



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID.  
GRADO EN MEDICINA.  
TFG CURSO 2015 - 2016



# ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

**Autores: Alicia Betegón Putze y María Soledad Bueno García.  
Tutores: Patricia Diezhandino García y Francisco López-Lara.**

## INDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIAL Y MÉTODO .....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN .....	9
CONCLUSIONES.....	14
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14

# **ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO. A PROPÓSITO DE UN CASO.**

## **RESUMEN**

Actualmente el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en varones y el más diagnosticado en Europa y en España, con una supervivencia global a los 5 años del 65.5%. A continuación se discutirá el caso de un paciente con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, que tras el tratamiento con radioterapia y un periodo libre de enfermedad de seis meses sufre una recidiva en forma de metástasis en la columna vertebral, ocasionándole compresión medular que es tratada con radioterapia paliativa. Además se discutirá el tratamiento aplicado en comparación con otras posibilidades terapéuticas y el manejo de las complicaciones que surgen en este caso.




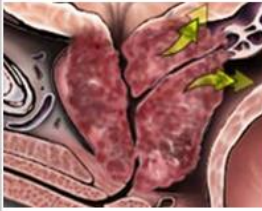
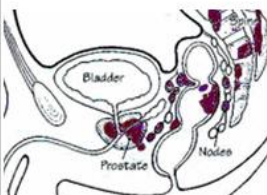
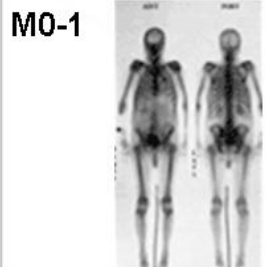
## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de próstata tiene una incidencia en España de 32.641 casos anuales registrados en el año 2014 y en Europa de 436.500 durante el 2012<sup>1</sup>. Desde los años 90 ha aumentado su incidencia y supervivencia debido a la generalización del uso del test del PSA. La mortalidad de este cáncer es moderada, siendo en España la tercera causa de muerte por cáncer en el varón (8,6% en 2012), con una supervivencia global a los 5 años del 65,5%<sup>1</sup>. La mayoría de estos tumores son adenocarcinomas multicéntricos localizados en la zona periférica de la próstata.

Los principales métodos diagnósticos son el tacto rectal, la concentración sérica de PSA y la ecografía transrectal. Para el diagnóstico de confirmación se requiere el análisis histopatológico de muestras de biopsias o piezas quirúrgicas.

El cáncer de próstata se clasifica en función de varios parámetros, entre ellos la clasificación TNM, el grado histopatológico (Gleason) y el PSA, en función de los cuales se establece los diferentes grupos de riesgo, determinando su pronóstico y tratamiento.

La clasificación TNM (tabla 1)<sup>2</sup> valora el tamaño, la infiltración de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis.

<p><b>T1</b></p>  <p><b>T1</b> Clinically inapparent; tumor not palpable or visible by imaging</p> <p><b>T1a</b> Incidental finding during transurethral resection of prostate; &lt; 5% of tissue resected</p> <p><b>T1b</b> Incidental finding during transurethral resection of prostate; &gt; 5% of tissue resected</p> <p><b>T1c</b> Tumor identified by needle biopsy (e.g. because of elevated PSA)</p>	<p><b>T2</b></p>  <p><b>T2</b> Tumor confined within prostate (palpable or visible on TRUS)</p> <p><b>T2a</b> Involves half of a lobe or less</p> <p><b>T2b</b> Involves more than half of a lobe one lobe but not both lobes</p> <p><b>T2c</b> Tumor involves both lobes</p>	<p><b>T3</b></p>  <p><b>T3</b> Tumor extends through prostatic capsule, bladder neck or seminal vesicle</p> <p><b>T3a</b> Unilateral extracapsular extension</p> <p><b>T3b</b> Bilateral extracapsular extension</p> <p><b>T3c</b> Tumor invades seminal vesicle(s)</p>	<p><b>T4</b></p>  <p><b>T4</b> The tumor has spread or attached to tissues next to the prostate (other than the seminal vesicles).</p> <p><b>T4a</b> The tumor has spread to the neck of the bladder, the external sphincter (muscles that help control urination), or the rectum.</p> <p><b>T4b</b> The tumor has spread to the floor and/or the wall of the pelvis.</p>
<p><b>N0-3</b></p> 	<p><b>M0-1</b></p> 	<p><b>N0</b> Cancer has not spread to any lymph nodes.</p> <p><b>N1</b> Cancer has spread to a single regional lymph node (inside the pelvis) and is not larger than 2 centimeters</p> <p><b>N2</b> Cancer has spread to one or more regional lymph nodes and is larger than 2 centimeters (¾ inch), but not larger than 5 centimeters</p> <p><b>N3</b> Cancer has spread to a lymph node and is larger than 5 centimeters</p> <p><b>M0</b>: The cancer has not metastasized (spread) beyond the regional lymph nodes</p> <p><b>M1</b>: The cancer has metastasized to distant lymph nodes (outside of the pelvis), bones, or other distant organs such as lungs, liver, or brain</p>	

