

## NEOPLASIAS DEL TRACTO GENITOURINARIO: HISTORIA DE LOS GRANDES AVANCES

Martín Angel<sup>1</sup>, Albano Blanco<sup>2</sup>, Federico Losco<sup>1</sup>, Daniel Bustos<sup>3</sup>

### Resumen

Se presenta una reseña histórica de los avances en oncología en tumores genitourinarios. Avances que, desde su incorporación al arsenal terapéutico, no se modificaron hasta la actualidad. Y muchos de ellos son usados en otros modelos tumorales.

**Palabras clave:** *Cáncer de próstata; carcinoma urotelial; tumor germinal; cáncer de pene.*

## GENITOURINARY TRACT NEOPLASMS: HISTORY OF THE GREAT ADVANCES

### Abstract

A historical review of the advances in oncology in genitourinary tumors is presented. Advances that, since its incorporation into the therapeutic arsenal, have not been modified until now. And many of them are used in other tumor models.

**Keywords:** *Prostate cancer; urothelial carcinoma; germ cell tumor; penile cancer.*

- 1 Oncólogo Clínico Staff de la Unidad de Tumores Genitourinarios. Instituto Alexander Fleming. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
- 2 Jefe de Residentes Oncología clínica. Fundación Cáncer. FUCA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
- 3 Imagenólogo Staff del Departamento de Oncoimágenes. Instituto Alexander Fleming. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

## Introducción

El cáncer, tal como lo conocemos hoy se puede remontar a tiempos tan antiguos como la humanidad. Los reportes antropológicos y paleontológicos más antiguos que describen la enfermedad son del año 3.000 a. C. hallados en el papiro de Edwin Smith, refiriéndola a esta como una enfermedad grave y sin tratamiento (1). Así también algunos reportes de fósiles de momias que evidenciaban metástasis óseas de cáncer de próstata (2). Durante la época del antiguo Egipto y edad media, esta patología estaba subdiagnosticada. Esto se debía a que la expectativa de vida era de apenas unos 39 años, ya que las principales causas de muertes eran enfermedades de la infancia, peste, desnutrición, cólera, tuberculosis. La sociedad moderna ha desarrollado tratamientos y estrategias de control para estas afecciones las cuales no producen globalmente un impacto negativo de magnitud como tiempo atrás. Este lugar ha sido ocupado por las enfermedades crónicas no transmisibles como la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Hematuria, hemospermia, disminución del flujo miccional y otras alteraciones de los fluidos del aparato genitourinario son los principales signos y síntomas que aparecen tempranamente y ayudan al diagnóstico de las neoplasias genitourinarias. Esto nos remonta a los años 460-375 a. C., con la visión griega de la medicina, que combinaba arte y ciencia, donde ellos, comandados por el padre de la medicina Hipócrates, pensaban que las neoplasias se originaban por causas naturales y racionalizaron que el exceso de sangre, moco, bilis, orina y otros fluidos orgánicos, particularmente a edades adultas, generaban el cáncer. Esto se denominó la teoría humoral de la medicina (3).

Con el advenimiento de la era del renacimiento en las artes y ciencias incluida medicina, se rechaza la teoría humoral y empírica del cáncer. Las autopsias inician la era quirúrgica del tratamiento del cáncer

(4). Uno de los primeros reportes de la cirugía en tumores del aparato genitourinario data del año 1687, donde se describe por primera vez un tumor papilar de la vejiga que es resecado quirúrgicamente (5).

La historia de los grandes avances en las neoplasias del tracto genitourinario, que en la actualidad han beneficiado a un número incalculable de personas, disminuyendo la mortalidad por cáncer, datan de los egipcios con los tratamientos con ungüentos, hasta los tratamientos con cáusticos, que perduraron por más de 1.500 años (6). El origen de la primera quimioterapia antineoplásica eficaz se basó tanto en la investigación minuciosa como en los hallazgos fortuitos derivados del uso del gas mostaza como arma durante la Primera Guerra Mundial. Hasta entonces, la mayoría de los tratamientos contra el cáncer avanzado habían sido ineficaces (7).

