

Por el Doctor

LUIS F. AJAMIL

de Habana, Cuba

LA CASTRACION EN EL CANCER DE LA PROSTATA (1)

EN una de las últimas reuniones de la American Urological Association, celebrada recientemente, se presentó un "simposium" sobre cáncer de la próstata en el cual se discutió ampliamente desde diversos puntos de vista este asunto, por autores que han trabajado intensamente sobre el mismo. Fundamentalmente se estudió el tratamiento por la operación radical según la técnica de Ypung, la radioterapia y el radium por la amplia experiencia de Barringer y, por fin, el aumento de la fosfatasa sanguínea y la patogenia de las metástasis en el cáncer de la próstata, por el Dr. Huggins, de Chicago.

Al presentar en forma esquemática el estado actual de este último problema y como comunicación preliminar, van dirigidas estas pequeñas notas a reserva de que, con mayor experiencia personal y con la colaboración de todos, tengamos en un futuro próximo una idea más definida del problema y de sus resultados finales.

De todos es conocida la impotencia prácticamente total, en que estamos actualmente frente a un caso de cáncer de la próstata; la cirugía radical si bien es posible en algunos enfermos es demasiado mutilante y no la resisten una gran cantidad de pacientes, al mismo tiempo que no ofrece garantías completas contra las metástasis o la reproducción "in situ". La radioterapia y el radium tampoco nos han aportado hasta hoy en día, más que resultados esporádicos satisfactorios y con la excepción de la resección endoscópica, que permite al enfermo poder orinar mejor y lo coloca en mejores condiciones de resistencia, prácticamente no tenemos hasta hoy nada

(1) Trabajo de ingreso como Miembro Corresponsal de la Sociedad Argentina de Urología. Remitido en noviembre de 1941.

definitivo para usar en esta afección. Cuando el cáncer de la próstata hacía metástasis óseas produciendo grandes dolores al enfermo, la morfina y la eutanasia eran nuestros únicos arsenales terapéuticos, ya que la radioterapia profunda sobre las metástasis óseas, poco hacía en beneficio de los mismos.

Huggins y sus colaboradores, así como numerosos autores y experimentadores que les han precedido, ofrecen una nueva luz sobre todo este problema y nos permiten una mejor orientación terapéutica a la cual vamos a referirnos seguidamente.

En un artículo publicado en 1936 por Gutman (6) presenta un trabajo experimental sobre la significación del aumento de la fosfatasa sanguínea en las metástasis óseas secundarias al carcinoma de la próstata, continuando una serie de investigaciones de las escuelas alemana y americana, discutiendo el problema de la fosfatasa; refiérome a la bibliografía que acompaña el final de este artículo a aquellos que estén más profundamente interesados en el problema experimental de este asunto. Gutman demuestra que en aquellos casos de cáncer de la próstata con metástasis óseas la fosfatasa ácida del suero sanguíneo está notablemente aumentada de modo que siguiendo las unidades Bobansky (1), se considera como normal cuatro unidades por 100/c.c. de suero sanguíneo; en los casos a que nos estamos refiriendo los autores demuestran que se encuentra un aumento que oscila entre 10 y 100 unidades en la misma cantidad de suero. Consideran los autores, por consiguiente, que el aumento de la fosfatasa ácida en el suero sanguíneo está condicionado por algún proceso metabólico hiperexcitado en los enfermos con cáncer de la próstata y metástasis. Usando la técnica de King-Armstrong (15) los mismos autores determinaron en un caso de cáncer de la próstata con metástasis, 39 y 53 unidades de fosfatasa ácida, respectivamente.

Al mismo tiempo precisaron estos investigadores la existencia en la sangre de dos tipos de fosfatasa, la ácida con un pH alrededor de 5 y la alcalina con un pH alrededor de 9. Continuando sus estudios encontraron que era precisamente la fosfatasa ácida la que estaba más aumentada en los casos de carcinoma prostático y que a su vez las células de la próstata tenían una gran cantidad de dicha fosfatasa ácida, infiriendo de aquí que las metástasis neoplá-

sicas de dichas células llevaban consigo la propiedad activa de seguir fabricando fosfatasa ácida en una cantidad mucho mayor dado su estado de actividad cancerígena.