**Tabla 1:** Clasificación TNM del cáncer de próstata.

La escala de Gleason valora el grado de diferenciación celular, describe la diferenciación glandular y la relación de las glándulas con el estroma. Al patrón histológico que caracteriza el área más grande del tumor se le asigna una puntuación del 1 al 5, y al segundo patrón mas destacado también. Los dos se suman obteniendo el score de Gleason, dando las categorías observadas en la tabla 2<sup>3</sup>.

Puntuación Gleason	Características Patológicas
<b>Gleason 2 -4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien diferenciado.</li> <li>• Ligera variación en la forma y el tamaño de las glándulas.</li> <li>• Menos agresivo, menor capacidad metastásica.</li> </ul>

<b>Gleason 5 – 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderadamente bien diferenciado.</li> <li>• Glándulas de tamaño variable, poco estroma. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón cribiforme con células fusiformes.</li> </ul> </li> <li>• Grado más frecuente al diagnóstico del cáncer de próstata.</li> </ul>
<b>Gleason 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderadamente mal diferenciado.</li> <li>• Glándulas con patrón de crecimiento infiltrativo, irregulares.</li> </ul>
<b>Gleason 8 -9</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pobremente diferenciado.</li> <li>• Se pueden encontrar células tumorales en el lecho vascular prostático.</li> <li>• Muy agresivo, alta probabilidad metastásica.</li> </ul>

**Tabla 2:** Escala de Gleason y características histopatológicas.

En función del TNM, el Gleason y el PSA se obtienen los diferentes grupos pronósticos (tabla 3 y 4)<sup>4</sup>.

Grupo	Estadio anatómico/Grupos pronósticos*				
	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA x	Gleason x
IIB	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

PSA: antígeno prostático específico.  
\*En caso de desconocer el nivel de PSA o Gleason, la categorización del grupo se determinará mediante el estadio T, junto con el nivel de PSA o Gleason, según su disponibilidad. Si se desconocen ambos, no se podrá determinar el grupo pronóstico.

**Tabla 3.** Clasificación TNM y grupos pronósticos.

<b>Cáncer de próstata localizado</b>	I	Bajo riesgo
	IIA	Riesgo intermedio
	IIB	Alto riesgo
<b>Cáncer de próstata localmente avanzado</b>	III	
<b>Cáncer de próstata diseminado</b>	IV	

**Tabla 4:** Resumen grupos de riesgo.

El tratamiento a realizar depende de los grupos pronósticos<sup>5</sup>:

- Cáncer de próstata localizado:
  - Vigilancia activa: Seguimiento estrecho del PSA y biopsias repetidas. Está indicado en pacientes jóvenes con PSA < 10 ng/ml y Gleason ≤ 6 que no desean tratamiento radical de forma inmediata.
  - Observación: Tratamiento diferido de la enfermedad si aparecen síntomas. Está indicado en pacientes en los que no está indicado el tratamiento de intención curativa o pacientes con esperanza de vida inferior a 10 años.
  - Prostatectomía radical.
  - Radioterapia externa radical (asociado o no a hormonoterapia).
  - Braquiterapia (si alto riesgo se asocia hormonoterapia o radioterapia externa).
  - Laserterapia.
  - Crioterapia.
- Cáncer de próstata localmente avanzado:
  - Hormonoterapia + Radioterapia.
  - Prostatectomía radical en casos seleccionados.
- Cáncer de próstata diseminado:
  - Hormonoterapia.
  - Tratamiento de las complicaciones.
  - Quimioterapia.

