



Cáncer de próstata

J.I. Martínez-Salamanca y J.A. Carballido Rodríguez

Servicio de Urología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.
Universidad Autónoma de Madrid. España.

Aspectos generales. Concepto

Un varón de nuestros días con cáncer de próstata (CP) localizado es sustancialmente diferente del mismo hombre con CP hace 20 años. Con la llegada del antígeno prostático específico (PSA) a partir de finales de los años ochenta, y el drástico aumento de concienciación de la población sobre la enfermedad, los nuevos pacientes con CP se han sometido, por término medio, a múltiples determinaciones de PSA, e incluso podrían haberse realizado una o más biopsias prostáticas. Cuando el cáncer se detecta se encuentra en una fase sustancialmente temprana a menudo no palpable, estadio clínico T1c con quizá uno a varios cilindros de biopsia positivos. El paciente típico suele estar muy familiarizado con su historial de PSA y tiene antecedentes de múltiples visitas, ya sea a su médico de familia o al urólogo. Lo más normal es que el paciente tenga un índice de Gleason 6 ó 7, que refleja el grado tumoral más común actualmente; los uropatólogos contemporáneos asignan esta puntuación con más frecuencia que en el pasado, cuando este grupo de tumores se diagnosticaban frecuentemente con uno o dos grados más bajos¹. El paciente tipo de hoy tiene también más comúnmente niveles séricos de PSA en un rango de 4 a 10 n/ml.

Tras el diagnóstico el paciente estará frecuentemente bastante mejor informado y, en consecuencia, solicitará una segunda opinión de otros médicos, incluidos otros urólogos o especialistas tales como especialistas en Oncología Médica o Radioterápica. Muchos centros ofrecen consultas o Comités de Tumores multidisciplinares donde el paciente puede consultar con todos al mismo tiempo. Después de examinar las opciones y de reunir varias opiniones, el paciente y su familia elegirán entre la vigilancia activa, la braquiterapia intersticial, la radioterapia externa (con o sin intensidad modulada [IMRT]), y la prostatectomía radical, tratamiento que comienza generalmente dos o tres meses después del diagnóstico.

Desde el punto de vista conceptual nos centraremos en tres fases o momentos en el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia: CP clínicamente localizado, CP localmente avanzado y CP metastásico.

PUNTOS CLAVE

Epidemiología. Tumor maligno de alta incidencia y prevalencia. La mortalidad ha descendido en los últimos años gracias a la determinación sistemática de antígeno prostático específico (PSA).

Etiopatogenia (factores de riesgo). La herencia parece ser el principal factor de riesgo identificado. Algunos factores exógenos (dieta, alcohol, etc.) pueden tener también su papel. El consumo de licopenos puede tener un papel protector como antioxidante.

Diagnóstico precoz y despistaje. No está aceptada mayoritariamente la realización de despistaje poblacional, pero sí la detección precoz o "búsqueda activa de casos". La determinación sérica de PSA y el tacto rectal son las estrategias más eficientes para indicar o no la biopsia prostática, que llevará al diagnóstico histológico.

Opciones terapéuticas. Las opciones terapéuticas son muchas y variadas dependiendo del estadio clínico de la enfermedad. Desde la cirugía radical (prostatectomía) o la radioterapia externa-braquiterapia como principales opciones en el cáncer de próstata localizado, hasta la supresión androgénica en sus diferentes modalidades (hormonoterapia) y la quimioterapia en el cáncer de próstata metastásico.

Epidemiología

El CP es actualmente reconocido como una de las principales enfermedades a las que se enfrenta la población masculina. En Europa se estima que cada año se diagnostican 2,6 millones de nuevos casos de CP. El CP constituye aproximadamente el 11% de todos los cánceres masculinos en Europa², y representa el 9% de todas las muertes por cáncer entre los hombres dentro de la Unión Europea (UE)³. Se ha observado en la mayoría de los países, independientemente de que el CP sea común o no en el país o región, un ligero aumento en la mortalidad por esta causa desde 1985⁴.

El CP suele afectar más a los hombres de edad avanzada y es, por tanto, una mayor preocupación de salud en los países desarrollados, en los que aproximadamente el 15% de los cánceres del sexo masculino son de próstata, en contraste con

los países en desarrollo, en los que el CP constituye el 4% de las neoplasias malignas⁵. Hay que mencionar que existen, comparativamente, grandes diferencias entre áreas geográficas.

Etiopatogenia. Factores de riesgo

No son bien conocidos los factores que determinan el riesgo de desarrollar CP clínicamente significativo, sin embargo se han identificado algunos:

Factores genéticos

Un factor de riesgo importante parece ser la herencia. En caso de que un familiar directo tenga la enfermedad, el riesgo, como mínimo, se duplica. Si hay dos o más familiares directos afectados el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces⁶.

Factores ambientales

La frecuencia de cánceres detectados en las autopsias es más o menos la misma en diferentes partes del mundo⁷. Este hallazgo contrasta con la incidencia de CP clínico, que difiere ampliamente entre las diferentes zonas geográficas, siendo alta en los Estados Unidos y el norte de Europa y baja en el Sudeste asiático⁴. Sin embargo, si los hombres japoneses se trasladaran de Japón a Hawai su riesgo de CP aumentaría, y si se mudaran a California su riesgo aumentaría aún más y se aproximaría al de los estadounidenses⁸. Estos hallazgos indican que los factores exógenos afectan el riesgo de evolución del así llamado CP latente al CP clínicamente significativo.

