17 alpha-acetoxy-3,20-diona (cyproterona acetate) after oral administration in man: on alkyl-substituted steroids. *Arzneimittelforschung* 1973; 23: 1550-5.
 20. **Goldenberg SL, Bruchovsky N, Rennie PS, Begman B, Damber JE, Tomic R.** The combination of cyproterone acetate and low dose diethylstilbestrol in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 1988; 140: 1460-5.
 21. **Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Bertagna C, De Gery A, Hucher M, et al.** Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostate cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986; 136: 624-31.
 22. **Blake JC, Sawyer AM, Dooley JS.** Severe hepatitis caused by cyproterone acetate. *Gut* 1990; 31: 556-7.
 23. **Levesque H, Manchon ND, Moore N, Blanckard CE, Byar DP, Jordan WP.** Fulminant hepatitis due to cyproterone acetate. *Lancet* 1989; 1: 215-6.
 24. **Katchen B, Buxbaum S.** Disposition of a new, nonsteroidal, antiandrogen, a,a,a-trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propionoluidide (flutamide) in men following a single oral 200 mg dose. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 373-9.
 25. **Kassem NY, Neri RO, Munroe JS.** Effect of flutamide, an antiandrogen, on stage D cancer of the prostate. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 256.
 26. **Airhart RA, Barnett TE, Sullivan JW, Brinkman AO, Jenster G, Ris-Stalpers C.** Flutamide therapy for carcinoma of the prostate. *South Med J* 1978; 71: 798-801.
 27. **McLeod DG.** Antiandrogen drugs. *Cancer* 1993; 71: 1046-9.
 28. **Mogulewsky M, Fiet J, Tournemine C.** Pharmacology of an antiandrogen, anandron, used as an adjuvant therapy in the treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem* 1986; 24: 139-46.
 29. **Creaven PJ, Pendyala L, Tremblay D.** Pharmacokinetics and metabolism of nilutamide. *Suppl Urol* 1991; 37: 13-9.
 30. **Cockshott ID, Cooper KJ, Sweetmore DS.** The pharmacokinetics of Casodex in prostate cancer patients after single and during multiple dosing. *Eur Urol* 1990; 18(Suppl): 10-7.
 31. **Kaisary AV.** Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. *Prostate* 1994; (Suppl 5): 27-33.
 32. **Blackledge GRP.** Casodex-mechanisms of action and opportunities for usage. *Cancer* 1993; 72: 3830-3.
 33. **Dawson L, Chow E, Morton G.** Fulminant hepatic failure associated with bicalutamide. *Urology* 1997; 49: 283-4.