De todos estos estudios llegaron a la conclusión que el aumento de fosfatasa ácida sanguínea estaba relacionado directamente con las metástasis óseas del carcinoma prostático, por un mecanismo todavía aún no perfectamente determinado, pero que parece ser análogo al aumento de fosfatasa alcalina circulante que se observa en el raquitismo, en el hiperparatiroidismo, en el sarcoma osteogénico, en la enfermedad de Paget, etc. Se consideró al mismo tiempo en estos trabajos el por qué algunos tumores del tipo, por ejemplo, del carcinoma prostático dan corrientemente origen a metástasis óseas del tipo osteogénico o proliferante como la enfermedad marmórea, mientras que otros tumores que envuelven secundariamente los huesos, hacen metástasis de tipo osteolítico. El aumento de fosfatasa sanguínea explica ahora estos fenómenos dado que hay una mayor precipitación de ésteres fosfóricos catalizados por la fosfatasa en el lugar donde se producen las metástasis a consecuencia precisamente de la mayor actividad fosfatásica de las células neoplásicas de la próstata.

Posteriormente en otro artículo publicado en 1940, los mismos autores, Gutman y Robinson (4), insisten sobre el particular, discutiendo el diagnóstico diferencial de las metástasis esqueléticas del carcinoma prostático con la enfermedad de Paget. Dosificando la fosfatasa ácida y la fosfatasa alcalina llegan a la siguiente conclusión: la fosfatasa alcalina está aumentada algunas veces hasta 70 unidades Bodansky en la enfermedad de Paget con cifras normales en los mismos casos, de fosfatasa ácida; por el contrario en las metástasis óseas del carcinoma prostático es la fosfatasa ácida la que sube notablemente, mientras que la fosfatasa alcalina se mantiene normal.

Gutman (5) demuestra más tarde también que el líquido seminal procedente de la eyaculación, es notablemente rico en fosfatasa ácida, demostrando así la gran actividad que la próstata tiene en la fabricación de esta enzima en el organismo humano.

Continuando la serie de investigaciones, ya en abril de este año Huggins y Hodges (10) publican su primer artículo clínico-experimental donde plantean los efectos de la castración así como

de la inyección de sustancias estrogénicas y andrógenas, sobre la fosfatasa sanguínea y sobre la evolución clínica de las metástasis óseas en el carcinoma prostático: demostrando que cuando se realizaba la castración de los enfermos o se inyectaba a los mismos sustancias estrogénicas que destruían o inhibían la acción de las sustancias andrógena formadas por el testículo, bajaba notablemente el nivel de la fosfatasa ácida en la sangre, al mismo tiempo que mejoraba rápidamente la sintomatología y el estado general de los enfermos así tratados.

Basándose estos autores en que la fosfatasa ácida sanguínea estaba activada por la secreción interna del testículo tomaron 8 pacientes con carcinoma prostático, metástasis óseas y una moderada elevación de la fosfatasa ácida, alrededor de 20 unidades, y a estos casos se les hizo castración bilateral encontrando que en dichos enfermos después de operados, había una rápida caída de la fosfatasa ácida que bajaba en un promedio de 8 a 10 días, a los límites normales, 4 unidades, y persistiendo baja durante largo tiempo, que en algunos casos llegó hasta seis meses.