Factores como el consumo de ciertos alimentos, pautas de comportamiento sexual, consumo de alcohol, exposición a la radiación ultravioleta y la exposición ocupacional han sido todos ellos objeto de debate, dado que son puntos de importancia etiológica.

Un alto contenido de grasa animal en la dieta puede ser importante en el aumento del riesgo de desarrollar CP⁹.

Los tomates contienen licopeno, un potente antioxidante, que ha sido ampliamente estudiado como posible agente protector para el desarrollo del CP¹⁰.

En resumen, los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de desarrollar CP clínico, y los exógenos pueden tener un impacto importante en este riesgo. La cuestión clave es si hay o no evidencia suficiente para recomendar cambios en el estilo de vida (disminuir la ingesta de grasa animal y aumentar la ingesta de frutas, cereales y hortalizas) con el fin de disminuir el riesgo¹¹.

Diagnóstico precoz y despistaje

El despistaje poblacional o en masa se define como el examen de los hombres asintomáticos (“en riesgo”). Por lo general, la selección se lleva a cabo en el marco de un ensayo o estudio y es iniciada por un investigador. Por el contrario, la

detección precoz o búsqueda activa de casos representa los hallazgos de casos individuales. Es iniciado por el explorado (paciente) y/o su médico. Los criterios principales de valoración en ambos son dobles: en primer lugar, la reducción de la mortalidad por CP específica. El objetivo no es detectar cada vez más carcinomas ni la supervivencia global (SG) es el criterio de valoración, porque la SG está muy influenciada por el tiempo. En segundo lugar, la calidad de vida es importante (ganar años de vida) (QUALY's).

La reducción de la mortalidad según se ha observado últimamente en los Estados Unidos se atribuye, a menudo, a la extendida política agresiva de despistaje adoptada. Sin embargo, todavía no hay una evidencia absoluta de que el despistaje mediante PSA sea la causa de reducción de la mortalidad por CP¹².

Por consiguiente, en el momento actual no existe evidencia que sustente o rechace los extendidos programas de despistaje poblacional para la detección precoz del CP dirigidos a todos los hombres en una población dada (nivel de evidencia: 3). Menos polémico, y recomendado en la mayoría de las guías clínicas, es el uso del PSA en combinación con un tacto rectal (TR) como una ayuda para el diagnóstico precoz¹³ (nivel de evidencia: 3).

Estrategias de diagnóstico. Clasificación

Los principales instrumentos de diagnóstico de CP incluyen TR, concentración sérica de PSA y ecografía transrectal (ETR)¹⁴. El diagnóstico depende de la presencia de adenocarcinoma en los cilindros prostáticos de la biopsia transrectal o citología mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF). El examen anatomopatológico también permite la clasificación del tumor. Las biopsias múltiples y sistemáticas guiadas por ecografía detectaron más tumores que las biopsias digitales o guiadas por ecografía solo en zonas sospechosas¹⁵.

Tacto rectal

La mayoría de los CP se encuentra en la zona periférica de la próstata y pueden ser detectados por TR cuando el volumen es de aproximadamente 0,2 ml o mayor. El riesgo de que un TR positivo esté causado por la existencia de un CP dependerá en gran medida del valor del PSA. A mayor valor de PSA más posibilidad de tratarse de un tumor palpable.

Antígeno prostático específico

La medición del nivel de PSA ha revolucionado el diagnóstico del CP¹⁶. El PSA es una proteína sérica como la calicreína, producida casi exclusivamente por las células epiteliales de la próstata. A efectos prácticos es órgano-específico, pero no cáncer-específico, y los niveles séricos pueden ser elevados en presencia de hiperplasia benigna de la próstata (HBP), prostatitis y otras dolencias no malignas. El nivel de PSA como una variable independiente es mejor predictor de cán-

cer que los hallazgos sospechosos por TR o ETR¹⁶. Para el diagnóstico de CP los niveles de otros marcadores tumorales, como la fosfatasa ácida prostática (PAP), no proporcionan información adicional¹⁶.

Por tanto, la detección de CP no palpable depende de los niveles séricos de PSA. No hay un valor inferior de corte universalmente aceptado, a pesar de que en numerosos estudios se ha utilizado > 4 ng/ml.

Los datos a largo plazo todavía no están disponibles; a partir de éstos se haría una recomendación para señalar el óptimo valor umbral de PSA necesario para detectar CP no palpables, pero clínicamente significativos (nivel de evidencia: 3).

Se han descrito las siguientes modificaciones del valor de los niveles séricos de PSA que podrían mejorar la especificidad del PSA en la detección precoz del CP:

1. Densidad del PSA.
2. Densidad ajustada a la zona transicional.
3. Rangos de edad específica de referencia.
4. Formas moleculares del PSA.
5. Velocidad del PSA.
6. Tiempo de duplicación del PSA.

Todas las modificaciones mencionadas anteriormente pueden ayudar a distinguir entre CP y trastornos benignos de la próstata, sobre todo en el rango intermedio de PSA (4-10 ng/ml). Sin embargo, no se ha alcanzado el consenso sobre la aplicación de estas modificaciones en la práctica habitual.

Tan sólo un cociente PSA total/PSA libre < 20% y una velocidad del PSA > 0,75 ng/ml/año han sido aceptados como parámetros válidos, estando asociados con un riesgo más alto de CP, lo que facilita la indicación de realizar una biopsia de próstata.