El lugar al que metastatiza con más frecuencia el cáncer de próstata es el tejido óseo axial en forma de lesiones osteoblásticas. Las complicaciones que pueden dar este tipo de metástasis son dolor, fracturas patológicas y, en el caso de afectación de la columna vertebral, compresión medular.

El método de elección para el tratamiento del dolor óseo secundario a metástasis, además del uso de analgésicos, es el empleo de la radioterapia sobre la lesión ósea. Otra opción es el uso de inhibidores de los osteoclastos como el Denosumab o el ácido zoledrónico, que pueden ayudar a prevenir la aparición de fracturas patológicas.

El tratamiento de la compresión medular requiere un tratamiento urgente en todos los casos. Dentro de las opciones de tratamiento, la radioterapia, la corticoterapia y la cirugía descompresiva son las opciones más importantes, quedando relegada esta última a los pacientes con buen estado funcional, pronóstico de supervivencia superior a 3 meses, afectación de un único segmento de la columna vertebral y en aquellos en los que no hay diagnóstico anatomopatológico. Es por tanto la radioterapia el tratamiento más utilizado, y debe complementarse con la administración de dexametasona lo antes posible, habitualmente antes de la primera dosis de radiación<sup>6</sup>.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Varón de 79 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de HTA en tratamiento con enalapril, úlcus gástrico intervenido quirúrgicamente e hipertrofia benigna de próstata en tratamiento con tamsulosina. En seguimiento desde el año 2004 por elevación progresiva del PSA hasta alcanzar en 2014 una cifra de 9,94 ng/ml, a partir de la cual se le realiza una biopsia prostática en enero de 2014 con el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata Gleason 8 (3+5) que afecta a todos los cilindros remitidos tanto del lóbulo derecho como del izquierdo en más del 90% de su extensión, apreciándose invasión perineural. Diagnosticado de un cáncer de próstata localizado de alto riesgo T2cN0M0 tras la realización de un tacto rectal positivo bilateral. En febrero de 2014 se pauta tratamiento hormonal con análogo semestral de la LHRH y tras realizar el estudio de extensión (con

resultado negativo) se inicia tratamiento radioterápico con dosis de 50 Gy a la pelvis y alcanzando 74 Gy en próstata entre abril y junio de 2014 con buena tolerancia.

En diciembre de 2014 el paciente presenta dolor cervical de 24 horas de evolución (grado 9/10 en la Escala EVA), parestesias en miembros superiores e inferiores e incontinencia de esfínteres de dos días de evolución, por lo que se realiza una RM urgente (Imagen 1) en la que se informa lo siguiente: estenosis del canal medular significativo con compresión medular debido a una masa de partes blandas que se origina en elementos posteriores de C3 y C4 que crece en espacio epidural posterior y se extiende hacia forámenes y los oblitera, con sutil hiperintensidad medular por signos incipientes de mielopatía. Hiperintensidad nodular en cuerpo vertebral de C5 por metástasis, pero sin expansión de la cortical ni crecimiento intracanal. Metástasis en cuerpo vertebral de T12 hacia pedículo izquierdo que expande la cortical, sin provocar estenosis significativas ni asociar masa de partes blandas.



**Imagen 1: RMN cervical**



## RESULTADOS

Con el diagnóstico de compresión medular es tratado con radioterapia paliativa a una dosis de 20 Gy con un fraccionamiento de 4 Gy por sesión (Imagen 2), con una duración de cinco días y con buena tolerancia al mismo, asociada a tratamiento analgésico con opioides. Acude a revisión en enero de 2015 presentando mejoría del dolor y de la sintomatología neurológica, por lo que se le indica continuar tratamiento con Bicalutamida y análogo semestral, además de la valoración de nuevos fármacos según evolución. En la actualidad el paciente se encuentra asintomático en tratamiento con Enzalutamida, un nuevo fármaco inhibidor del receptor androgénico, añadido a su tratamiento de base.

