Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Cáncer de próstata

V. Albert Cuñat[a] y E. Maestro Castelblanque[b]

[a]Equipo de Atención Primaria (EAP) Guadalajara Periférico. [b]EAP Yunquera de Henares.

INTRODUCCIÓN

El interés creciente hacia el cáncer de próstata (CP) deriva de estos hechos:

—Mayor longevidad de la población.
—Aumento de la incidencia de esta neoplasia.
—Mejoría de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento.
—Introducción y desarrollo de nuevos marcadores tumorales con especial relevancia del antígeno prostático específico (PSA).

Se produce un aumento en el número de casos diagnosticados, con una mayor proporción de casos en estadio localizado. Ello redunda en un aumento del número de pacientes sometidos a tratamientos agresivos incluyendo la prostatectomía y radioterapia radicales.

Sin embargo, no existe consenso acerca de cuándo curamos realmente, ni siquiera de si hay que curar a toda costa. Se producen situaciones extremas: a menudo llegamos tarde al diagnóstico, por tratarse de pacientes en estadio avanzado, y otras veces detectamos carcinoma latente poco agresivo, donde el hallazgo no hubiese sido necesario por no ser letal para el paciente. El CP difiere de otros cánceres, fundamentalmente en que es un proceso crónico[1]. Señalaremos además que en el momento actual persiste la controversia sobre a quiénes es preciso efectuar cribado de CP, en qué momento efectuarlo y qué debemos hacer si se descubre el cáncer.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Incidencia y prevalencia

El CP es el tumor más frecuente del aparato genitourinario masculino y el segundo más frecuente de entre todos los tumores masculinos. El 95% se diagnostican en varones con edades comprendidas entre 45-89 años, con una media de 72 años. El proceso es más virulento cuanto más joven es el paciente[2]. La prevalencia excede con mucho a la incidencia. En EE.UU. en el año 1993 se diagnosticaron 165.000 casos nuevos, cifra que se elevó a 200.000 en el año 2001[3]. Pero existen muchos más varones con CP de los que mueren por él, en proporción de 240/1. La incidencia varía en relación con la edad, siendo de 4,8 casos por 100.000 varones en el grupo de 45-49 años y superior a 500 por 100.000 varones en el grupo de 70-75 años. Cabe destacar la alta prevalencia de CP oculto: hasta el 30% de todas las próstatas albergan CP oculto[4].

> El cáncer de próstata es el tumor más frecuente del aparato genital masculino y el segundo más frecuente de entre todos los tumores masculinos. El 95% se diagnostican entre los 45 y 90 años.

Mortalidad

A nivel estatal la tasa bruta de mortalidad por 100.000 habitantes es de 22,6, sólo superada por el cáncer de pulmón con una tasa de 66,2[5]. Datos procedentes de un estudio efectuado en Cataluña[6] revelan que la tasa de mortalidad ajustada para el CP es de 13,53 por 1.000. Durante los 15 años que abarca el estudio no se ha modificado la tendencia y se señala, ratificando los datos anteriormente citados, al CP como la segunda causa de mortalidad por tumores en varones. También se ratifica como la segunda causa de muerte por cáncer en varones (tras el cáncer de pulmón) siendo responsable del 11% de las muertes relacionadas con cáncer en los varones[7] tanto en EE.UU. como en el conjunto de todos los países del mundo occidental[8].

Factores de riesgo para padecer CP

—Edad. Se reconoce que menos del 1% de los CP aparecen en varones menores de 50 años. El 83% aparecen en varones mayores de 64 años[9]. Sin embargo, la incidencia de CP en varones jóvenes es cada vez mayor, derivado de unas mejores técnicas diagnósticas. El CP intraepitelial es sorprendentemente común en varones jóvenes, tanto blancos como afroamericanos[10].

—Historia familiar y aspectos genéticos. El riesgo relativo para padecer CP es 2,6 para las personas que tienen un hermano diagnosticado de CP[11]. Parece ser el único grado

Correspondencia: Dr. V. Albert Cuñat.
Boixareu Rivera, 66. 1-4ª.
19002 Guadalajara.

Agradecimiento: A D. Félix Andradas Sáez por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

La mortalidad por cáncer de próstata ha permanecido estable durante los últimos años.

de parentesco que dio positivo, contrariamente a lo sucedido en otras investigaciones. Estudios más antiguos ya señalaban que el CP era dos veces más frecuente en pacientes que tienen un pariente de primer grado con la enfermedad[12]. Se señala que entre el 5% y el 10% de los CP son familiares, habiéndose asociado con CP numerosos *loci* cromosómicos[13]. Recientemente se ha postulado una posible función supresora del gen BRCA1 en el CP[14].

—Factores raciales. Se ha documentado desde hace años un exceso de incidencia del 50% en negros afroamericanos con respecto a caucasianos[15], si bien estas diferencias son probablemente multifactoriales[16]. Los nativos japoneses tienen las menores tasas de CP a nivel mundial. Sin embargo sus niveles circulantes de testosterona no muestran diferencias significativas con los de los negros americanos, que tienen los mayores índices de CP. La explicación probablemente haya que buscarla en una menor actividad de 5 α reductasa en aquéllos, lo que conlleva menores niveles de otros andrógenos en la sangre. (El finasteride, que es un fármaco que disminuye la estimulación androgénica sobre la próstata a través de la inhibición enzimática, podría prevenir el CP[17]). Pero no cabe desdeñar la posible influencia de factores ambientales, toda vez que las tasas se igualan en emigrantes japoneses que viven en EE.UU.[18].

—Esterilización masculina (vasectomía). La *odds ratio* de CP en varones sometidos a vasectomía, con respecto a otros controles es de 1,7[19]. Pero algunos autores piensan que probablemente existe un sesgo de vigilancia: los individuos a los que se ha practicado vasectomía pueden tener una mayor probabilidad de ser examinados médicamente, por lo que puede diagnosticarse un cáncer localizado que no lo hubiese sido de otro modo. Se avanza la hipótesis de un probable aumento de la testosterona sérica tras la vasectomía.

—Carcinógenos ambientales-laborales (cadmio). Este metal es ampliamente utilizado en la industria. Experimentalmente la exposición al cadmio puede inducir CP en ratas y se postula que ello solamente tiene lugar cuando está preservada la función testicular[20].