Ecografía transrectal

El CP se puede observar en la ETR de manera diferente. La clásica imagen de un área hipoecogénica en la zona periférica de la próstata no es siempre visible¹⁷. Cabe destacar que muchos tumores son isoecoicos y sólo son detectables a través de biopsias sistemáticas.

La ETR tiene dos papeles potenciales en el diagnóstico del CP: identificar lesiones sospechosas de malignidad y mejorar la exactitud de la biopsia de próstata.

Biopsia prostática

Guiada por ETR con una aguja 18G, la biopsia se ha convertido en el estándar para obtener material para el estudio patológico. Se pueden tomar múltiples cilindros con un riesgo de complicaciones bajo si se utiliza profilaxis antibiótica¹⁸. Las biopsias guiadas a la lesión se pueden utilizar en los casos en que hay un nódulo palpable en combinación con un alto nivel de PSA.

Sólo los pacientes con PSA > 10 ng/ml y un nódulo palpable parecen ser los que tienen un índice adecuado de detección con pocas biopsias¹⁹. En otros pacientes se reco-

mienda un muestreo más amplio (más cilindros). En estas ocasiones se han utilizado las biopsias sextantes, según lo descrito por Hodge et al¹⁵.

Recientemente, la forma estándar de realizar una biopsia sextante ha sido sustituida por biopsias sextantes dirigidas lateralmente, con el fin de optimizar la tasa de detección de CP²⁰. Los cilindros obtenidos de esta manera incluyen biopsias desde el lado posterolateral de la zona periférica, que es la localización más frecuente en los CP tempranos. El número de biopsias necesarias para la óptima detección del CP es objeto de controversia. Varios estudios han examinado la tasa de detección con más cilindros en las biopsias primarias. Casi todos han mostrado una mayor tasa de detección en comparación con la técnica sextante estándar descrita por Hodge. Los estudios muestran claramente que la zona de transición no debería ser el objetivo para una primera serie de biopsias de próstata debido a una tan baja tasa de detección (2% o menos)²¹.

Clasificación y estadificación

La principal evaluación del CP lo forman el TR, la medición del PSA y la gammagrafía ósea, complementada con tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) y radiografía de tórax en situaciones concretas.

Clasificación TNM 2002 del cáncer de próstata²² (tabla 1)

Índice de Gleason

Es el sistema más comúnmente utilizado para clasificar la agresividad del CP²³. Para poder valorar el índice de Gleason se necesita el material biopsiado (cilindro de biopsia o pieza quirúrgica); no se pueden utilizar las preparaciones citológicas para establecer el diagnóstico. El sistema asigna una puntuación entre 2 y 10, siendo 2 la menos agresiva y 10 la más agresiva. Este índice es la suma de dos de los patrones que más predominan en la muestra (grados 1 al 5) de crecimiento del tumor hallado²⁴.

Estadificación-T

El primer nivel es la evaluación del estadio local del tumor, en la que la distinción entre intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene el impacto más profundo en las decisiones de tratamiento de la enfermedad. El TR a menudo subestima la extensión del tumor; en un estudio sólo se encontró en menos del 50% de los tumores una correlación positiva entre el TR y el estadio patológico del tumor²⁵.

Una combinación de los niveles séricos de PSA, índice de Gleason en biopsias prostáticas y estadio clínico T, sin embargo, ha demostrado ser más útil para predecir el estadio patológico final que los distintos parámetros de manera aislada²⁶.

TABLA 1

Clasificación TNM 2002 para el cáncer de próstata

T: tumor primario	N: ganglios linfáticos regionales	M: metástasis a distancia
Tx: no se puede evaluar el tumor primario	Nx: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos ganglionares regionales	Mx: no se pueden evaluar las metástasis a distancia
T0: no hay evidencia de tumor primario	N0: no se demuestran metástasis	M0: no hay metástasis a distancia
T1: tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen T1a: tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión ≤ 5% del tejido resecaado T1b: tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión > 5% del tejido resecaado T1c: tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado)	N1: metástasis de ganglios linfáticos regionales	M1: metástasis a distancia M1a: Ganglio/s linfático/s no regionales M1b: hueso/s M1c: otra/s localización/es
T2: tumor limitado a la próstata T2a: el tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos T2b: el tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos T2c: el tumor abarca ambos lóbulos		
T3: tumor que se extiende a través de la cápsula prostática T3a: extensión extracapsular unilateral o bilateral T3b: tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es		
T4: tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica		

Clasificación anatomopatológica pTNM.

Las categorías pT, pN y pM se corresponden con las categorías T, N y M. No hay categoría pT1 porque el tejido es insuficiente para valorar la categoría pT más alta.

Grado histopatológico: GX no se puede evaluar el grado de diferenciación; G1 bien diferenciado (anaplasia débil) (Gleason 2-4); G2 moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6); G3-4 pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia) (Gleason 7-10).

El método más utilizado para la visualización prostática es la ETR. Sin embargo, sólo el 60% de los tumores son visibles en ella, ya que el resto no es reconocido debido a su ecogenicidad. La ETR puede revelar extensiones extracapsulares insospechadas, pero no determina la extensión del tumor con precisión suficiente como para recomendarla para su uso rutinario en la clasificación. Alrededor del 60% de los tumores pT3 no se detectaron en la ETR antes de la cirugía²⁷.