La historia no puede ignorarse porque ya ha moldeado a nuestro presente y está dando forma al futuro. En este artículo hacemos una revisión de los hechos que cambiaron la historia del tratamiento de los tumores genitourinarios que se siguen utilizando hasta la actualidad.

## Tumores germinales

Los pilares del tratamiento oncológico del cáncer de testículo en la primera mitad del siglo XX, al igual que en el resto de los modelos tumorales, eran la cirugía y radioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica tenían un pronóstico ominoso a corto plazo. Al final del siglo XIX, el Dr. Paul Ehrlich, introduce el concepto de que los agentes químicos pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer (8), pero no fue utilizada en seres humanos hasta 10 años después de la observación del patólogo Krumbhaar, sobre la leucopenia producida en los soldados expuestos al gas mostaza durante la devastadora Primera Guerra Mundial (9). A partir de los años 50, con el

advenimiento de los nuevos agentes quimioterápicos (10), un cambio de paradigma se aproximaba, y el futuro de los pacientes con tumores germinales sería completamente diferente. La combinación de drogas con mecanismos de acción diferentes, parecía ser el camino correcto para obtener mayores respuestas (11,12). No obstante, del total de pacientes con respuestas completas, casi la mitad recaían y finalmente morían por la enfermedad.

Quizás el hito más importante en la historia del cáncer de testículo comienza a gestarse en el año 1965, cuando Rosenberg y colaboradores demuestran que la división celular de la bacteria *Echerichia Coli* puede inhibirse tras la electrólisis de un electrodo de platino (13). Sin embargo, su primer uso en un ensayo clínico fase I fue en el año 1974, en el cual Donald Higby, James Wallace y colaboradores del Instituto Roswell Park, observaron respuesta en varios modelos tumorales, pero asombrosamente 9 de 11 pacientes con tumores germinales refractarios presentaron beneficio (14). Ese mismo año, Einhorn y colaboradores de la Universidad de Indiana, inician un ensayo fase 2, en el que adicionan el platino al régimen de vinblastina más bleomicina. El régimen conocido como PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina) logro que 33 de 47 pacientes obtuvieran respuesta completa y que el 65% de los pacientes estuvieran vivos a los 5 años, una proeza en la historia de los tumores sólidos metastásicos (15,16).

Desde entonces, la prueba de concepto quedó grabada en la historia de la oncología, las sales de platino pasaron a ser parte fundamental del esquema terapéutico en tumores germinales y de aquí en adelante por aproximadamente 45 años, los ensayos clínicos con medicamentos en este escenario, se basaron en variar las medicamentos asociados en la combinación al platino (17,18), intentar regímenes de altas dosis de quimioterapia con soporte de progenitores de células hematopoyéticas, agregado de mejores

antieméticos, para intentar disminuir los efectos tóxicos y rescatar a pacientes de alto riesgo que progresan al régimen estándar (19,20).

## Cáncer de Pene

Aunque en general domina el concepto de que el cáncer es una enfermedad sistémica desde los inicios de su historia natural, el tratamiento de los ganglios linfáticos regionales continúa siendo una parte integral del tratamiento quirúrgico del cáncer. Algunos argumentan el valor pronóstico de una correcta y extensa estadificación y el control regional de la enfermedad obtenido con la linfadenectomía.

Fue hasta el siglo XIX que se desarrolló el concepto de metástasis celular desde una lesión local a través de ganglios regionales. Los ganglios linfáticos regionales se consideraron barreras biológicas a la diseminación de la enfermedad y su exéresis ha formado parte del tratamiento quirúrgico sistemático en la mayoría de los tumores malignos sólidos.

El cáncer de pene es una patología poco frecuente (21) y su diagnóstico temprano es de vital importancia ya que la supervivencia a 5 años varía notablemente según tenga o no compromiso ganglionar inguinal y pelviano (22). La presencia de compromiso ganglionar regional metastásico ha sido identificada como el factor pronóstico más importante en término de supervivencia (23). No existen controversias acerca de la indicación de tratamiento quirúrgico de los pacientes con compromiso ganglionar locorreional, pero sí de la extensión de la cirugía, sobre todo porque hasta el 84% de los pacientes pueden sufrir complicaciones a corto o largo plazo (22).