—Otros factores. No está determinada la asociación del CP y prácticas sexuales, así como con la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco. Es probable la asociación con dietas ricas en grasas, con menor riesgo en aquellas personas que consumen dietas ricas en selenio y vitamina E[17]. Se postula un papel protector de la vitamina D, a través de la regulación de los receptores de andrógenos[21].

ETIOPATOGENIA. SITUACIONES PRECANCEROSAS

Factores hormonales

Tradicionalmente se ha sugerido la importancia de factores hormonales en la etiopatogenia del CP. Sin embargo, hasta el momento, la capacidad de los niveles séricos de hormonas para correlacionarse con la estimulación androgénica del tejido prostático, no ha sido probada. Serán necesarios estudios adicionales para evaluar la relación entre el estímulo androgénico y el desarrollo, tanto de CP como de hipertrofia benigna de próstata (HBP)[22].

Se señalan como factores de riesgo para padecer cáncer de próstata: la edad superior a 65 años, los antecedentes familiares y la raza negra.

Situaciones precancerosas

En función de datos anatomomorfológicos no se ha podido establecer una relación entre hiperplasia benigna de próstata (HBP) y CP, pero existen observaciones muy interesantes que sugieren una probable ligazón entre ambos. Clínicamente no es infrecuente observar de modo simultáneo enfermedad prostática benigna y maligna y esta conexión aumenta conforme aumenta la edad del paciente[23]. De un modo claro se han identificado dos lesiones premalignas:

—La hiperplasia adenomatosa atípica.

—La neoplasia prostática intraepitelial, incriminándose esta última como precursor de carcinoma invasivo de próstata[24]. En este último caso, datos de autopsias revelan que se asocia con neoplasias malignas entre el 63% y el 95% y con procesos benignos entre el 25% y el 43%[25] demostrándose por tanto su valor como marcador histopatológico de situaciones precancerosas[26]. Se ha señalado así mismo, que la mayoría de los microcarcinomas prostáticos aparecen a partir de displasia. Solamente el 3% de estos cánceres primitivos muestran áreas de alto grado histológico. En la autopsia y series clínicas parece ser que las áreas pobremente diferenciadas evolucionan, con el tiempo y el aumento de volumen, hasta cáncer de bajo grado. La probabilidad de metástasis está en función del volumen y grado[27].

Teoría bioenergética

Tanto la próstata normal como la HBP se caracterizan por la presencia de cantidades extraordinariamente altas de citrato, al contrario que el CP. Las células epiteliales de la próstata sufren aparentemente una transformación desde la citratoproducción hasta la citratooxidación. Como consecuencia de la producción de citrato en las células normales y en la HBP, hay un déficit e insuficiente producción de adenosina trifosfato (ATP). Se propone que el proceso de malignización necesita una producción de energía que no puede ser satisfecha a través de la producción de citrato celular. Esta teoría proporciona nuevas aproximaciones para el diagnóstico y tratamiento del CP[28].

Otros

Ha sido evaluada la concentración de diferentes iones en el tejido prostático. El CP muestra concentraciones de zinc y magnesio tisular sensiblemente inferiores que en el caso de HBP, prostatitis y tejido normal. En el tejido prostático

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Se consideran situaciones precancerosas la hiperplasia adenomatosa atípica y la neoplasia prostática intraepitelial.

eutrófico, la concentración tisular de magnesio es mayor que en el tejido hiperplásico y que en la prostatitis, mientras que las concentraciones de cobre y de hierro son menores[29]. Se han implicado así mismo mutaciones genéticas, delecciones cromosómicas, factores de crecimiento, etc.[30].

HISTOPATOLOGÍA

El CP se desarrolla predominantemente a partir de grupos glandulares periféricos de la porción caudal. Por ello es posible que aparezca CP tras adenectomía[31]. Desde un punto de vista histológico los CP se pueden clasificar de este modo[32]:

—Tumores epiteliales: adenocarcinoma (acinar pequeño, acinar grande, cribiforme y trabecular), carcinoma de células transicionales, carcinoma escamoso, que es muy raro, con alta agresividad y mala respuesta al tratamiento[33], carcinoma indiferenciado.

—Tumores no epiteliales: rabdomiosarcoma, leiomiosarcoma, fibrosarcoma, histiocitoma.

—Miscelánea: tumor carcinoide, linfoma, melanoma maligno, etc. El más común (90%) es el adenocarcinoma de células bien diferenciadas.

Pueden evolucionar de dos modos:

—Con desarrollo local, provocando obstrucción local. De modo secundario produce infiltración vesical y peritoneal.

—Metástasis. Las más frecuentes son a nivel óseo[34], especialmente pelvis y raquis.

HISTORIA NATURAL

La supervivencia a los 5 años del diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, libre de progresión, se estima en el 72%. La progresión local es más frecuente en los tumores localizados no palpables cuando se les compara con los de mayor tamaño. El índice de progresión, así como el de fallecimientos es superior en los pacientes con tumores mal diferenciados, al compararlos con neoplasias altamente diferenciadas[35]. En otro estudio en el que se incluían pacientes con edad igual o menor a 70 años, se evaluó la supervivencia en los estadios T_{1-2} N_x M_0 con grado de diferenciación citológica bueno o moderado. La probabilidad de progresión local de la enfermedad en estadio T_3 a los 5 y 10 años fue del 49% y 72% respectivamente. La probabilidad de metástasis desarrollada después de 5 y 10 años fue de 8% y 23%. La probabilidad de fallecer por CP fue del 2% y 8% respectivamente.

El CP moderadamente diferenciado progresa de forma local de modo significativamente similar al bien diferenciado. El número de pacientes que tenían metástasis o fallecieron sin intervención terapéutica fueron comparables a los que hubo después de prostatectomía radical o radioterapia[36]. La extensión del CP se hace por invasión capsular a través del espacio perineural, hasta alcanzar la penetración de la cápsula. Posteriormente pueden verse afectadas locorregionalmente las vesículas seminales, el recto y la vejiga. Las metástasis a distancia se sitúan en cadenas linfáticas ilioobturatrices, hueso, pulmón e hígado. Recientemente se postula el papel de la interleucina-6 en la progresión del CP, por lo que su control podría redundar en beneficios para estos enfermos[37].

Señalaremos finalmente, que el actual concepto de CP como enfermedad con cambios previos, se apoya en el hecho de que las anormalidades en la ploidía del ADN también ocurren en el tejido prostático adyacente benigno, tanto como en el CP[38].