La invasión de vesículas seminales es un factor predictivo de recidiva local y posible extensión metastásica. Las biopsias de las vesículas seminales se pueden usar para aumentar la precisión de la estadificación local preoperatoria²⁸. Esto no se recomienda como primera línea de exploración, sino que debe reservarse para los pacientes con riesgo de invasión de vesículas seminales en los cuales una biopsia positiva de la vesícula seminal podría cambiar la decisión de tratamiento.

Tanto la TAC como la RM son ahora de un nivel técnico elevado, pero ninguno de estos métodos son lo suficientemente fiables para que sea obligatorio utilizarlos para evaluar la invasión tumoral local²⁹. La RM de la próstata parece ser el método no invasivo más preciso para la identificación de la enfermedad localmente avanzada³⁰. Sin embargo, su uso rutinario para la clasificación previa al tratamiento del CP sigue siendo controvertido, y además la RM no siempre está disponible. Para la planificación de dosis antes de radioterapia externa la TAC es más útil.

Evaluación de la extensión linfática

La estadificación N sólo debe realizarse cuando los hallazgos influyen directamente en la decisión del tratamiento. Este suele ser el caso de pacientes para quienes se han previsto tratamientos potencialmente curativos. Altos valores de PSA, estadios clínicos T2b-T3, mala diferenciación tumoral (Glea-

son alto) y la invasión perineural del tumor se han asociado con un mayor riesgo de presencia de metástasis ganglionares²⁶. La medición del nivel de PSA por sí solo no es suficiente para predecir la presencia de metástasis ganglionares. Los nomogramas (tablas de Partin o nomogramas de Kattan) pueden utilizarse para definir un grupo de pacientes con bajo riesgo de metástasis ganglionares (<10%). En tales casos los pacientes con un nivel de PSA inferior a 20 ng/ml, estadio T2a o menos y un índice de Gleason de 6 o menos pueden evitar los procedimientos para la estadificación N antes del tratamiento potencialmente curativo²⁶.

Por lo tanto, la práctica de TAC puede estar justificada en pacientes con un riesgo muy alto de metástasis ganglionares, ya que la especificidad de un resultado positivo es alta (93-96%).

La gammagrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones (PET) se han investigado con el fin de mejorar el diagnóstico de enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos. Ambos métodos son aún objeto de investigación y se precisa una posterior valoración antes de que puedan ser recomendados para el uso rutinario en la práctica clínica³¹; especialmente los resultados negativos de la PET deben interpretarse con cautela³².

Evaluación de la extensión metastásica ósea

El esqueleto axial está implicado en el 85% de los pacientes que mueren a causa de CP³³. La presencia y la extensión de las metástasis óseas reflejan con exactitud el pronóstico en un paciente individual. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina ósea pueden indicar la presencia de metástasis ósea en el 70% de los pacientes afectados³⁴.

Sin embargo, en contraste con los niveles séricos de PSA, la fosfatasa alcalina ósea ha demostrado una correlación esta-

dística con el grado de enfermedad de los huesos. La detección precoz de metástasis óseas alertará al especialista sobre posibles complicaciones inherentes a la destrucción del esqueleto. La gammagrafía ósea sigue siendo el método más sensible para evaluar las metástasis óseas, siendo superior a la evaluación clínica, radiografías óseas y medición sérica de fosfatasa ácida específica (PAP).

Los disfosfonatos marcados con tecnecio son los radiofármacos óptimos disponibles en la actualidad.

Además de los huesos, el CP puede metastatizar en cualquier órgano, pero más comúnmente afecta a los ganglios linfáticos a distancia, pulmón, hígado, cerebro y piel. El examen clínico, la radiografía de tórax, la ecografía, la TAC y la RM son todos los métodos adecuados de investigación, pero sólo si los síntomas sugieren la posibilidad de metástasis en tejidos blandos.

La gammagrafía ósea puede no ser necesaria si la concentración de los niveles séricos de PSA es menor de 20 ng/ml en pacientes asintomáticos con tumores bien o moderadamente diferenciados. Por el contrario, en pacientes con tumores mal diferenciados y con enfermedad localmente avanzada se debe realizar una gammagrafía ósea independientemente de los niveles séricos de PSA.

Opciones terapéuticas

Observación vigilada

El término tratamiento expectante u observación vigilada se utiliza para describir una estrategia que consiste en posponer el tratamiento hasta que sea necesario. Esto significa que los tratamientos como bloqueo hormonal se retiren hasta que se produzca la evolución sintomática (local o sistémica). En casos muy especiales y seleccionados este enfoque también puede incluir a los pacientes más jóvenes con enfermedad localizada, para quienes los tratamientos potencialmente curativos son reservados hasta que se produce una indicación de la actividad tumoral (es decir, el aumento del PSA y/o empeoramiento de los datos patológicos al repetir la biopsia).

El seguimiento de los pacientes a los que se ofrece la observación vigilada debe realizarse de manera muy cuidadosa. Cabe mencionar que la ansiedad de un paciente es también un síntoma que podría justificar un tratamiento activo.

Tratamiento quirúrgico-prostatectomía radical

El tratamiento quirúrgico del CP consiste en la prostatectomía radical, es decir, la extirpación de la glándula prostática entre la uretra y la vejiga, incluyendo ambas vesículas seminales. El procedimiento se realiza de forma rutinaria, ya sea mediante abordaje retropúbico abierto o mediante técnicas laparoscópicas o asistidas por robot (prostatectomía laparoscópica o robótica).