La primera aproximación al concepto de ganglio centinela fue desarrollado por Ramón Cabañas (24), tras su trabajo sobre 100 individuos, 10 de los cuales eran sanos, 10 tenían patología inflamatoria benigna

y 80 presentaban cáncer de pene. Entre sus objetivos figuraban demostrar la existencia de un ganglio linfático central llamado “ganglio linfático centinela”, recomendar de modo rutinario la biopsia de ganglio centinela bilateral de modo temprano y por último describir la técnica. En sus estudios, tras canular los vasos linfáticos del pene, realizó linfografías y tras el análisis anatómico e histológico de las cirugías posteriores, pudo demostrar que el drenaje de estos linfáticos iba hacia un ganglio linfático central al cual llamó ganglio centinela (25), también conocido como “ganglio de Cabañas” (26). A lo largo de los años, el concepto fue adoptado en varios modelos tumorales y algunos autores como Morton y Krag en melanoma, aportaron nuevos trazadores a la técnica (27,28).

## Cáncer de próstata

La historia del cáncer de próstata comienza en 1853, con su primera descripción histológica en el Hospital de Londres, J. Adams la caracteriza como el hallazgo de una “enfermedad muy rara” (29). Hoy más de 160 años después, el cáncer de próstata es el tumor más común del hombre en la mayor parte del mundo, y un problema significativo de salud. Uno de los grandes avances en el tratamiento de esta enfermedad comenzó a gestarse en la década del 40, cuando Charles Huggins describió la reducción del volumen tumoral del cáncer de próstata secundario la ablación de andrógenos (30). La supresión androgénica producto de la castración quirúrgica o el uso de estrógenos fue el primer tratamiento sistémico contra el cáncer de próstata, trabajos que le valieron a Huggins el Premio Nobel en 1966. Iniciando la era del tratamiento hormonal en cáncer.

Estos conocimientos sirvieron de base para el desarrollo de otras estrategias de manipulación de la vía androgénica. El grupo de Investigación Cooperativo de Urología de los Veteranos (VACURG), demostró la utilidad del dietilbestrol (DES) para aliviar

los síntomas de los pacientes con enfermedad avanzada, demostrando ser equivalente a la castración quirúrgica. Luego se observó que este tratamiento aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares y trombo embólicos (30). Andrew Schally describió la estructura de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) así como también la forma de sintetizarla (31). Esto le permitió desarrollar un agonista de LHRH sintético y manipular la vía androgénica generando supresión de los niveles circulantes de testosterona con su administración repetida. Este tratamiento demostró lograr una mejoría dramática en los pacientes con cáncer de próstata avanzado y ser equivalente a la castración quirúrgica, razón por la que Schally fue galardonado con el premio Nobel en 1977. Estos descubrimientos dieron lugar al desarrollo de agonistas LHRH como Leuprolide, Goserelin, Triptorelin, entre otros.

Al final de la década del 60, se describe la estructura del receptor de andrógenos por parte de tres grupos encabezados por los Dres S. Liao, N Bruchovsky y I. Mainwaring (32,33). El Acetato de Ciproterona fue el primer antiandrógeno con capacidad de bloquear el sitio de unión al andrógeno del receptor y disminución de los niveles de LH (34). Con la utilización más extendida de la ciproterona se observaron casos de hepato-toxicidad y pérdida de la libido, por esto comenzó la búsqueda de otros antiandrógenos. En 1970 se describe el primer antiandrógeno no esteroideo, la flutamida (35), y luego otros del mismo tipo como bicalutamida, nilutamida, entre otros. Estos antiandrógenos no tienen los efectos tóxicos de la castración quirúrgica o química, pero a pesar de ser mejor toleradas, demostraron ser inferiores en términos de la supervivencia global y en intervalo libre de progresión en los pacientes con cáncer de próstata como tratamiento único (36,37).

En cuanto al tratamiento de la enfermedad localizada, la primera prostatectomía radical perineal fue

descrita en el Hospital Jonh Hopkins en 1904 por Hugh Hampton Young (38). Recién en 1945 una nueva técnica, la enucleación prostática retropúbica, demostró ser una técnica más reproducible y con mejor acceso para la resección de ganglios pelvianos (39). La prostatectomía retropúbica, descrita por Patrick Walsh en 1983, permitió un mayor control del sangrado, conservando las bandeletas neurovasculares (disminuyendo el riesgo trastornos sexuales y de continencia) logrando márgenes adecuados (40).