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Diagnóstico clínico

El CP puede ser totalmente asintomático si se localiza en el lóbulo posterior y no hay hipertrofia glandular. Sin embargo, lo más frecuente es que se presente con el típico cuadro que define el síndrome prostático, aunque con una evolución más rápida[39].

—Síntomas de tipo irritativo donde incluimos urgencia miccional, disuria, nicturia, polaquiuria.

—Síntomas de tipo obstructivo entre los que citamos descenso de la fuerza y calibre del chorro miccional, goteo postmiccional, aumento del tiempo de vaciado vesical, retención e incontinencia por rebosamiento, dificultad en el inicio de la micción.

—Hematuria, que se presenta en menos del 5% de los casos.

Exámenes diagnósticos

Tacto rectal (TR). Existen ciertas semejanzas táctiles entre la próstata y partes de la cara, que permiten recordar más fácilmente el diagnóstico diferencial: la próstata normal tiene la misma consistencia que la punta de la nariz o el cuello uterino normal; la HBP tiene la misma que el mentón; el epitelioma la misma que la frente; la prostatitis, la misma que la mejilla; el absceso de la próstata la misma que la mejilla hinchada. El TR como método de cribado del CP se puede establecer con un alto grado de aceptabilidad por parte de la población general (78% y 70% respectivamente el primer y segundo examen)[40], aunque el impacto sobre la mortalidad por esta neoplasia permanece incierto. Contrariamente a la opinión bastante extendida, según la cual el examen digital prostático por vía rectal es altamente subjetivo, existe algún estudio[41] que muestra una buena correspondencia entre las observaciones de los médicos examinadores cuando exploran la próstata por medio de un procedimiento sistematizado. Comparando el TR con la ecografía transrectal (ETR), la efectividad es equiparable, con la ventaja de un coste mucho menor[42]. Sin embargo nunca se ha efectuado un estudio aleatorio que evalúe la cuestión de si el TR en varones asintomáti-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Histológicamente los cánceres de próstata pueden clasificarse como epiteliales, no epiteliales y otros. Pueden evolucionar de dos modos: con desarrollo local y con metástasis.

cos es un método efectivo de *screening* del CP. La evaluación y tratamiento de los nódulos prostáticos encontrados por medio del TR en varones asintomáticos en Atención Primaria no conlleva un aumento significativo de la expectativa de vida ni una reducción de los efectos adversos sobre la calidad de vida. Por ello, el TR no debería ser practicado por los médicos de Atención Primaria como una prueba de cribado de CP en población asintomática[43].

Pruebas de laboratorio-marcadores. De modo preferente se utilizan el PSA, fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina prostática. El PSA es el mejor marcador de cuantos se citan en la literatura[44,45]. Se trata de una glucoproteína con actividad proteolítica semejante a la tripsina y quimotripsina, incluible en el grupo de las kalikreínas humanas[46]. Su sustrato fisiológico es una proteína del coágulo seminal. De su actividad resulta la licuefacción del semen. Sólo se sintetiza a nivel prostático. Sus niveles tienen una distribución por edades similar a la testosterona, lo que hace pensar que tenga cierta dependencia androgénica[47]. El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Debemos señalar que el uso del PSA para la detección precoz del CP ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, pero el beneficio de este marcador no está claro y existe controversia al respecto en el momento actual[48]. La especificidad del PSA sérico en el cribado poblacional es relativamente baja debido a su incapacidad para discriminar causas benignas de cánceres ocultos[49]. Con valores de PSA menores a 4 ng/ml el 75% de los casos corresponden a HBP. Con valores superiores a 10 ng/ml el 75% de los casos corresponden a carcinoma intraglandular. Con valores comprendidos entre 4 y 10 ng/ml el 25% corresponden a HBP y el 37% corresponden a carcinoma intraglandular. En aquellos pacientes con valores superiores a 20 ng/ml prácticamente el 100% desarrollan metástasis óseas[50], de manera que la monitorización de PSA podría sustituir en un futuro a la gammagrafía ósea en el estadiaje y seguimiento del CP. La concentración del PSA sérico se correlaciona claramente con la edad del paciente y con el volumen prostático, que a su vez se relaciona de modo directo con la edad. Los límites de referencia recomendados son[51]: 40-49 años, 0,0 a 2,5 ng/ml; 50-59 años, 0,0 a 3,5; 60-69 años, 0,0 a 4,5; 70-79 años, 0,0 a 6,5 ng/ml. Considerando los límites de PSA según grupos de edad se consigue que este parámetro sea mas discriminador como marcador tumoral, sobre todo para detectar cánceres clínicamente significativos en varones de edad más avanzada (especificidad creciente) y para hallar un número mayor de cánceres potencialmente curables en varones jóvenes (sensibilidad creciente). Es necesario, no obstante, ser cautos en la interpretación de los valores de PSA, ya que existen numerosos factores que pueden modificarlo[52-54]:

—Cualquier manipulación de la próstata, de cualquier tipo (TR, cateterismo, ecografía transrectal, biopsia) puede dar una falsa elevación de los niveles de PSA, con regreso a la normalidad en tres semanas.

—Cualquier enfermedad de las células del epitelio prostático (prostatitis, infarto prostático, retención) puede elevar los niveles de PSA.

—Determinados fármacos: finasteride, antiandrógenos, antigonadotróficos, en un intento de mejorar el rendimiento diagnóstico del PSA y la especificidad de éste, con el objetivo de disminuir el número de biopsias de próstata innecesarias, se han introducido nuevos aspectos mas refinados en la evaluación del PSA[55], incluyendo relación entre PSA total y PSA libre, densidad de PSA, densidad de PSA en la zona transicional, velocidad de cambio de PSA y los ya comentados rangos de PSA según edad. Señalaremos que marcadores, cuyo uso queda restringido a nivel experimental son: la actividad procoagulante que se considera un marcador de fenotipo maligno en el CP[56]; el aumento numérico de los cromosomas 7 y 8, que se considera marcador potencial del comportamiento tumoral y pronóstico del paciente[57]; la glucoproteína 72, de expresión frecuente en el adenocarcinoma de próstata[58].