En los últimos 5-7 años varios centros europeos han adquirido una considerable experiencia con la prostatectomía radical laparoscópica. Más recientemente se ha desarrollado

TABLA 2

Complicaciones post-prostatectomía radical

Complicación	Incidencia (%)
Muerte perioperatoria	0,0-2,1
Hemorragia grave	1,0-11,5
Lesión rectal	0,0-5,4
Trombosis venosa profunda	0,0-8,3
Embolia pulmonar	0,8-7,7
Linfocele	1,0-3,0
Pérdidas de orina, fístula	0,3-15,4
Incontinencia de esfuerzo leve	4,0-50,0
Incontinencia de esfuerzo grave	0,0-15,4
Disfunción eréctil	29,0-100,0
Estenosis del cuello vesical	0,5-14,6
Obstrucción ureteral	0,0-0,7
Estenosis uretral	2,0-9,0

la prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot. Los resultados oncológicos y funcionales a corto plazo parecen comparables a los de la técnica abierta en grandes centros. Sin embargo, los resultados oncológicos a largo plazo no se encuentran aún disponibles. La prostatovesiculectomía se realizó por primera vez a principios del siglo XX por Young, que utilizó un abordaje perineal, mientras que Memmelar y Millin efectuaron la prostatectomía radical retropúbica por primera vez. En 1982, Walsh y Donker describieron la anatomía del complejo venoso dorsal y los paquetes neurovasculares. Esto dio lugar a una reducción significativa de la pérdida de sangre y mejoró los índices de continencia y potencia postquirúrgica³⁵.

Actualmente, la prostatectomía radical es el único tratamiento para el CP localizado que ha mostrado beneficio en la supervivencia cáncer-específica cuando se compara en un ensayo prospectivo aleatorio con un tratamiento conservador³⁶. La experiencia quirúrgica ha disminuido los índices de complicaciones y ha mejorado las tasas de curación. En manos de un experimentado cirujano urológico el procedimiento se asocia con una mínima morbilidad intra y postoperatoria. El abordaje retropúbico y el transperitoneal son los que se realizan más comúnmente, ya que permiten llevar a cabo la valoración de los ganglios linfáticos, una ventaja sobre el abordaje perineal. Es probable que la prostatectomía laparoscópica o robótica y la perineal tengan una menor morbilidad que la retropúbica, pero los estudios aleatorios todavía no están disponibles.

El objetivo de una prostatectomía radical, mediante cualquier abordaje, en hombres con CP localizado y una esperanza de vida de 10 años o más, debe ser la erradicación de la enfermedad. De hecho, no existe un límite estricto de edad para la prostatectomía radical y a ningún paciente se le debe negar este procedimiento solamente por razones de edad. Sin embargo, cabe señalar que el aumento de comorbilidad con la edad disminuye sustancialmente el riesgo de morir de CP localizado en varones mayores de 70 años.

Complicaciones

Las potenciales complicaciones postoperatorias de la prostatectomía radical se enumeran en la tabla 2. La tasa de mor-

alidad es del 0-1,5%³⁷, las fístulas urinarias se observan en 1,2-4% de los pacientes³⁸ y la incontinencia urinaria persiste después de un año en el 7,7%³⁹. En los hombres sometidos a prostatectomía las tasas de complicaciones postoperatorias y urinarias tardías se reducen de forma significativa si el procedimiento se realiza en un hospital grande y es llevado a cabo por un cirujano que realice un gran número de estos procedimientos⁴⁰.

La disfunción eréctil solía ocurrir en casi todos los pacientes, pero las técnicas de preservación de nervios han mejorado exponencialmente los resultados. Los pacientes que se benefician de la prostatectomía radical con preservación de nervios pueden tener una mayor probabilidad de recurrencia de la enfermedad local y, por tanto, deben ser cuidadosamente seleccionados.

Radioterapia externa

No existen estudios aleatorios que comparen la prostatectomía radical, ya sea con la radioterapia externa o con la braquiterapia para el CP localizado, pero el consenso establecido en 1998⁴¹ por el Instituto Nacional de la Salud (NIH) de Estados Unidos sigue siendo válido: la irradiación externa ofrece los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía; además, la irradiación externa proporciona una calidad de vida al menos tan buena como la proporcionada por la cirugía⁴². En Europa, la década de los noventa vio la introducción de la radioterapia conformacional de tres dimensiones (3D-CRT) y un creciente interés en la braquiterapia transperineal. En el inicio del tercer milenio la IMRT, una forma optimizada de 3D-CRT, va poco a poco ganando terreno en los centros de referencia. Después de la evaluación adecuada de la extensión tumoral, la elección del tratamiento debe hacerse sobre la base de un enfoque multidisciplinar, teniendo en cuenta la clasificación TNM 2002, el índice de Gleason, el PSA basal, la edad del paciente, la comorbilidad y la esperanza y calidad de vida. Es esencial obtener el consentimiento informado del paciente después de proporcionarle información exhaustiva sobre el diagnóstico, las modalidades terapéuticas y la morbilidad.

Complicaciones

Las complicaciones inmediatas tras la radioterapia se exponen en la tabla 3.

Los pacientes deben ser informados de los posibles efectos tóxicos genitourinarios o intestinales que pueden ocurrir, así como del impacto de la radiación sobre la función eréctil. La radioterapia afecta a la función eréctil en menor grado que la cirugía, de acuerdo con los cuestionarios retrospectivos de los pacientes⁴². Un metaanálisis reciente ha demostrado que la tasa de probabilidad de mantener la función eréctil un año después del tratamiento es de 0,76 después de la braquiterapia, 0,60 después de ésta más irradiación externa, 0,55 después de la irradiación externa y de 0,34 tras prostatectomía radical con preservación neurovascular.