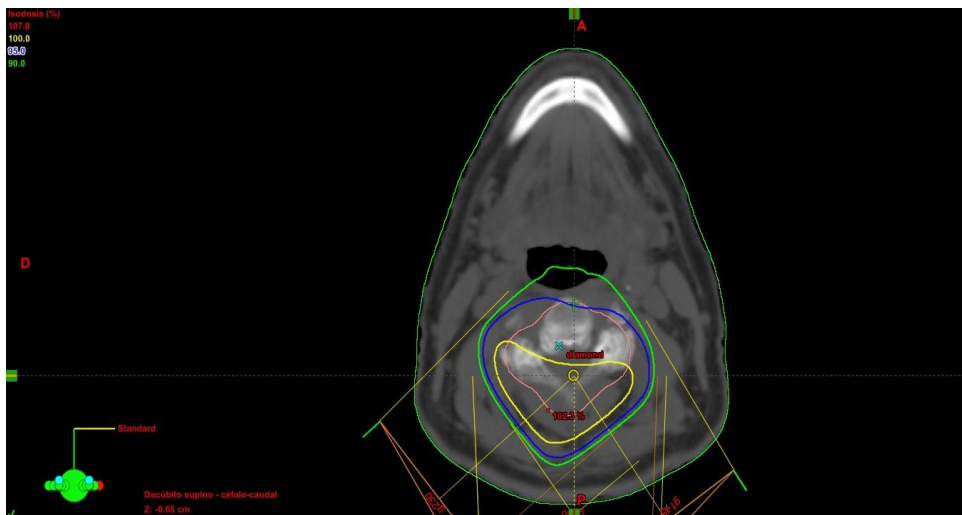


Imagen 2: Planificación y dosimetría

## DISCUSIÓN

En nuestro caso se trata de un paciente del que desconocemos antecedentes familiares de cáncer de próstata. Hay tres factores de riesgo conocidos: edad, origen étnico y herencia. Cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata se duplica el riesgo de padecerlo, y si son dos o más familiares de primer grado los afectados el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces<sup>7</sup>. También existen factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión al cáncer, entre los que se han estudiado el consumo de alimentos, el modelo de conducta sexual, el consumo de alcohol y la exposición a radiación ultravioleta<sup>8</sup>.

El método de cribado universal del cáncer de próstata mediante la medición de los niveles de PSA se ha analizado en diversos estudios epidemiológicos, a partir de los cuales se obtiene como conclusión que no se reduce la mortalidad específica por cáncer<sup>9</sup>, por lo que no resulta apropiado el cribado colectivo del cáncer de próstata, sino que se deben aplicar medidas de diagnóstico precoz a determinados grupos<sup>10</sup>. Aunque la elevación del PSA no es específica del cáncer de próstata, ya que se puede elevar en patología benigna de la misma, el valor del PSA como variable independiente es mejor factor predictivo de cáncer que la sospecha del mismo en el tacto rectal o la ecografía transrectal<sup>11</sup>. Cuanto mayor es el valor del PSA más probabilidades hay de que exista un cáncer de próstata. En nuestro caso el control sistemático del PSA con su elevación progresiva a lo largo de los años es lo que ha llevado a la realización de una biopsia dando el diagnóstico definitivo de adenocarcinoma de próstata.

Para clasificar al paciente en un grupo pronóstico se determinó, mediante la biopsia y el estudio de extensión, que padecía un adenocarcinoma de próstata T2cN0M0 con un Gleason de 8 (5+3) y un PSA de 9,94ng/ml, lo que corresponde a un cáncer localizado de alto riesgo.

Las opciones de tratamiento para este grupo pronóstico son generalmente la prostatectomía radical o radioterapia (RT) más hormonoterapia (HT), eligiéndose en este caso esta última opción. Aunque no se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare prostatectomía radical con radioterapia externa (RTE) o braquiterapia para el cáncer de próstata localizado, sigue estando vigente el consenso del National Institutes of Health (NIH) establecido en 1988<sup>12</sup>, en el que se establece que la RTE obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía. Además estudios retrospectivos como el de Fowler FJ, Barry MJ et al.<sup>13</sup> determinan que los pacientes sometidos a RTE consiguen una calidad de vida al menos tan buena como la conseguida con la cirugía, con menores tasas de incontinencia y de impotencia.