—Técnicas de imagen. Por el momento no existe una técnica de imagen estándar para el diagnóstico o estadiaje del CP[59]. La ultrasonografía transrectal estándar, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computarizada (TAC), rastreos óseos y radiología convencional no son suficientemente capaces cuando se utilizan solos. Como técnicas prometedoras de cara a un futuro cercano se están desarrollando la ultrasonografía doppler en color, ultrasonografía con contraste[60], imágenes ultrasónicas intermitentes y armónicas, RMN con contraste[61] y otras. Por el momento la técnica que goza de mayor predicamento es la ETR. Pero la especificidad de este procedimiento es baja cuando se utiliza de un modo aislado[62]. Su poder discriminativo es mayor para tumores cuyo volumen es superior a 0,2 cc, así como en aquéllos localizados en la zona periférica y menor en los que se localizan en la zona de transición[63]. Su utilidad como método de cribado también es cuestionable, ya que el porcentaje de biopsias positivas a partir de lesiones hipoecoicas es muy bajo. Aunque en la enfermedad en estadio clínico B o C, la ecografía identifica el 90% de los CP[64]. Se ha informado que la ETR sería innecesaria en el 80% de los pacientes con tacto rectal y PSA normales, y ello sin afectar a las tasas de detección del CP[65]. En los casos en que se practica biopsia al mismo tiempo que la ecografía, se dan tasas de infección del 4,1% y hasta el 92% manifiestan algún grado de disconfort menos, lo cual no afecta a la aceptabilidad general del método[66]. No obstante es muy probable que esta técnica permita disminuir el porcentaje de cánceres no diagnosticados, así como el número de biopsias innecesarias[67].

—Otros procedimientos. Incluimos biopsia con aguja guiada con ultrasonidos de gran valor en la detección[68], cistoscopia, técnicas radiológicas, e inmunorradiológicas como el capromab pentidina[69].

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Clínicamente se pueden manifestar con sintomatología de tipo obstructivo, de tipo irritativo o hematuria.

Las características diferenciales entre cáncer clínico y cáncer latente[70] quedan resumidas en la tabla 1.

ESTADIAJE

Permite definir grupos de riesgo, así como posibilidades de evolución diferentes:

—Según su extensión: T, N, M.

—Estadio clínico[71]. A_1, A_2, B_1, B_2, C, D_1,D_2, D_3. Permite relacionar el estadio existente en el momento del diagnóstico y el pronóstico clínico. A: descubrimiento ocasional de carcinoma *in situ*. Aproximadamente el 8% desarrollan metástasis a distancia y el 2% fallecen a los 5-10 años; B: carcinoma palpable limitado a la próstata. El 30% desarrollan metástasis a los 5 años y el 20% fallecen; C: extensión con invasión de la cápsula prostática o afectación de las vesículas seminales. El 20% presentan metástasis a los 5 años y el 75% han fallecido; D: el 85% de los pacientes con afectación ganglionar regional (estadio D_1) desarrollan metástasis a distancia a los 5 años y la mayoría fallecen a los 3 años.

—Según el grado de diferenciación (Gleason). Distingue desde el grado I (bien diferenciado), hasta el grado V (anaplásico). La gradación de Gleason tiene valor pronóstico.

Ha sido demostrada repetidamente la exactitud del estadiaje utilizando una combinación de métodos[72,73].

DIAGNÓSTICO PRECOZ. CRIBADO

Interesa que diferenciemos de modo claro ambos conceptos[74]. La aplicación de programas diseñados para detectar CP utilizando una combinación de modalidades diagnósticas que incluyen el ETR y PSA ha permitido aumentar la incidencia de CP previamente sospechado por métodos clínicos[75]. A su vez este aumento de la incidencia ha llevado a recomendar el cribado rutinario en varones de 50 o más años[76]. Sin embargo los actuales métodos de cribado del CP no han demostrado una reducción de la mortalidad por esta neoplasia[77]. Uno de los puntos de discusión con respecto a los programas de detección precoz es la desproporción entre los varones con CP y los que mueren por él. Mueren más varones con CP que por CP[78]. Llegados a este punto cabe cuestionarse si tiene alguna ventaja clínica la detección precoz universal del CP. Parece demostrado que no siempre es necesario hacer un tratamiento intervencionista en el CP localizado. Pero también es cierto que existe una relación inversa entre el grado de extensión de la enfermedad y la supervivencia a largo plazo. Sólo el 30% de los pacientes a los que se diagnostica CP de modo clínico tienen enfermedad localizada en el momento diagnóstico. Por ello, la mayoría están en situación de incurables[79]. Las características biológicas de esta enfermedad hacen que *a priori* se preste bien a un programa de cribado. Pero probablemente la cuestión más difícil de abordar sea la actitud a tomar cuando se detecta la enfermedad. ¿Qué criterios tenemos para diferenciar los tumores agresivos de aquellos que no se manifiestan clínicamente? Por el momento no existe ninguna prueba única fiable que se pueda utilizar para la detección precoz del CP en varones asintomáticos. Se cuestiona que el PSA sea una opción de confianza para la detección precoz del CP[80], ya que pierde entre 18% y 25% de los CP y da falsos positivos en cerca del 60%[81]. Con los actuales métodos la tasa de detección es del 1%-3%. Teniendo en cuenta que el 6% de toda la población de riesgo es portadora de un CP potencialmente letal, es necesario aumentar la eficacia diagnóstica de los métodos disponibles[82]. Además, para que un método de rastreo sea válido, debe ser capaz de detectar a los pacientes que cumplan estas condiciones:

—Neoplasia localizada en el interior glandular; extirpable en su totalidad; el tumor dejado a su libre evolución, es fatal. Por ello la detección temprana no es válida si el tumor detectado es tan pequeño que no necesita tratamiento o el tumor es tan grande que cualquier tratamiento instaurado no es curativo[83]. Nos encontramos con la paradoja de que el cribado del CP parece ser técnicamente factible y generalmente aceptado[84] y sin embargo los procedimientos actualmente disponibles no han conseguido demostrar un descenso de mortalidad, lo que condiciona además la imposibilidad de hacer cálculos sobre coste-efectividad[85]. Así pues, no existen argumentos éticos que justifiquen el cribado del CP a nivel poblacional[86]. La utilización de PSA, ETR, TR en varones asintomáticos no se aconseja. No se han obtenido resultados positivos, ni siquiera al aplicarse a grupos de población con elevada incidencia de CP[87]. Probablemente sólo podría justificarse el diagnóstico de CP en fases iniciales, mediante TR y PSA en aquellos varones sintomáticos que acuden a consulta por prostatismo, siempre que tengan una edad menor de 70 años, o bien que su expectativa de vida sea superior a 10 años, ya que con ello serían candidatos a cirugía radical en

El tacto rectal no tiene utilidad como prueba de cribado. Los niveles de PSA en sangre están sujetos a numerosas variaciones.