Estudios recientes han demostrado un riesgo significativamente mayor de desarrollar neoplasias secundarias de la vejiga y el recto tras la radiación externa⁴³.

TABLA 3

Complicaciones post-radioterapia

Toxicidad
Cistitis
Hematuria
Estenosis uretral
Incontinencia urinaria
Proctitis
Diarrea crónica
Obstrucción intestinal
Edema de miembros inferiores

Terapia hormonal. Cáncer de próstata hormonosensible

En 1941 Huggins y Hodges evaluaron el efecto favorable de la castración quirúrgica y la administración de estrógenos en la evolución de CP metastásico, demostrando por primera vez la respuesta del CP a la falta de andrógenos⁴⁴. Desde estos estudios cruciales, las estrategias de andrógeno-supresión se han convertido en el pilar de manejo del CP avanzado. En los últimos años, sin embargo, ha habido una evolución hacia el aumento de tratamiento hormonal en hombres más jóvenes en fases más tempranas (es decir, no metastásicas) de la enfermedad o en recidiva de la enfermedad después del tratamiento definitivo, ya sea como tratamiento en monoterapia o como parte de un enfoque multimodal⁴⁵. Aunque el tratamiento hormonal palia de forma eficaz los síntomas de la enfermedad en estado avanzado, no hay, en la actualidad, pruebas concluyentes de que pueda prolongar la vida.

Conceptos básicos del control hormonal prostático

Las células prostáticas (también las tumorales) dependen del estímulo androgénico para activar su crecimiento, función y proliferación⁴⁶. Los testículos son la fuente de la mayoría de los andrógenos, mientras que sólo el 5-10% (androstendiona, dehidroepiandrosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona) provienen de la biosíntesis suprarrenal. La secreción de testosterona está regulada por el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

La hormona hipotalámica liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) estimula la hipófisis anterior para liberar hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH). La LH estimula las células de Leydig de los testículos para segregar testosterona. Dentro de células de la próstata la testosterona es convertida por la enzima 5-alfarreductasa en 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT), que es un estimulante androgénico aproximadamente 10 veces más potente que la molécula original⁴⁷. La testosterona circulante es aromatizada periféricamente y convertida en estrógenos, que, junto con los andrógenos circulantes, ejercen un *biofeedback* negativo sobre la secreción de LH hipofisaria. Si las células de la próstata no disponen de la estimulación androgénica sufren apoptosis (muerte celular programada). Cualquier tratamiento que, en última instancia, resulte en la supresión de la actividad de los andrógenos se conoce como terapia de deprivación androgénica (TAD).

Los diferentes tipos de terapia hormonal

La supresión androgénica puede lograrse ya sea suprimiendo la secreción de andrógenos testiculares por medio de cirugía (castración quirúrgica), castración médica, o mediante la inhibición de la acción de los andrógenos circulantes sobre sus receptores en las células prostáticas utilizando antiandrogénos. Por otra parte, estas dos modalidades se pueden combinar para lograr lo que comúnmente se conoce como bloqueo androgénico completo o máximo (BAC).

Orquiectomía bilateral

La castración quirúrgica se sigue considerando el “patrón oro” para la TAD.

Al eliminar la fuente testicular de andrógenos se induce una condición hipogonadal con una considerable disminución de las concentraciones de testosterona, aunque persiste un nivel muy bajo de testosterona (conocido como el “nivel de la castración”). La orquiectomía bilateral, ya sea con técnica subcapsular o total (es decir, con preservación de la túnica albugínea y el epidídimo) es un procedimiento quirúrgico simple y prácticamente libre de complicación quirúrgica que puede ser fácilmente realizado con anestesia local⁴⁸.

El principal inconveniente de la orquiectomía es que puede tener un efecto psicológico negativo; algunos hombres consideran que es un inaceptable atentado contra su virilidad. En los últimos años hemos sido testigos de una disminución en la utilización de la orquiectomía bilateral, lo que puede atribuirse a una migración a estadios más precoces de la enfermedad y la introducción de modalidades de castración farmacológica igualmente efectivas⁴⁹.

Agonistas de la hormona hipotalámica liberadora de la hormona luteinizante

De acción prolongada, los agonistas de la LHRH (buserelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina) se han utilizado en el tratamiento del CP avanzado durante más de 15 años, y actualmente son las formas predominantes de TAD⁴⁵.

Son análogos sintéticos de LHRH, generalmente administrados mediante inyección cada uno, dos o tres meses, que interfieren con el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Inicialmente estimulan los receptores de LHRH de la pituitaria, induciendo un aumento transitorio de la liberación de LH y FSH y, en consecuencia, elevando la producción de testosterona (conocido como “oleada de testosterona” o fenómeno de *flare-up*), que comienza aproximadamente en los dos o tres días después de la primera inyección y dura más o menos la primera semana de tratamiento. La exposición crónica a los agonistas de la LHRH finalmente se traduce en una baja regulación de los receptores de LHRH, con la consiguiente supresión de la secreción de LH y FSH y producción de testosterona. Por lo general, el nivel de testosterona disminuye a niveles de castración entre 2 a 4 semanas⁵⁰. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con agonistas LHRH no alcanza los niveles de castración⁵¹.