En otro grupo de enfermos similares los mismos autores inyectaron sustancias estrogénicas del tipo de foliculina, estilbestrol, y benzoato de estradiol encontrando que continuando las inyecciones en un periodo de hasta 20 días los resultados en cuanto a la fosfatasa ácida sanguínea, eran prácticamente similares a los obtenidos por la castración, en tanto se estuviera inyectando la sustancia estrogénica. A su vez otro grupo de enfermos, se le inyectó propionato de testosterone encontrándose por el contrario, que la tasa de fosfatasa se elevaba notablemente por encima de las cifras encontradas antes de comenzar esta terapéutica, demostrando así el efecto específico que sobre dicha fosfatasa ácida tiene la hormona testicular. Aun más, en un caso operado de castración bilateral, para hacer la contraprueba, después de haberse obtenido bajar la cifra de fosfatasa ácida hasta 9, se comenzó a inyectar 25 miligramos diarios de propionato de testosterone y se encontró entonces que la fosfatasa ácida subía entonces hasta 30 ó más unidades sanguíneas, volviendo a los límites anteriores cuando se suprimieron las inyecciones del andrógeno.

Por consiguiente, demostraron dichos autores que en los casos de carcinoma prostático con metástasis, la cantidad de fosfatasa ácida sanguínea está influenciada notablemente por la cantidad de hormona testicular circulante e igualmente por la mayor o menor actividad del testículo, así como que el cáncer prostático se inhibía suprimiendo o disminuyendo las sustancias andrógenas existentes en la circulación.

Demostraron asimismo, que el aumento de la fosfatasa ácida sanguínea en el carcinoma prostático era debido a la actividad de las células del epitelio prostático y que a su vez, el epitelio prostático en el cáncer de dicho órgano, depende de la actividad de los andrógenos presentes en el organismo: mientras que la elevación de la fosfatasa alcalina depende de un proceso osteoblástico aumentado a consecuencia de la invasión de los huesos por el tumor y que, por consiguiente, el aumento de fosfatasa ácida o alcalina deben ser considerados separadamente, ya que ellas indican la actividad de dos diferentes sistemas celulares y específicamente la ácida, puede ser aumentada o disminuída, aumentando o disminuyendo también, las sustancias androgénicas.

En agosto del presente año, los mismos autores Huggins, Stevens y Hodges (11) del Departamento de Cirugía de la Universidad de Chicago, publican su último artículo sobre los efectos de la castración en los casos avanzados de carcinoma prostático y sobre los resultados clínicos obtenidos en los pacientes de este tipo a los cuales se les ha sometido a dicha operación.

Veintiún enfermos de carcinoma prostático con metástasis óseas demostradas por la radiografía y previamente comprobadas por biopsia, fueron sometidos a la orquidectomía bilateral. En todos ellos se hicieron determinaciones de la fosfatasa ácida por el método de King-Armstrong. Prácticamente las metástasis de todos estos pacientes eran de tipo osteoblástico o proliferante y localizadas en la pelvis ósea y columna lumbo-sacra.

Del estudio de las piezas extirpadas, biopsias realizadas, control de la fosfatasa ácida y alcalina en el suero sanguíneo, etc. los autores encontraron el siguiente resultado: A nivel de los acinis del carcinoma prostático, fragmentos recogidos en la resectoscopia, se encontró gran cantidad de fosfatasa ácida índice de la cantidad

de esta enzima existente a nivel de la próstata cancerizada, ya que en la próstata de un individuo joven prácticamente sólo se encuentra trazas de dicha fosfatasa. En todos aquellos casos de esta serie, en que la fosfatasa ácida sanguínea estaba aumentada antes de la castración la misma disminuyó, con excepción de dos casos, a límites prácticamente normales en un período de tiempo que osciló de 5 a 20 días: la fosfatasa alcalina bajó ligeramente o no sufrió modificaciones de consideración. Estos resultados en el suero sanguíneo subsistieron en la misma forma durante largo tiempo, que en algunos casos llega hasta seis meses de observación.

Con excepción de cuatro casos que murieron algún tiempo después de la orquidectomía, a consecuencia del mal estado en que ya se encontraban, los otros diecisiete casos mejoraron notablemente desde el punto de vista general y en una forma rápida, aumentando de peso, aumentando el apetito y, sobre todo, disminuyendo y desapareciendo los dolores óseos intensos que tenían a consecuencia de sus metástasis. Estas mejorías clínicas se mantuvieron todo el tiempo de la observación, que duró 2 y 18 meses. En la misma forma hubo una mejoría notable en la anemia secundaria que presentaban estos pacientes, habiendo alcanzado prácticamente todos ellos un nivel por encima de 4 millones de eritrocitos, unos dos meses después de la castración.