Hace 50 años, prácticamente todos los pacientes debutaban con metástasis óseas y/o de partes blandas, lesiones de gran volumen y pobremente diferenciadas. A principios de los 80 se describe el PSA, como un potencial marcador serológico de la enfermedad. La FDA lo aprobó para monitorear la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, para luego utilizarse como método de screening (41). Sumado a esto, al final de la década del 80, las mejores imágenes por ecografía permitieron tomar biopsias “de alta calidad”. Con esto la enfermedad comenzó a detectarse en etapas más tempranas, permitiendo que un mayor porcentaje de pacientes accedan a tratamientos de tumores localizados.

El uso de la radioterapia en oncología tiene sus inicios en el siglo XIX (1898), cuando un equipo polaco formado por los esposos Marie y Pierre Curie ganadores del Premio Nobel por el descubrimiento del Polonium y Radium, llevaron al mejor conocimiento y entendimiento de cómo la radiación puede tanto causar, como tratar el cáncer. El primer reporte de la utilización de radioterapia para el tratamiento del tumor localizado fue a principios del siglo XX, limitado a la introducción de fuentes radioactivas en la uretra y el recto con fines paliativos (29). En la década del 70, Willet y Whitmore describieron la braquiterapia primitiva con  $I_{125}$ , las dosis y la forma de implantación (sin guías por imágenes) resultaban en un gran riesgo de eventos tóxicos. Y no fue

hasta 1983 cuando H. Holm describió la técnica de implantación guiada por ecografía de “semillas” radioactivas, técnica segura y efectiva (42). En cuanto a la radioterapia externa, el desarrollo de las bombas de cobalto en la década del 50 permitieron su uso en el tratamiento de la enfermedad localizada. Trabajos de Malcom Bagshaw y colaboradores demostraron la posibilidad de curar el cáncer de próstata localizado con radiación (43). El desarrollo de las técnicas por imágenes y la tecnología relacionada con la fuente de rayos permitió mejorar estas técnicas iniciales y tratar los tumores con técnicas 3D, o intensidad modulada, hoy en día están en desarrollo técnicas de hipofraccionamiento y hasta radioterapia ablativa para casos particulares (SBRT) (44).

Todos estos avances demostraron que el principal tratamiento del cáncer de próstata es la supresión androgénica, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada. La mayor parte de los pacientes responde a estos tratamientos, pero cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados no logra la curación, virtualmente todos los pacientes se vuelven resistentes a pesar de mantener niveles circulantes de testosterona en castración (45). El primer tratamiento que demostró un beneficio en supervivencia global en los pacientes metastásicos resistentes a la castración hormonal fue el docetaxel (46). Luego, con el mayor conocimiento de la enfermedad y de la biología molecular surgieron otras alternativas de manipulación hormonal, siendo los antiantrógenos de nueva generación como abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida, entre otros, tratamientos que han cambiado el paradigma de los tumores avanzados (47–50).

La historia del cáncer de próstata continúa, y el último capítulo es la medicina personalizada, en la cual los tratamientos dirigidos contra mutaciones específicas permiten individualizar la terapéutica y beneficiar a los pacientes (51).

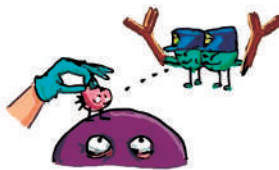


# Historia de los grandes avances en neoplasias del tracto genitourinario:



1687

Las autopsias inician la era quirúrgica. Uno de los primeros reportes de la cirugía en tumores del aparato genitourinario donde se describe la resección de un tumor papilar de la vejiga.



1890

La relación entre la inmunidad y cáncer se remontan a los estudios Ehrlich and Koch. El cirujano William Coley lo evidencia clinicamente cuando infecta un tumor óseo de mandíbula, causándole erisipela logrando de esta forma activar el sistema inmune para destruir por completo al tumor.