Antagonistas de la hormona hipotalámica liberadora de la hormona luteinizante

En contraste con los agonistas, los antagonistas de LHRH se fijan inmediatamente y de modo competitivo a los receptores

de LHRH en la hipófisis. El efecto es una rápida disminución de la LH, FSH y los niveles de testosterona sin ningún tipo de aumento brusco (*flare-up*). Este mecanismo de acción, aparentemente más deseable, ha hecho a los antagonistas LHRH muy atractivos desde su introducción, pero deficiencias prácticas han limitado los estudios clínicos. De hecho, muchos de estos compuestos se han asociado con graves efectos secundarios mediante la liberación de histamina, que pueden poner en peligro la vida y, hasta hace poco tiempo, su formulación “depot” no estaba disponible.

Dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, fase III, publicados recientemente, compararon la LHRH antagonista “abarelix” con el agonista LHRH acetato de leuprorelina⁵² y con el BAC⁵³ en pacientes con CP metastásico, y no mostraron diferencias en la capacidad de lograr y mantener los niveles de castración en relación con la testosterona y en la reducción del PSA. El fenómeno bioquímico de *flare-up* no se informó en abarelix, y la incidencia global de efectos adversos graves (incluyendo reacciones alérgicas) fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Los datos sobre la supervivencia final y seguridad a largo plazo aún no están disponibles. Abarelix ha obtenido recientemente licencia para el uso clínico por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense, pero su uso está restringido a aquellos pacientes con metástasis y CP sintomático para los que no hay disponible ninguna otra opción de tratamiento⁵⁴.

Antiandrogénos

Los antiandrogénos compiten con la testosterona y la DHT acoplándose a los receptores en el núcleo de la célula prostática. Por lo tanto, promoviendo la apoptosis y la inhibición del crecimiento tumoral.

Estos compuestos administrados por vía oral se clasifican según su estructura química como esteroideos (por ejemplo, acetato de ciproterona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona) y no esteroideos o puros (por ejemplo nilutamida, flutamida y bicalutamida). Ambas clases actúan como competidores de los andrógenos a nivel del receptor, pero mientras que esta es la única acción de los antiandrogénos no esteroideos, los antiandrogénos esteroideos tienen, además, propiedades progestacionales con inhibición central. Como consecuencia de ello, los antiandrogénos no esteroideos no bajan los niveles de testosterona, que siguen siendo normales o, por el contrario, ligeramente elevados.

Resultados de la hormonoterapia y efectos secundarios

El resultado depende de la etapa y grado de la enfermedad en el momento del diagnóstico. En los casos M1 la mediana de supervivencia global oscila entre 28 y 53 meses⁵⁵; sólo el 7% de los pacientes con cáncer metastásico tratados con terapia hormonal viven 10 años o más⁵⁶. La supervivencia es probable que dependa del nivel de PSA en el momento del diagnóstico, el índice Gleason, el volumen de la enfermedad metastásica y la presencia de síntomas óseos. En pacientes con M0 localmente avanzado la mediana de supervivencia global es frecuentemente superior a 10 años⁵⁷.

Muchos pacientes con CP, a los cuales se indica TAD a largo plazo, son todavía jóvenes y física y sexualmente acti-

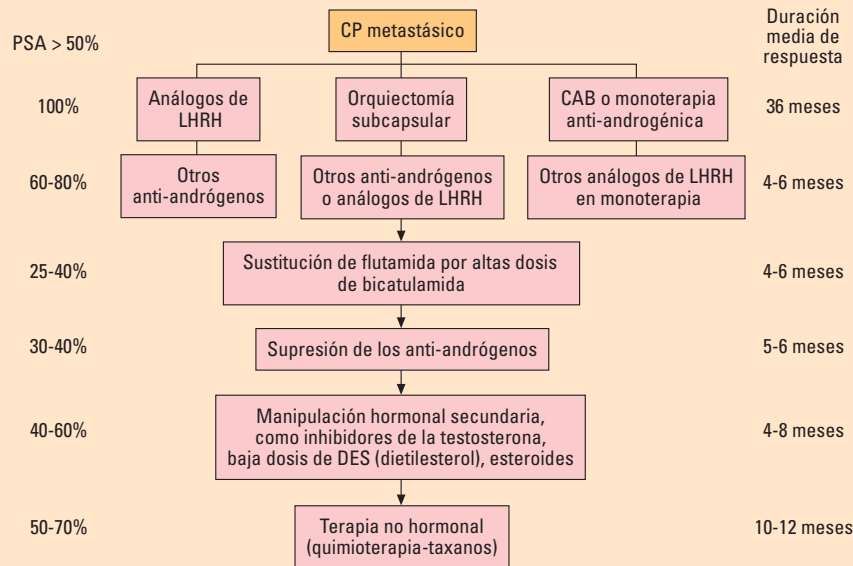


Fig. 1. Opciones de tratamiento tras el fallo (elevación del antígeno prostático específico) del tratamiento hormonal. CP: cáncer de próstata; LHRH: hormona hipotálamica liberadora de la hormona luteinizante; PSA: antígeno prostático específico.

vos, por lo que la calidad de vida es un tema de suma importancia a la hora de examinar las diversas opciones de tratamiento hormonal. En vista de ello, en pacientes seleccionados está ganando cada vez más interés la monoterapia con antiandrogénos no esteroideos (es decir, bicalutamida), debido al mantenimiento del valor normal (o incluso superior) de los niveles de testosterona en suero y a que muestra un buen perfil de tolerabilidad. El número de efectos secundarios nocivos durante la TAD a largo plazo es conocido desde hace años. Algunos de éstos pueden tener un efecto perjudicial sobre la calidad de vida, especialmente en hombres jóvenes, mientras que otros pueden contribuir a incrementar el riesgo de problemas de salud asociados con la edad.