Según la Guía de la Asociación Europea de Urología (EAU) y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publicada en 2013<sup>14</sup> se recomienda en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo el tratamiento con RT externa 3D o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) asociada a

tratamiento hormonal prolongado (2-3 años) con un grado de recomendación A. La asociación de HT a la RT ha mejorado los resultados de la supervivencia libre de fracaso bioquímico y la supervivencia global en pacientes de alto riesgo<sup>15</sup>. En estos pacientes se debe utilizar HT neoadyuvante (2 – 4 meses), concomitante a la RT y adyuvante (2 – 3 años) con un nivel de evidencia A, tal como se realizó en nuestro caso usando un análogo semestral de la LHRH. Los principales estudios aleatorizados de EORTC y RTOG usando HT neoadyuvante, concomitante y/o adyuvante reflejan cifras de supervivencia global con HT del 60-78% a 5 años, con significación estadística respecto a RT exclusiva. Además se ha demostrado que el beneficio que se obtiene con la HT es superior al riesgo de toxicidad cardiovascular inducido por los tratamientos prolongados de HT<sup>16</sup>.

La dosis de radioterapia administrada en la próstata en nuestro caso ha sido de 74 Gy. Hay estudios comparativos de la eficacia del uso de diferentes dosis para este tipo de cáncer. En un estudio holandés<sup>17</sup> en el que se compararon 68 y 78 Gy reveló un incremento de la ausencia de recidiva clínica o bioquímica a los 5 años del 10 % ( $p = 0,02$ ) con una dosis de 78 Gy. En el estudio MRC RT01<sup>18</sup>, en el que se comparó una dosis de 64 Gy con otra de 74 Gy, ambas con tratamiento hormonal neoadyuvante, se demostró una diferencia del 11 % en la supervivencia sin enfermedad bioquímica a los 5 años a favor del aumento de dosis. Además, el estudio PROG 95-09<sup>19</sup> reveló un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica a los 5 años ( $p < 0,02$ ) a favor de los pacientes de alto riesgo tratados con una dosis más alta (79,2 Gy) en comparación con los tratados con una dosis convencional (70,2 Gy). Por lo que se puede concluir que el aumento de dosis consigue mejores resultados en cuanto a la recidiva del cáncer de próstata. Sin embargo, para poder hacer una escalada de dosis en RT se necesitan sistemas de imagen de última generación, como la IGRT (radioterapia guiada por imagen).

Nuestro paciente a los 6 meses de finalizar el tratamiento con RT y continuando con su tratamiento con HT (análogo semestral) presenta clínica sospechosa de compresión medular a nivel cervical que se confirma con la realización de una RMN.

Se estima que un 76% de pacientes con buen pronóstico (cT1–cT2a y Gleason <6) y un 51% con pronóstico desfavorable (cT2b–cT3 o Gleason >7) permanecen libres de recaída bioquímica a los 5 años del tratamiento curativo. A través de estudios por biopsia se ha puesto de manifiesto la persistencia de células neoplásicas en un 20–50% de los pacientes tras el tratamiento mediante radioterapia, lo que sugiere que, cuando no se consigue un control local adecuado de la enfermedad, existirá un empeoramiento de los resultados con un aumento de las metástasis a distancia tardías<sup>20</sup>.

La escasa duración del intervalo libre de enfermedad de este paciente puede ser debido a un infraestadiaje inicial ya que el Gleason se obtiene de una biopsia de 6-12 cilindros de dicha glándula tomados al azar, por lo que pueden dejarse zonas sin biopsiar con un patrón histológico de mayor agresividad<sup>21,22</sup>.

La probabilidad de que aparezcan metástasis óseas es mayor en tumores con un Gleason>7 o con volumen tumoral elevado.