La mejoría de su sintomatología dolorosa se ha hecho mucho más rápida y los dolores prácticamente desaparecieron entre los 15 y 30 días después de la operación. En 6 casos de los 21 operados, había edema de las extremidades inferiores y en todos ellos el edema desapareció permitiendo a los pacientes caminar perfectamente después de la castración, alrededor de los 4 meses posteriores.

El deseo sexual y la capacidad de erección está ausente en todos los casos, recordando además que todos ellos son individuos viejos entre los 55 y 75 años de edad. Se observó sin embargo, en muchos de los antedichos enfermos, trastornos vasomotores periféricos acompañados de sudoración profusa, sobre todo por la noche, igual a los que se presentan en las mujeres durante la menopausia por problemas endócrinos de insuficiencia ovárica. Estos trastornos cedieron fácilmente por medio de pequeñas dosis de un milígramo de estilbestrol por vía bucal.

En relación con la regresión del carcinoma prostático inicial de estos enfermos, la mejoría según refieren los autores, ha sido sorprendente; en un caso, teniendo por base el tacto rectal, el carcinoma prostático disminuyó un 50 % de su tamaño a los cuatro meses después de la castración, en todos los otros pacientes la disminución del volumen del carcinoma fué notable, hasta casi desaparecer en uno de los casos, en un promedio de tres meses después de la orquidectomía. Estas modificaciones en el tamaño del carcinoma primitivo han persistido también durante todo el tiempo de la observación, que, como hemos dicho anteriormente, ha durado en algunos enfermos hasta año y medio.

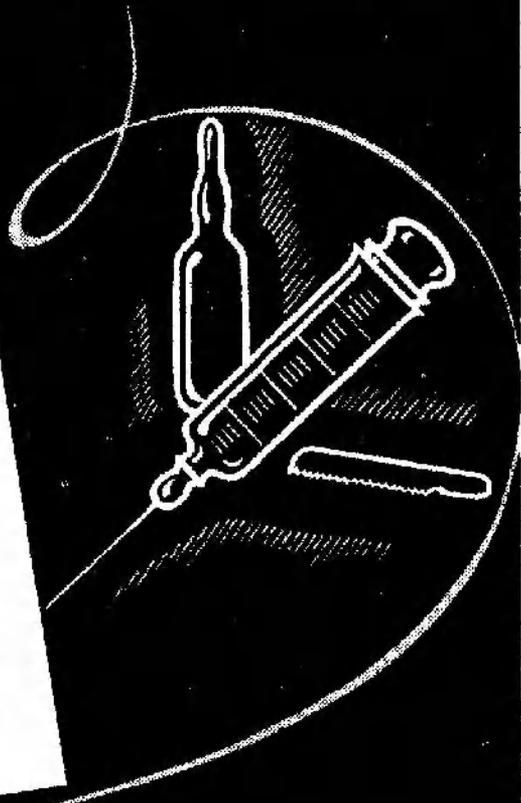
Refiriéndose a los cambios radiográficos de la metástasis óseas encontrados después de la orquidectomía, se ha visto en casi todos los enfermos un aumento de la densidad del hueso a nivel de las lesiones metastásicas sin que se pueda decir, que este aumento de esclerosis signifique un avance en el proceso neoplásico, o un signo de curación a nivel del mismo; en alguno de los pacientes se ha observado alguna ligera regresión de las metástasis óseas después de la operación.

Para hacer la contraprueba experimental de la que hemos hablado anteriormente, a tres de los enfermos orquidectomatizados se le inyectó durante varios días propionato de testosterone en dosis de 25 miligramos observándose un aumento de la fosfatasa ácida en la sangre así como que los dolores óseos de los enfermos volvieron a aparecer con esta terapéutica, causa por la cual la misma tuvo que ser suspendida.