Cáncer de próstata hormono-refractario. Tratamiento

El CP es una enfermedad heterogénea y nuestra comprensión del mecanismo de independencia de los andrógenos sigue siendo incompleta.

La ablación androgénica proporciona una ventaja selectiva a las células andrógeno-independientes que crecen y, finalmente, representan la mayor parte del tumor. Una alteración en la señalización normal de los andrógenos probablemente tiene un papel central en la patogénesis del CP andrógeno independiente.

El hecho de que las quimioterapias más activas en el CP hormono-refractario funcionen inhibiendo la formación de microtúbulos sugiere que estos hallazgos pueden ser clínicamente relevantes. El gen supresor tumoral p53 muta con más frecuencia en el CP andrógeno independiente.

Para el paciente con enfermedad progresiva tras la privación de andrógenos hay disponibles múltiples opciones terapéuticas; entre ellas figuran la suspensión de los antiandrogénos, la suma de antiandrogénos, los compuestos estrogénicos, los agentes adrenolíticos y los nuevos enfoques (fig. 1).

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1248-53.
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer.* 2002;38(1):99-166.
3. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer.* 1997;33(7):1075-107.
4. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 2002;90(2):162-73.
5. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer.* 2001;37 Suppl 8:S4-66.
6. Steinberg GD, Carter BS, Beatty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate.* 1990;17(4):337-47.
7. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *The International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. Int J Cancer.* 1977;20(5):680-8.
8. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer.* 1984;33(2):223-30.
9. Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control.* 1999;10(4):245-51.
10. Etmninan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis

- of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(3):340-5.
11. Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2000;205 Suppl:50-61.
 12. Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech.* 2000;51(5):415-8.
 13. Schmid HP, Riesen W, Prickler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50(1):71-8.
 14. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(5):329-35.
 15. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989;142(1):71-4; discussion 74-5.
 16. Wirth MP, Frohmuller HG. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol.* 1992;22(1):27-32.
 17. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology.* 1989;170 (3 Pt 1):609-15.
 18. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate - risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol.* 1996;77(6):851-5.
 19. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen KV, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol.* 1997;31(6):541-44.
 20. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology.* 1995;45(1):2-12.
 21. Morote J, López M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol.* 1999;35(4):294-7.
 22. ● Sobin LH, Wittekind CH, editors. **TNM Classification of malignant tumours. 6th ed.** New York: Wiley-Liss; 2002.
 23. ● Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58-64.
 24. Amin M, Boccon-Gibod L, Egeval L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;216 Suppl:20-33.
 25. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986;136(6):1228-30.
 26. ● Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. **Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium.** *Urology.* 2001;58(6):843-8.
 27. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol.* 1990;31(6):597-600.
 28. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J.* 2000;51(2):114-20.
 29. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology.* 1999;54(3):490-4.
 30. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(4):282-8.
 31. Babcian RJ, Sayer J, Podoloff D, Steelhammer L, Bhadkamkar VA, Gulfo JV. Radioimmunosintigraphy of pelvic lymph nodes with 111indium-labeled monoclonal antibody CYT-356. *J Urol.* 1994;152 (6 Pt 1):1952-5.
 32. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol.* 2002;41(5):425-9.
 33. ● Whitmore WF Jr. **Natural history and staging of prostate cancer.** *Urol Clin North Am.* 1984;11(2):205-20.
 34. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res.* 1999;19 (4A):2653-5.
 35. ● Walsh PC, Donker PJ. **Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention.** *J Urol.* 1982;128(3):492-7.
 36. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Brattell S, et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM.* 2005;352(19):1977-84.
 37. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol.* 1996;29(2):168-73.
 38. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology.* 1994;43 Suppl 2:47-51.
 39. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol.* 1994;152 (5 Pt 2):1817-9.
 40. ● Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. **Variations in morbidity after radical prostatectomy.** *N Engl J Med.* 2002;346(15):1138-44.
 41. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *NCI Monogr.* 1988;73-6.
 42. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2258-65.
 43. Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;128(4):819-24.
 44. ● Huggins C, Hodges CV. **Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.** *J Urol.* 2002;167 (2 Pt 2):948-51; discussion 952.
 45. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology.* 2003;61 (2 Suppl 1):3-7.
 46. ● Walsh PC. **Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate.** *Urol Clin North Am.* 1975;2(1):125-40.
 47. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5- α -reductase 2 in prostate disease. *J Urol.* 1994;152 (2 Pt 1):433-7.
 48. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol.* 1988;61(2):143-5.
 49. Melton LJ 3rd, Althman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc.* 2001;76(12):1199-203.
 50. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides.* 1999;20(10):1247-62.
 51. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol.* 2000;164 (3 Pt 1):726-9.
 52. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, et al. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abiraterone versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology.* 2001;58(5):756-61.
 53. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abiraterone versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002;167(4):1670-4.
 54. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. 2003; November 25.
 55. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment N0. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1999.
 56. ● Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al. **Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer.** *Clin Prostate Cancer.* 2003;2(1):41-5.
 57. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2000;355(9214):1491-8.

Páginas web

www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/prostata
 www.euro.who.int/HEN/Syntheses/prostate/20040518_3
 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/prostatecancer.html