Tabla 1. Características diferenciales entre el cáncer clínico y cáncer de próstata latente

Características	Cáncer clínico	Cáncer latente
Volumen	Grande	Pequeño
Diferenciación	Moderado-medio Gleason 3,4,5	Bien diferenciado Gleason 1,2
Patrón de crecimiento	Invasivo-proliferativo	No invasivo
Ploidía	No diploide	Diploide
PSA sérico	> 10 ng/ml	Normal
Zona de origen	Periférica	Transición

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

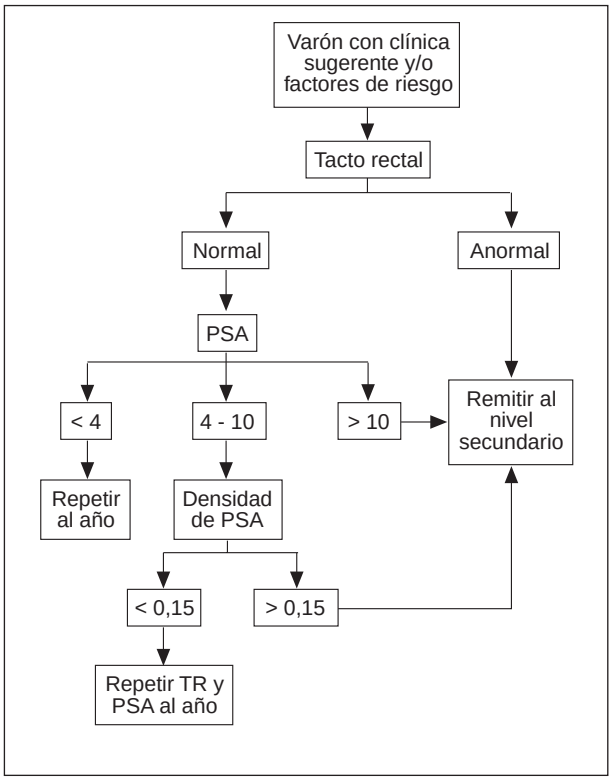

Figura 1. Recomendaciones desde la Atención Primaria. En todo momento debemos proporcionar información objetiva sobre cada uno de los procedimientos diagnósticos, así como del significado de los resultados; PSA: antígeno prostático específico; TR: tacto rectal.

caso de demostrarse CP incipiente[88]. Después de lo expuesto pensamos que nuestra actitud desde la Atención Primaria debe ser la de individualizar en cada caso según los factores de riesgo y clínica del paciente (fig. 1), tal como expresamos más adelanrte.

FACTORES PRONÓSTICOS

Se clasifican de acuerdo a estas categorías[89]:

—Categoría I. Factores que han probado ser de utilidad en el manejo clínico de los pacientes. Aquí consideramos nivel preoperatorio de PSA sérico, estadiaje TNM, grado histológico y grado de Gleason, así como margen quirúrgico.

—Categoría II. Factores que han sido estudiados de modo exhaustivo desde el punto de vista clínico y biológico pero cuya importancia debe ser validada mediante estudios estadísticos robustos. Incluimos el volumen tumoral, tipo histológico, ploidía ADN.

—Categoría III. Todos aquellos factores que no han sido suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico. Incluimos invasión perineural, diferenciación neuroendocrina, densidad microvascular, redondez del núcleo, textura de la cromatina nuclear, otros factores cariométricos, marcadores de proliferación, oncogenes, genes supresores tumorales, genes de apoptosis, etc.

El estadiaje se puede efectuar según la extensión, según el estadío clínico y según el grado de diferenciación (Gleason) lo cual permite definir grupos de riesgo, así como posibilidades de evolución diferentes.

TRATAMIENTO

Los procedimientos terapéuticos para el CP actualmente disponibles son:

Hormonales[90]

El objetivo principal es suprimir los estímulos sobre la próstata por medio de supresión de la liberación de la hormona luteinizante hipofisaria. Para ello se pueden utilizar estrógenos como el dietilbestrol[91] (aunque su uso queda limitado de momento debido a su modesta duración en la acción, que no excede de 5-8 meses y a las posibles complicaciones cardiovasculares), progestágenos como la medroxiprogesterona y antagonistas de la LH-RH como el leuprolide, buserelina, goserelina, triptorelina (estos últimos bien sea solos o en combinación con otros procedimientos[92]) y que estarían indicados en el CP andrógeno-dependiente avanzado, con metástasis. Ablación de las fuentes endocrinas, por medio de orquidectomía bilateral[93], suprarrenalectomía bilateral o hipofisectomía; inhibición de la acción androgénica en los tejidos efectores (inhibición intracelular), para lo cual se pueden utilizar antiandrógenos esteroideos como el acetato de ciproterona y antiandrógenos no esteroideos como la flutamida, y más recientemente la bicalutamida que es una alternativa de monoterapia bien tolerada con mejor calidad de vida[94]. Debemos tener en cuenta los efectos de la deprivación androgénica en los enfermos incluyendo los que afectan a la calidad de vida con menor energía vital, peor función sexual y urinaria[95] y aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas[96]; nuevos objetivos en el tratamiento de deprivación androgénica. Se señala la utilidad de los antagonistas de la GnRH[97], así como de los factores de crecimiento y sus receptores[98] y se investiga la utilidad futura de otros agentes con acción antiandrogénica como micronutrientes antioxidantes como el selenio, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhibidores de la ciclooxigenasa[99], y el ketoconazol en combinación con la vitamina D, a partir de la inhibición del citocromo P-450. Señalaremos finalmente que el bloqueo androgénico completo en el CP diseminado no se justifica, ya que no aumenta los beneficios e incrementa de modo notable los efectos tóxicos[100].

Procedimientos quirúrgicos a nivel prostático: prostatectomía

La prostatectomía radical desempeña su papel en los enfermos con proceso confinado a la próstata[101]. Se puede practicar por vía perineal o retropúbica. Incluye la extirpación de próstata, vesículas seminales y deferentes distales. Precisa anastomosis vesicouretral posterior. De modo previo se debe efectuar linfadenectomía pelviana. Como

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Los procedimientos terapéuticos actualmente disponibles son: hormonales, quirúrgicos, radioterapia y quimioterapia.

complicaciones debemos señalar: impotencia por lesión del plexo nervioso pélvico hasta en el 95% de los casos, incontinencia urinaria hasta en el 50%, estenosis vesicouretral hasta en el 25%, lesión rectal en el 7%. La mortalidad quirúrgica es del 5%. Resección transuretral (RTU) válida solamente para la eliminación de la obstrucción inferior.