Estudiando la posibilidad de poder aplicar estos hechos clínicos y experimentales, así como la teoría que estamos discutiendo, en relación con el propionato de testosterone y su aplicación al tratamiento del adenoma prostático o por el contrario emplear la castración en estos enfermos de adenoma benigno, nos referimos a dos artículos muy interesantes publicados recientemente por Huggins y otros (13 - 12 - 2 - 18) en los que se demuestra que la castración en enfermos con adenoma prostático va seguido de una atrofia de la próstata demostrada macroscópica y microscópicamente, con notable mejoría de la sintomatología clínica de estos pacientes. Si esto significa una modificación de la terapéutica posible de estos enfer-

Hasta
AYER

MORFINA, PAPAVERINA y otros opiáceos representaban el recurso clásico. Pero, al lado de su buen efecto analgésico y antiespasmódico, el peligro de acostumbramiento y demás inconvenientes propios de los alcaloides impide, con frecuencia, su aplicación.



Desde
HOY

puede emplearse, con los mismos buenos resultados, en todos los ataques de dolor y en los estados espasmódicos el nuevo compuesto sintético

DOLANTINA

que posee todas las acciones terapéuticas de la atropina y de los derivados del opio, sin la mayoría de sus inconvenientes.

Presentación:

Tabletas - Ampollas - Gotas - Supositorios.

**B
A
Y
E
R**

ASOCIACION MEDICA ARGENTINA

REVISTA ARGENTINA DE UROLOGIA

Organo oficial de la Sociedad Argentina de Urología

Condiciones de suscripción por un año:

Capital e Interior	\$ 15.00
Exterior	„ 20.00
Número suelto (para el país).....	„ 3.00
„ atrasado (para el país)	„ 3.50

A los Autores y Casas Editoras

Anunciamos todas las obras de las que se nos envíe un ejemplar. Se hará estudio crítico si se reciben dos ejemplares o la índole de la obra lo requiere.

Tous les ouvrages dont nous recevons un exemplaire seront annoncés dans notre revue. Si le livre possède un intérêt spécial, ou si nous en recevons deux exemplaires, nous publierons son étude critique.

All the works of which we receive a copy will be advertised in our review. If the book has a special interest or if we receive two copies of it, we will publish a critical study of the same.

Von allen eingesandten Werken wir werden Referate in unserer Monatschrift veröffentlichen. Bei Erhalt von zwei Exemplaren bringen wir eine Besprechung, jedoch auch, mit nur ein Exemplar, wenn das Werk von grösserer Bedeutung ist.

Tutte le pubblicazione che riceveremo, saranno annunziate nella nostra rivista, ma quando ci si rimette due esemplari, o il carattere dell'opera lo richiede, scriveremo un articolo de critica.

mos de adenoma prostático por las sustancias andrógenas, o si dichos productos puedan producir efectos contraproducentes en enfermos de este tipo, debe de ser objeto de mayores investigaciones clínicas y experimentales.

Continuando con el problema del cáncer prostático al que fundamentalmente nos referimos en este artículo, hay que reconocer que es muy difícil precisar en pacientes con cánceres avanzados a qué se deben realmente las mejoría clínicas que los mismos presentan ya que en muchos casos incluso los factores psíquicos, influyen notablemente en las mismas, aún en el aumento de peso y la mejoría de la anemia secundaria pueden estar condicionados por estos factores psíquicos; sin embargo, las determinaciones de la fosfatasa ácida sanguínea que regresa en estos enfermos a la normal después de la castración y que se modifica igualmente, como hemos visto antes, por las sustancias andrógenas y estrógenas, nos dan una pauta perfectamente definida en la cual no interviene como factor el enfermo por sí mismo.

La regresión igualmente del volumen del carcinoma prostático es un factor observado en estos enfermos que no se obtienen hasta hoy en día, por ninguno de los procedimientos terapéuticos de los que contamos actualmente, anteriores a la castración.