1898

Marie y Pierre Curie ganadores del Premio Nobel descubren el Polonium y Radium, siendo el inicio de la historia de la radioterapia en oncología.



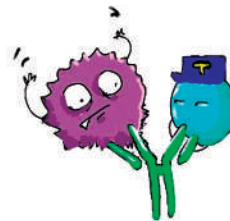
1965

Rosenberg y colaboradores demuestran que la división celular de la bacteria Escherichia Coli puede inhibirse tras la electrólisis de un electrodo de platino.



1974

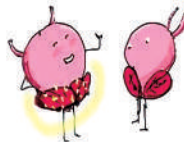
Primer uso del platino en un ensayo clínico fase I. Ese mismo año, Einhorn y colaboradores inician un ensayo fase 2, en el cuál adicionan vinblastina más bleomicina. El régimen conocido como PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina)



1973-1975

El bacilo de Calmett Guerin (BCG) mostró un gran beneficio en el carcinoma urotelial superficial. Milstein y Köhler entre 1973 y 1975 configuraron los anticuerpos monoclonales, de una pureza máxima y gran eficacia en cuanto a la detección de células tumorales e inflamatorias.

ES LO QUE ESTÁ DE MODA AHORA...



1983

H. Holm describió la técnica de implantación guiada por ecografía de "semillas" radioactivas, técnica segura y efectiva.



Actualidad

El docetaxel fue el primer tratamiento que demostró un beneficio en supervivencia global en los pacientes con cáncer de próstata metastásicos resistentes a la castración hormonal. Luego surgieron otras alternativas de manipulación hormonal, siendo los anti andrógenos de nueva generación como abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida, entre otros, que han cambiado el paradigma de los tumores avanzados.

Figura 1: línea del tiempo con los grandes avances en oncología genitourinaria.

## Cáncer del urotelio

El tratamiento del carcinoma urotelial se basaba principalmente en la cirugía, con procedimientos quirúrgicos extensos y mórbidos con los cuales la calidad de vida del paciente se veía afectada de manera significativa. Hasta el año 1920, cuando se introduce el endoscopio a las cirugías urológicas, los procedimientos de extracción de tumores consistían en catéteres y fórceps transuretrales (52).

Con el objetivo de reducir la toxicidad por estos procedimientos se ensayan distintas opciones terapéuticas, entre ellas el uso de la quimioterapia y radioterapia. Al igual que en tumores germinales, el uso del cisplatino revolucionó el tratamiento. Teniendo en cuenta que el adulto mayor es la población más afectada por este tipo de tumor y que presentan múltiples comorbilidades, entre ellas insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no todos pueden ser tratados de igual manera. Desde la aparición del cisplatino, se inició la era de pacientes que eran candidatos para recibir cisplatino y los que no lo son (53). Muchos fueron los esfuerzos para mejorar los resultados oncológicos en los pacientes no candidatos a recibir sales de platino (54,55), y la combinación de la radioterapia concurrente con quimioterapia, si bien se convirtieron en alternativas válidas, no cambiaron el pronóstico de esta enfermedad.

La inmunoterapia, en cambio sí revolucionó el tratamiento del carcinoma urotelial, en todos los estadios (56-59) de la enfermedad. La relación entre la inmunidad y cáncer se remontan a los estudios Ehrlich and Koch a mediados del siglo XIX (1890), que por más de 100 años sigue siendo irrefutable esta teoría (60). La evidencia clínica de esta teoría, la demostró el cirujano William Coley, cuando en 1890, infecta un tumor óseo de mandíbula, causándole erisipela, logrando de esta forma activar el sistema inmune para

destruir por completo al tumor (61). Siendo la toxina de Coley la base de la inmunoncología moderna, no prosperó como terapia aprobada en seres humanos luego de ciertas inconsistencias en los resultados.

Otro agente históricamente estudiado en la inmunoncología fue el bacilo de Calmett Guerin (BCG) (62,63). En el carcinoma urotelial superficial demostró gran beneficio siendo hasta la actualidad el tratamiento de elección para esa etapa de la enfermedad. La BCG, como otros agentes infecciosos (bacterias y virus) fueron utilizados en inyecciones intratumorales en múltiples histologías, pero no lograron controlar la enfermedad debido principalmente al volumen de la enfermedad metastásica (64).