Radioterapia

Se puede utilizar en estadios precoces del CP, en el control de la enfermedad localmente avanzada y como paliativa en el tratamiento de los síntomas de las metástasis. Las modalidades son esencialmente: braquiterapia o implantes locales radiactivos, la radiación externa y el tratamiento con radiofármacos[102]. Radioterapia externa: la radioterapia tridimensional en estadios precoces del CP parece ser lo más apropiado minimizando los efectos secundarios sobre estructuras vecinas[103]. La efectividad depende de la exactitud en la dosis de radiación. Por ello es necesario conocer exactamente de modo previo el volumen prostático. Como posibles complicaciones de esta técnica cabe señalar: cistitis postradiación en el 40%, lesiones estenóticas en la uretra en el 60%, incontinencia en el 5%. En porcentajes menores se puede producir diarreas, proctitis, impotencia. La radioterapia intersticial o braquiterapia[104] permite la liberación de altas dosis de radiación a la próstata durante un período prolongado sin afectar estructuras vecinas, tras implantar en próstata elementos radiactivos. Los efectos secundarios son mínimos aunque se han descrito fístulas rectouretrales y hemorragias rectales masivas[105] con la braquiterapia con I^{125}.

Quimioterapia

Los resultados obtenidos hasta el momento han sido decepcionantes. El uso de octeotrida, sola o en combinación con bloqueo adrenérgico parece mostrar resultados prometedores[106]. En el caso de CP hormonorrefractario, el docetaxel solo[107] o en combinación con estramusina[108] también muestran resultados prometedores. En este último caso, se obtiene un descenso del PSA del 74% y respuesta objetiva del 57%. La eficacia terapéutica se mide evaluando el porcentaje de pacientes que obtienen un descenso del PSA superior al 50%. El tratamiento citotóxico más efectivo en el momento actual es la combinación de estramusina fosfato con taxanos y etopósido. Regímenes que utilicen ketoconazol con estramusina, vinblastina y bifosfonatos merece la pena que sean evaluados en el futuro. La mitroxantona combinada con prednisona tiene efectos paliativos. Regímenes de tipo oral que combinen estramusina fosfato con ciclofosfamida y prednisona parecen ser alternativas menos tóxicas[109].

No está justificado el cribado poblacional en personas asintomáticas

Otros procedimientos en el tratamiento del CP

Cabe señalar procedimientos de tipo físico como la hipertermia local o como la crioablación; uso de agentes fitoterápicos, con resultados poco concluyentes hasta el momento[110]. Como procedimientos de futuro, y en fase experimental, cabe señalar los procedimientos con fundamentos en la genética[111] y en las intervenciones inmunitarias[112].

BIBLIOGRAFÍA

1. Lu J. Statistical aspects of evaluating treatment and prognostic factors for clinically localized prostate cancer. Semin Urol Oncol 2000;18(2):83-92.
2. Vera Donoso CD, Jiménez Cruz JF. Tumores del riñón, próstata y vías urinarias. Medicine 1994;6(64):2851-8.
3. DiPaola RS, Kumar P, Hait WN, Weiss RE. State-of-the-art prostate cancer treatment and research. A report from the Cancer Institute of New Jersey. N J Med 2001;98(2):23-33.
4. Greenberg ER. Incidence and treatment modifications in the prostate carcinoma. Lancet 1993;343:251-4.
5. Anónimo. INE. Defunciones según la causa de muerte, 1990.
6. Sánchez V, Borrás JM, Mingot M. Evolución de la mortalidad por cáncer en Cataluña: 1975-1990. Med Clin (Barc) 1994;102:606-12.
7. Landis SM, Murria T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49(1):8-31.
8. Montgomery JS, Price DK, Figg WD. The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. J Pathol 2001;195(2):138-46.
9. Johansson JE, Adami HO, Andersson O, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo VB. High 10-years survival rate in patients with early untreated prostatic cancer. JAMA 1992;267:2191-296.
10. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150(2):379-85.
11. Nardo SA, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gómez JL, Suburu R, et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. Nature Medicine 1995;1:99-101.
12. Spitz MR, Currier RD, Fuefer JJ, Babden FJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: A case control analysis. J Urol 1981;146:1305-7.
13. Elo JP, Visakorpi T. Molecular genetics of prostate cancer. Ann Med 2001;33(2):130-41.
14. Rosen EM, Fan S, Goldberg ID. BRCA1 and prostate cancer. Cancer Invest 2001;19(4):396-412.
15. Pienta NJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. Ann Intern Med 1993;118:793-803.
16. Farkas A, Marcella S, Rhoads GG. Ethnic and racial differences in prostate cancer incidence and mortality. Ethn Dis 2000;10(1):69-75.
17. Brawley OW, Parnes H. Prostate cancer prevention trials in the USA. Eur J Cancer 2000;36(10):1312-5.
18. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. Actividad de la 5-alfa-reductasa y riesgo de cáncer de próstata en varones japoneses y americanos de raza blanca y negra. Lancet 1992;21(3):125-7.
19. Editorial. Vasectomía y cáncer de próstata. Lancet 1991;19(5):280-1.
20. Waalkes MP, Rem S, Perantoni AO, Coogan TP. Cadmium exposure in rats and tumours of the eprostate. IARC Sci Publ 1992;118:391-400.
21. Zhao XY, Feldman D. The role of vitamin D in prostate cancer. Steroids 2001;66(3-5):293-300.
22. Montie JE, Pienta K. Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Urology 1994;43(6):892-9.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