Técnica Quirúrgica. — En relación con la técnica a usar para realizar dicha castración debemos considerar tres métodos: la radioterapia profunda, la castración total quirúrgica y la castración parcial o cosmética.

Consideramos que la radioterapia profunda en dosis más o menos altas no debe usarse en estos enfermos ya que sus resultados no son tan definitivos como la castración quirúrgica. Esta radioterapia ha sido usada en la mujer para realizar la atrofia de los ovarios, sobre todo en casos de metástasis óseas por cáncer de la mama y en estas pacientes ha dado buenos resultados, pero en el hombre ya ha sido usado por Counsellor, (3) del Mayo Clinic y Barringer, del Memorial Hospital, desde el año de 1936, en enfermos con carcinoma prostático, en cuya fecha la radiación testicular no produjo las regresiones beneficiosas ni los resultados terapéuticos que ahora nos presentan Huggins y sus colaboradores.

La castración total quirúrgica extirpando conducto deferente, epidídimo y testículo puede ser hecha con anestesia local y aun en individuos muy debilitados y en malas condiciones generales, pero tiene el inconveniente, sin embargo, del traumatismo psíquico que causa sobre los pacientes la pérdida de sus órganos sexuales, a pesar de la avanzada edad de los mismos.

Para obviar esta dificultad se ha ideado la castración parcial o cosmética que consiste, en previa anestesia local abrir la albugínea testicular y extraer todo el tejido glandular del mismo, quedando el testículo completamente vacío y privado de toda secreción. Se coloca una pequeña cantidad de sulfanilamida dentro de la cavidad y la misma se cierra por medio de un surget con catgut fino, sin dejar drenaje alguno, ni en dicha cavidad ni en el escroto. Esta operación así realizada, hace que se desarrolle un pequeño hidrócele dentro del testículo con una capacidad aproximada de 30 c.c. el cual realiza el efecto cosmético deseado y no causa en los enfermos un efecto traumatizante psíquico tan violento como la castración total. Desde luego, queremos hacer la salvedad que las operaciones así realizadas por nosotros o por los autores americanos, son relativamente recientes y que no podemos precisar la evolución hacia la atrofia o no, que en el futuro pueda desarrollar la albugínea testicular así tratada.

CONCLUSIONES

1. La fosfatasa ácida sanguínea está notablemente aumentada en todos los casos de carcinoma prostático con metástasis óseas. La elevación de la tasa de fosfatasa ácida en la sangre nos marca el índice de actividad del proceso neoplásico, aunque las metástasis no se visualicen radiológicamente.

2. La fosfatasa alcalina no está influenciada por las metástasis del carcinoma prostático ni por la actividad del mismo, subiendo su nivel en la sangre secundariamente.

3. La fosfatasa ácida sanguínea baja a los límites normales con la castración del individuo enfermo o con la inyección continuada de sustancias estrogénicas; por el contrario sube su tasa sanguínea con la inyección de sustancias andrógenas.

4. El índice de fosfatasa ácida o alcalina en la sangre sirve para darnos el diagnóstico diferencial de las metástasis del carcinoma prostático con la enfermedad de Paget, sarcoma osteogénico, hiperparatiroidismo, etc.

5. La orquidectomía bilateral en enfermos de carcinoma prostático con o sin metástasis óseas, parece causar efectos beneficiosos notables sobre el estado general del paciente, con regresión de la lesión del carcinoma prostático.

6. Las sustancias andrógenas inyectadas en los enfermos con carcinoma prostático agravan su sintomatología y producen efectos estimulantes enérgicos sobre la evolución del tumor inicial.

7. El problema del tratamiento del adenoma prostático por las sustancias androgénicas debe ser estudiado más cuidadosamente ya que la castración de enfermos con esta afección produce resultados beneficiosos sobre el volumen del tumor adenomatoso.