Esto llevó a la teoría de la inmunidad mediada por células (65) y en conjunto con los estudios de los químicos Milstein y Köhler entre 1973 y 1975 configuraron los anticuerpos monoclonales, de una pureza máxima y gran eficacia en cuanto a la detección de células tumorales e inflamatorias (66). Estos descubrimientos valieron varios premios Nobel, convirtiéndose actualmente en un pilar fundamental del cáncer urotelial.

## Referencias

1. Hajdu SI. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 1. *Cancer*. 2011;8(805):1097–102.
2. Ghabili AK, Tosoian JJ, Schaeffer EM, Christian P, Golzari SEJ, Khajir G et al. The History of Prostate Cancer from Antiquity : Review of Paleopathological Studies. *Urology*. 2016;97:8-12.
3. Deeley TJ. A brief history of cancer. *Clin Radiol*. 1983;34(6):597–608.
4. Sanabria MV. Revisión bibliográfica. evolución histórica de las autopsias y situación actual en Costa Rica. 2014;31(2)
5. FELDMAN M. Clinical Roentgenology of the Digestive Tract. *Am J Med Sci*. 1945;210(2):269.
6. Hajdu SI. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 2. *Cancer*. 2011;(805):2811–20.
7. Papac RJ. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med*. 2001;74(6):391–8.

8. Hajdu SI, Darvishian F. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 5. *Cancer*. 2012;1–17.
9. Blood OFTHE, Bone THE, In M, Forms C, Poisoning OFGAS. OF THE BLOOD AND THE BONE Hematologic picture of central injury with intact dura : shift of the Arneth scale to the right at this period. 2015;570.
10. Davis W, Larionov LF. Progress in Chemotherapy of Cancer. *Bull World Health Organ*. 1964;30(3):327–41.
11. Samuels ML, Howe CD. Vinblastine in the management of testicular cancer. *Cancer*. 1970;25(5):1009–17.
12. Li MC, Whitmore Jr, Grabstald H, Golbey R. Effects of Combined Drug Therapy Metastatic Cancer of the Testis on. 1960;174:1291-1299.
13. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolisis products from a platinum electrode. *Nature*. 1965;205: 1465-1 475.
14. Higby J, Wallace HJ, Albert DJ, Holland JF. Diaminodichloroplatinum: a phase i study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer*. 1974;33(5):1219–25.
15. Einhorn LH. Testicular Cancer as a Model for a Curable Neoplasm : The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*. 1981;41(9 Pt 1):3275–80.
16. Einhorn LH, Donohue J. Combination Chemotherapy in Disseminated Testicular Cancer. *Semin Oncol*. 1977;293–8.
17. Garland J, The New England Journal of Medicine and Massachusetts Medical Society. *N Engl J Med*. 1952;246(21):801-806.
18. Meresse P, Dechaux E, Monneret C, Bertounesque E. Etoposide : Discovery and Medicinal Chemistry. *Curr Med Chem*. 2004;11(18):2443–66.
19. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ et al. Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Rescue As First-Line Treatment for Patients With Poor-Prognosis Metastatic Germ Cell. *J Clin Oncol*. 2020;25(3):247–56.
20. Gines Rubio J. Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. *Farm Hosp*. 2000; 24(4):187-241.
21. Nyirády P. Penile cancer. *Orv Hetil*. 2006;147(45):2190–1.
22. Horenblas. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis . Part 2 : The role and technique of lymph node dissection. *BJU Int*. 2001;88(5):473-83.
23. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, Palou J, Tobias-Machado M. Prognostic Factors in Penile Cancer. *Urology*. 2010;76(2):S66–73.
24. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456–66.
25. Cabanas RM. The concept of the sentinel lymph node. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157(1):109–20.
26. Gallegos-Hernández JF. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones prácticas en oncología. *Rev Mex Anesthesiol*. 2007;30(S1):193–9.
27. Morton DL, Wen D, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-399.
28. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2(3):137–43.
29. Denmeade SR, Isaacs JT, Denmeade SR, Isaacs JT, Comprehensive K. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):389–96.
30. Huggins C, Hodges C V. Studies on Prostatic Cancer. *J Urol*. 2002;168(1):9-12
31. Schally A V., Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril* . 1971;22(11):703–21.
32. Popiolek M, Rider JR, Andrén O, Anderson SO, Holmberg L, Adami HO et al. Natural History of Early, Localized Prostate Cancer : A Final Report from Three Decades of Follow-up. *Eur Urol*. 2013;63(3): 428-35.
33. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *Clinical Trial*. 2018;378(15):1408-1418.
34. Varenhorst E, Wallentin L, Carlström K. The effects of orchidectomy, estrogens, and cyproterone acetate on plasma testosterone, LH, and FSH concentrations in patients with carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*. 1982;16(1):31–6.
35. Liao S, Howell DK, Chang T. Action of a Nonsteroidal Antiandrogen, Flutamide, on the Receptor Binding and Nuclear Retention of 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone in Rat Ventral Prostate. 1974;94(4):1205–9.
36. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2000;132(7):566–77.
37. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, MaCramalla E, Kennealey GT. Single-agent therapy with bicalutamide: A comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology*. 1995;46(6):849–55.
38. Jewett HJ. Radical perineal prostatectomy for carcinoma: an analysis of cases at Johns Hopkins Hospital, 1904-1954. *J Am Med Assoc*. 1954;156(11):1039-1041.