Nuestro paciente presenta una recidiva tumoral que debuta con una compresión medular, lo que requiere un tratamiento urgente en todos los casos. Dentro de las opciones de tratamiento, la radioterapia y la cirugía descompresiva son las opciones más importantes, quedando relegada esta última únicamente a los pacientes con buen estado funcional, pronóstico de supervivencia superior a 3 meses, afectación de un único segmento de la columna vertebral y/o cuando no se conoce el origen del tumor. Es por tanto la radioterapia uno de los tratamientos más utilizados, y debe complementarse con la administración de dexametasona habitualmente antes de la primera dosis de radiación<sup>6</sup>.

Además de la sintomatología neurológica, el paciente refería también dolor cervical grado 9/10 según la Escala EVA debido a las metástasis óseas. El método de elección para el tratamiento del dolor óseo es el empleo de la radioterapia sobre la lesión ósea. El uso de opiáceos está indicado para el dolor moderado<sup>23</sup>.

Como tratamiento de mantenimiento al paciente se le pauta continuar con su análogo semestral de la LHRH y se le añade Bicalutamida, el más potente de los antiandrógenos no esteroideos. El uso de la Bicalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata puede ser en terapia combinada, en

monoterapia o como terapia adyuvante. Entre las ventajas de la Bicalutamida frente a otros antiandrógenos destaca su menor toxicidad y una mejora de la mineralización ósea<sup>24</sup>. Se ha demostrado un aumento del 2,5% de la mineralización ósea respecto a la basal tras la administración durante 12 meses de Bicalutamida<sup>25</sup>. Diversos estudios demuestran que la Bicalutamida en monoterapia a dosis de 150 mg/día en enfermedad localmente avanzada y metastásica no es superior en cuanto a la supervivencia global comparada con la orquiectomía, sin embargo presenta menor incidencia de efectos secundarios, por lo que se plantea como el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de próstata metastásico en los cuales está contraindicada la castración quirúrgica o farmacológica<sup>26,27</sup>. La Bicalutamida empleada en el BAC (Bloqueo androgénico completo) junto con agonistas de LHRH reduce la progresión tumoral, incrementa el tiempo hasta el fracaso terapéutico y mejora la supervivencia global más eficazmente que la monoterapia con agonistas LHRH en la enfermedad localmente avanzada o metastásica<sup>28</sup>. También es útil en la terapia de segunda línea en el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, provocando reducciones del PSA en cerca del 50% de pacientes durante un promedio de un año y medio, logrando aumentar la supervivencia libre de metástasis<sup>29</sup>.

Tras la estabilización del paciente, con control del dolor y de la sintomatología neurológica, y la constatación de que el paciente era resistente a la castración, se decidió añadir Enzalutamida, un inhibidor de receptores androgénicos de reciente comercialización, con el cual el paciente mantiene en la actualidad buenos resultados. El uso de este medicamento para el cáncer de próstata diseminado está respaldado por diversos estudios, entre ellos el estudio PREVAIL<sup>30</sup> realizado en pacientes que no habían recibido quimioterapia. Es un ensayo clínico en fase III en el que se compara la Enzalutamida frente a placebo y se obtiene como resultados una reducción del riesgo de muerte en un 29%, una reducción del riesgo de progresión radiográfica de un 81%, una prolongación del tiempo transcurrido hasta el inicio de la quimioterapia de 17 meses y una reducción del tiempo transcurrido hasta la aparición de un evento óseo.