8. La castración bilateral no debe ser hecha por medio de la radioterapia profunda ni por la extirpación total del testículo. Basta solamente suprimir el tejido glandular contenido dentro de la albuginea.

9. Todos estos hechos se encuentran todavía en fase experimental y necesitan un mayor estudio clínico, una estadística más amplia y una persistencia en tiempo también mucho mayor, para llegar a conocer perfectamente los resultados exactos de la castración en estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Bodansky*. — Phosphatase Studies. *J. Biol. Chem.* Vol. 101: 93. 1933.
2. *Cabot, A.* — The Question of Castration for Enlarged Prostate. *Ann. Surgery.* Vol. 24: 265. 1896.
3. *Counsellor*, in Discussion on Herrell. Relative Incidence of Cophorectomy in Women with and without Carcinoma of Breast. *Pros. Staff-Meet. Mayo Clinic.* Vol. 11: 785. 1936.
4. *Gutman, Gutman & Robinson*. — Determination of Serum Acid Phosphatase Activity in Differentiating Skeletal Metastases Secondary to Prostatic Carcinoma from Paget's Disease of Bone. *American Journal of Cancer.* Vol. 38: 103. 1940.
5. *Gutman & Gutman*. — Quantitative Relation of a Prostatic (Acid Phosphatase) of Human Seminal Fluid. *Endocrinology.* Vol. 28: 115. 1941.

6. *Gutman, Sproul & Gutman.* — Significance of Increased Phosphatase activity of Bone at the Site of Osteoplastic Metastases Secondary to Carcinoma of the Prostate Gland. *American Journal of Cancer.* Vol. 28: 485. 1936.
7. *Gutman & Gutman.* — Adult Phosphatase Levels in Prepubital Rhesus Prostate Tissue After Testosterone Propionate. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* Vol. 41: 277. 1939.
8. *Gutman & Gutman.* — An Acid Phosphatase Occurring in the Serum of Patients with Metastasizing Carcinoma of the Prostate Gland. *J. Clin. Investigation.* Vol. 17: 473. 1938.
9. *Gutman & Gutman.* — Acid Phosphatase and Functional Activity of the Prostate (man) and Prepubial Glands (rat). *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* Vol. 39: 529. 1938.
10. *Huggins & Hodges.* — Studies on Prostatic Cancer. The Effect of Castration of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Research.* Vol. 1: 293. 1941.
11. *Huggins, Stevens & Hodges.* — Studies on Prostatic Cancer. The Effects of Castration on Advanced Carcinoma of the Prostate Gland. *Archives of Surgery.* Vol. 43: 209. 1941.
12. *Huggins & Stevens.* — The Effect of Castration on Benign Hypertrophy of the Prostate in Man. *Journal of Urology.* Vol. 43: 705. 1940.
13. *Huggins & Clark.* — Quantitative Studies on Prostatic Secretion. The Effects of Castration and of Estrogen Injections on the Normal and on the Hyperplastic Prostate Gland of Dogs. *J. Exper. Med.* Vol. 72: 747. 1940.
14. *Herger & Sauer.* — Relationship of Serum Acid Phosphatase Determination to Presence of Bone Metastases from Carcinoma of Prostate. *Journal of Urology.* Vol. 46: 286. 1941.
15. *Hess, Editorial.* — *The Urolog.* September, 1941: 5.
16. *King & Armstrong.* — Convenient Method for Determining Serum Phosphatase Activity. *Canadian M. A. J.* Vol. 31: 376. 1934.
17. *Katscher & Wolbergs.* — Prostataphosphatase. *Ztschr. f. Physiol. Chem.* Vol. 236: 237. 1935.
18. *McCullagh & Renshaw.* — Effects of Castration in Adult Male. *J. A. M. A.* Vol. 103: 1140. 1934.
19. *Robinson, Gutman & Gutman.* — Clinical Significance of Increased Serum Acid Phosphatase in Patients with Bone Metastases Secondary to Prostatic Carcinoma. *Journal of Urology.* Vol. 42: 602. 1939.