39. Millin T. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet*. 1945; 2(6380): 693-696.
40. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical Prostatectomy With Preservation of Sexual Function : Anatomical and Pathological Considerations. 1983;4(5):473–85.
41. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A Prostate Antigen in Sera of Prostatic Cancer Patients. 1980;40(7):2428–32.
42. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal 125Iodine Seed Implantation in Prostatic Cancer Guided by Transrectal Ultrasonography. *J Urol*. 1983;130(2):283-286.43. Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH. Linear Accelerator Super-voltage Radiotherapy. Vii. Carcinoma of the prostate.. *Radiology*. 1965;85:121–9.
43. Gay HA, Michalski JM. Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Mo Med*. 2018;115(2):146–50.
44. Mukherji D, Omlin A, Pezaro C, Shamseddine A, de Bono J. Metastatic castration-resistant prostate cancer ( CRPC ): preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics. *Cancer metastasis rev*. 2014;33(2-3):555-66
45. Freedland S, Mangold L, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1276-81.
46. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1235–46.
47. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer : final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised , double-blind , placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983–92.
48. Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P et al. The PREVAIL Study : Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with 2<sup>nd</sup> ve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* . 2016;70(4):675-683.
49. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–18.
50. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091–102.
51. Hajdu SI. A Note From History : Landmarks in History of Cancer , Part 4. *Cancer*. 2012;118(20):4914-28.
52. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer “ Unfit ” for Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432-8.
53. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst MJ, Leahy M, Maroto P et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/ carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: Phase II - Results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):191-9..
54. De Santis M, Wiechno PJ, Bellmunt J, Lucas C, Su WC, Albiges L et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: Results of an international randomized phase II trial (JASINT1). *Ann Oncol*. 2016;27(3):449–54.
55. de Wit R, Kulkarni GS, Uchio E, Singer EA, Krieger L, Grivas P, et al. Pembrolizumab for high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG): Phase II KEYNOTE-057 trial. *Ann Oncol* . 2018;29(Sup. 8):viii304.
56. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–20.
57. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1–10.
58. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):51–64.
59. Chuaire L, Cediel JF. Paul Ehrlich : de las tinciones a las balas mágicas. *Colomb Med*. 2008;39(3):291–5.
60. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–8.
61. McCarthy, E. F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-8.
62. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180–2.

63. Lee, C., & Slade, P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psychosom Res.* 1996; 40(3): 235-244.
64. Hellstrom I, Hellstrom KE, Warner GA. Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasms of various histological types. *1971*(1):1-16.
65. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975; 256(5517): 495-499.

**Recibido:** Octubre 28, 2020

**Aceptado:** Octubre 30, 2020

**Correspondencia:**

Martín Angel

*mangel@alexanderfleming.org*