## CONCLUSIONES

Actualmente el paciente se encuentra asintomático desde un punto de vista oncológico tras el tratamiento recibido. Con su primer diagnóstico de adenocarcinoma de próstata localizado de alto riesgo se aplicó un tratamiento con RT + HT con el que se consiguió un periodo libre de enfermedad de 6 meses. Tras este tiempo debutó con una compresión medular debida a una metástasis ósea del mismo tumor, la cual también respondió bien al tratamiento con radioterapia obteniendo una mejoría de su sintomatología neurológica y del dolor, sin que fuera necesario aumentar la dosis analgésica. La radioterapia es un tratamiento eficaz para control sintomático con pocos efectos secundarios. Nuestro paciente tuvo un periodo libre de enfermedad muy corto tras el diagnóstico inicial desarrollando una de las complicaciones más frecuentes del cáncer de próstata, una metástasis ósea en el esqueleto axial que debutó clínicamente como compresión medular. Actualmente presenta control de la enfermedad estando completamente asintomático.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Aecc.es [Internet]. España: Aecc; [Actualizado 23 Abril 2016; 23 Abril 2016]. Disponible en:  
<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/cancerdeprostata.aspx>
- <sup>2</sup> Rodríguez-Rubio Cortadellas, Federico; García Sánchez, Francisco Javier; Vargas Vergara, Montserrat; Shub, Maxim. Atlas de Urología. (2008)
- <sup>3</sup> Modificada de: López JI. Revisión del grado de Gleason del carcinoma de próstata: implicaciones y controversias de la clasificación ISUP 2005. [Internet] Hospital Universitario Cruces (2013). Disponible en:  
[https://www.seap.es/documents/228448/521217/03\\_JI\\_Lopez.pdf](https://www.seap.es/documents/228448/521217/03_JI_Lopez.pdf)
- <sup>4</sup> Modificado de: Vallejos J, Villaronga A, Álvarez C, Mariluis C, Paganini L, González C, et al. Staging of prostate cancer: an update. Revista argentina de radiología, Vol. 77. Núm. 04. Diciembre 2013
- <sup>5</sup> Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, van Casteren MJ, Cornford P et al. Guideliness of Prostate cancer. EAU. 2015.

- 
- <sup>6</sup> IAEA. Criterios para el tratamiento paliativo de la metástasis ósea - Aplicaciones clínicas. OIEA 2008
- <sup>7</sup> Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-47.
- <sup>8</sup> Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul;4(7):519-27.
- <sup>9</sup> Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999 May;81(4):551-4.
- <sup>10</sup> Heidenreich A, Bolla M, Jonieau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N et al. Guía Clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology 2010.
- <sup>11</sup> Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283-90.
- <sup>12</sup> Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *NCI Monogr* 1988;(7):3-6.
- <sup>13</sup> 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 Aug;14(8):2258-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715>
- <sup>14</sup> Méndez Rubio S, González San Segundo C, Salinas Casado J. Radioterapia en el cáncer de próstata para urólogos. Madrid: Enfoque Editorial S.C; 2014.
- <sup>15</sup> "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology" Prostate Cancer. V2.2013.
- <sup>16</sup> Méndez Rubio S, González San Segundo C, Salinas Casado J. Radioterapia en el cáncer de próstata para urólogos. Madrid: Enfoque Editorial S.C. 2014.
- <sup>17</sup> Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate

---

cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006 May;24(13):1990-6.

<sup>18</sup> Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA et al. RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRCRT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007 Jun;8(6):475-87.

<sup>19</sup> Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006 May;24(13):1990-6.

<sup>20</sup> Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol.* 2005;173(4):1156-60

<sup>21</sup> Trilla E, Morote J. Cáncer de próstata: nuevas técnicas diagnósticas. *Arch. Esp. Urol.* 2006;59(10):945-952.

<sup>22</sup> Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180(2):548-52.

<sup>23</sup> Sartor AO, DiBiase SJ. Bone metastases in advanced prostate cancer: Clinical manifestations and diagnosis (UpToDate)

<sup>24</sup> Estévez F. Hormonoterapia del Cáncer de Próstata. *Farmacología Clínica. Rev Med Uruguay* 2001;17;10-16.

<sup>25</sup> Arroyo-Kuribreña JC, Soto-Vega E, Muñoz-Pérez M, Contreras JM, Varela-Cabrera JA. Bloqueo androgénico en cáncer de próstata, revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Urología.* 2012; 72(04).

<sup>26</sup> McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27.

<sup>27</sup> Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A Randomised Comparison of "Casodex" (Bicalutamide) 150 mg Monotherapy Versus Castration in the Treatment of Metastatic and Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-456.

<sup>28</sup> Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al. Combined Androgen Blockade With Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer: Long-Term Follow-Up of a



---

Phase 3, Double-Blind, Randomized Study for Survival. *Cancer* 2009;115(15):3437-3445.

<sup>29</sup> Lodde M, Lacombe L, Fradet Y. Salvage Therapy With Bicalutamide 150 mg in Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Urology* 2010;76(5):1189-1193.

<sup>30</sup> Lortot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):509-21.