23. Pagano F, Zattoni F, Vianello M, Piazza R, Capitano G. Is there a relatioship between benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer? Eur J Urol 1991;29 Suppl 1:31-5.
24. De la Torre M, Haggman M, Brandstedt S, Busch C. Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma in total prostatectomy specimens: distribution, volumes and DNA ploidy. Br J Urol 1993;71 Suppl:984-91.
25. Sakr WA, Partin AW. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 2001;57 4 Suppl:115-20.
26. Marshall JR. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia as an expossure biomarker for prostate cancer chemoprevention research. IARC Sci Publ 2001;154:191-8.
27. McNeal JE. Prostatic microcarcinomas in relation to cancer origin and the evolution to clinical cancer. Cancer 1993;71Suppl 3:984-91.
28. Cotello LC, Franklin RB. Bioenergetic theory of prostate malignancy. Prostate 1994;25(3):162-6.
29. Picurelli L, Olcina PV, Roig MD, Ferrer J. Determinación de Fe, Mg, Cu y Zn en tejido prostático normal y patológico. Actas Urol Esp 1991;15(4):344-50.
30. De Marzo AM, Putzi MJ, Nelson WG. New concepts in the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. Urology 2001;57 4 Suppl:103-14.
31. Amiel JL, Rouëssé J, Madrover D. Cáncer de próstata. En: de Amiel JL, editor. Manual de Oncología. Barcelona: Toray Masson; 1978.p.200-4.
32. Bonnadonna G. Carcinoma de próstata. En: de Bonnadonna G, Robustelli G, editores. Manual de Oncología Médica. Barcelona: Masson; 1983.p.585-90.
33. Puyol Pallas M, Badía F, Gómez Parada J. Carcinoma escamoso de próstata. Actas Urol Esp 2001:25(1):71-3.
34. Cher ML. Mechanisms governing bone metastasis in prostate cancer. Curr Opin Urol 2001;11(5):483-8.
35. Johansson JE, Andersson SO, Krusemo UB, Adami HD, Bergström R, Kraaz W. Historia natural del cáncer de próstata localizado. Lancet 1989;15(2):94-8.
36. Adolfsson J, Carstensen J. Natural course of clinically localized prostate adenocarcinoma in men less than 70 years old. J Urol 1991;146(1):96-8.
37. Smith PC, Hobisch A, Lin DL, Culig Z, Séller ET. Interleukin-6 and prostate cancer progression. Cytokine Growth Factor Rev 2001;12(1):33-40.
38. Deitch AD, Miller GJ, de Vere White RW. Significance of abnormal diploid DNA histograms in localized prostate cancer and asjacent benign prostatic tissue. Cancer 1993;72(5):1692-700.
39. Blancafort Camprodon JM, Contreras García J, Serrallach Mila N. Adenoma de próstata. Tratamiento médico. JANO 1994;47(1089):41-6.
40. Varenhorst E, Carlsson P, Capik E, Lofman O, Pedersen KV. Repeated screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. Acta Oncol 1992;31(8):815-21.
41. Varenhorst E, Berghund K, Lofman O, Pedersen K. Interobserver variation in assessment of the prostate by digital rectal examination. Br J Urol 1993;72(2):173-6.
42. Palken M, Cobb OE, Simons CE, Warren BH, Aldape HC. Prostate cancer: comparison of digital rectal cancer: comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening. J Urol 1991;145(1):86-90.
43. Mold JW, Holtgrave DR, Bisonni RS, Marley DS, Wrigth RA, Spann SJ. The evaluation and treatment of men with asymptomatic prostate nodules in primary care: a decision analysis. J Fam Prac 1992;34(5):561-8.
44. Casas Terrón E, Marí Ruiz M, Molina Andreu E. Valoración de marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer de próstata. Arch Esp Urol 1993;46(2):99-103.
45. Cooper EH, Robinson MR, Whelan P, Ferro MA. Tumor markers in prostate cancer. Cancer 1992;70 Suppl 1:225-9.
46. Diamandis EP. Prostate specific antigen: a cancer ighter and a valuable messenger? Clin Chem 2000;46(7):896-900.
47. Albarrán A, Suero F, Baz MJ, Cidoncha A. Antígeno prostático específico. Medicina Integral 1995;25(6):267-70.
48. Egawa S. Detection of prostate cancer by prostate specific antigen. Biomed Pharmacother 2001;55(3):130-4.
49. Perrotti M. Understanding PSA and prostate cancer risk assessment. N J Med 2001;98(6):35-8.
50. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the ataging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br J Urol 1992;70:295-8.
51. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute ChG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Antígeno específico de próstata sérico en una población de varones sanos en la comunidad. JAMA 1993;2(10):755-60.
52. Kabalin JN. Antígeno prostático específico; su utilidad clínica. Modern Geriatrics 1993;5(2):58-64.
53. Oesterling JE, Martín SK, Bergtralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in standing patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA 1993;269:57-60.
54. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstrlh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transuretral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. Urology 1993;42(3):276-82.
55. Nash AF, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. Endocr Relat Cancer 2000;7(1):37-51.
56. Adamson AS, Luckert P, Polard M, Snell ME, Amirkhosravi M, Francis JL. Procoagulant activity may be a marker of the malignant phenotype in experimental prostate cancer. Br J Cancer 1994;69(2):286-90.
57. Takahashi S, Qian J, Brown JA, Alcaraz A, Bostwick DG, Lieber MM, et al. Potential markers of prostate cancer aggressiveness detected by fluorescence in situ hybridization in needle biopsies. Cancer Res 1994;54(13):3574-9.
58. Myers RB, Meredith RF, Schlom J, Lo Buglio AF, Bueschen AJ, Wheeler RH, et al. Tumor associated glycoprotein-72 in highly expressed in prostatic adenocarcinomas. J Urol 1994;1152(1):243-6.
59. El Gabry EA, Halpern EJ, Strup SE, Gomella LG. Imaging prostate cancer: current and future applications. Oncology 2001;15(3):325-36; discussion 339-42.
60. De la Rosette JJ, Aarrnink RG. New developments in ultrasonography for the detection of prostate cancer. J Endourol 2001;15(1):93-104.
61. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ. Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging and prostate cancer. Neoplasia 2000;2(1-2):166-89.
62. Stilmant MM, Kuligowska E. Transrectal ultrasound screening for prostatic adenocarcinoma with histopathological correlation. Factor affecting specificity. Cancer 1993;71(6):2041-7.
63. Terris MK, Freiha FS, Mc Neal JE, Stamey TA. Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. J Urol 1991;146(1):78-83.
64. Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol 1994;151(1):99-102.
65. Simak R, Eisemmenger M, Hainz A, Kratzik C, Marberger M. Is transrectal ultrasonography needed to rule out prostatic cancer with normal findings at digital rectal examination and normal serum prostate specific antigen. Eur Urol 1993;24(4):474-8.
66. Aus G, Hermansson CG, Hugosson J, Pedersen KV. Transrectal ultrasound examination of the prostate. Complications and acceptance by patients. Br J Urol 1993;71(4):457-9.
67. Littrup PJ, Bailey SE. Prostate cancer: the role of transrectal ultrasound and its impact on cancer. Radiol Clin North Am 2000;38(1):87-113.
68. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. Radiol Clin North Am 2000;38(1):59-85.
69. Rosenthal SA, Haseman MK, Polascik TJ. Utilkity of capromab pentidine (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. Tech Urol 2001;7(1):27-37.
70. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. Human Pathol 1992;23:211-22.
71. Editorial. Cáncer de Próstata. Tiempos Médicos 1994;500:66.
72. Presti JC. Prostate cancer: assessment of risk using digital rectal examination, tumor grade, prostate specific antigen, and systematic biopsy. Radiol Clin North Am 2000;38(1):49-58.
73. Pisansky TM, Davis BJ. Predictive factors in localized prostate cancer: implications for radiotherapy and clinical trial design. Semin Urol Oncol 2000;18(2):93-107.
74. Subías Lorén PJ, Ginés García MC. Aspectos generales del cribado del cáncer. FMC 1995;2(2):61-7.
75. Labrie F. Screening and hormonal therapy of localized prostate cancer shows major benefits on survival. Cancer J Sci Am 2000;6 Suppl 2:S182-7.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 25/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

76. Labrie F. Screening and early hormonal treatment of prostate cancer are accumulating srong evidence and support. Prostate 2000;43(3):215-22.
77. Neal DE, Leung HY, Powell PH, Hamdy FC, Donovan JL. Unanswered questions in screening for prostate cancer. Eur J Cancer 2000;36(10):1316-21.
78. Hamdy FC. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. Cancer Treat Rev 2001;27(3):143-51.
79. Small EJ. Detección precoz del cáncer de próstata. Modern Geriatrics 1994;6(5):153-8.
80. Okihara K, Babaian RJ. Early detection of prostate cancer: is PSA a reliable option? Tex Med 2001;97(2):59-62.
81. Gambert SR. Prostate cancer. When to offer screening in the eprimary care setting. Geriatrics 2001;56(1):22-31.
82. Martínez de Hurtado J, Chéchile G, Villavicencio H. Diagnóstico precoz del cáncer de próstata: estado actual. Med Clin (Barc) 1994;102:708-14.
83. Himman F. Screening for prostate carcinoma. J Urol 1991;145: 126-30.
84. Kirby RS, Kirby MG, Feneley MR, McNicholas T, McLean A, Webb JA. Screening for carcinoma of the prostate: a GP based study. Br J Urol 1994;74(1):64-71.
85. Littrup DJ, Goodman AC, Mettlin CJ. The benefit and cost of prostate cancer early detection. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. CA Cancer Clin 1994;43(3):134-49.
86. Adami HO, Baron JA, Rothman KJ. Aspectos éticos en un ensayo sobre cribado del cáncer de próstata. Lancet 1992;25(3):185-7.
87. Krahn MD, Mahoney JE, Eckeman MH, Tachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Pruebas de detección en el cáncer de próstata: análisis de una decisión. JAMA 1995;4(4):179-90.
88. Brawer MK. Screening for prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000;18(1):29-36.
89. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):995-1000.
90. Denis LJ, Griffiths K. Endocrine treatment in prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000;18(1):52-74.
91. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. Urology 2001;58 2 Suppl 1:108-13.
92. Altwein JE. The combination of LH-RH analogues with other treatment modalities in prostate cancer. Recent Results Cancer Res 2000;15:371-81.
93. Harris KA, Small EJ. Hormonal treatment for prostate cancer. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(3):493-510.
94. Kolvenbag GJ, Iversen P, Newling DW. Antiandrogen monotherapy: a new form of treatment for patients with prostate cancer. Urology 2001;58 2 Suppl 1:16-23.
95. Lubeck DP, Grossfeld GD, Carroll PR. The effect of androgen deprivation therapy on health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology 2001;58 2 Suppl 1:94-100.
96. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology 2001;58 2 Suppl 1:101-7.
97. Cook T, Sheridan WP. Development of GnRH antagonists for prostate cancer: new approaches to treatment. Oncologist 2000;5(2):162-8.
98. Barton J, Blackledge G, Wakeling A. Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy. Urology 2001;58 2 Suppl 1:114-22.
99. Lieberman R. Androgen deprivation therapy for prostate cancer chemoprevention: current status and future directions for agent development. Urology 2001;58 2 Suppl 1:83-90.
100. Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? J Urol 2000;164(1):3-9.
101. Marschke PS. The role of surgery in the treatment of prostate cancer. Semin Oncol Nurs 2001;17(2):85-9.
102. Iwamoto RR, Mahler KE. Radiation therapy for prostate cancer. Semin Oncol Nurs 2001;17(2):90-100.
103. Dipetrillo TA. Three-dimensional conformal radiotherapy for early stage prostatic cancer: techniques, outcomes, and possible pitfalls. Surg Oncol Clin N Am 2000;9(3):435-53.
104. Szostak MJ, Kyprianou N. Radiation-induced apoptosis: predictive and therapeutic significance in radiotherapy of prostate cancer (review). Oncol Rep 2000;7(4):699-706.
105. Cherr GS, Hall C, Pineau BC, Waters GS. Rectourethral fistula and massive rectal bleeding from iodine-125 prostate brachytherapy: a case report. Am Surg 2001;67(2):131-4.
106. Vainas IG. Octeotride in the management of hormone-refractory prostate cancer. Chemotherapy 2001;47 Suppl 2:109-26.
107. Petrylak DP. Docetaxel (Taxotere) in hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 2000;27 2 Suppl 3:24-9.
108. Small EJ. Docetaxel in prostate cancer. Aticancer Drugs 2001:12 Suppl 1:S17-20.
109. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current Stataus of cytotoxic chemotherapy refractory prostate cancer. Eur Urol 2001;39(2):121-30.
110. Pirani JF. The effects of phytotherapeutic agents on prostate cancer: an overview of recent clinical trials of PC SPES. Urology 2001;58 2 Suppl 1:36-8.
111. Steiner MS, Gingrich JR. Gene therapy for prostate cancer: where are we now? J Urol 2000;164(4):1121-36.
112. Pantuck AJ, Zisman A, Henderson D, Wilson D, Schreiber A, Belldegrun A. New biologicals for prostate cancer preveention: Genes, vaccines, and immune-bases interventions. Urology 2001;57 4 Suppl 1:95-9.