



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 76

**Cáncer de
próstata**



CÁNCER DE PRÓSTATA

Sumario

- Epidemiología
- Aspectos clínicos
- Gradación tumoral
- Pronóstico
- Etiología
- Detección y diagnóstico
- Tratamiento
 - o Terapia de intención curativa
 - Cirugía (prostatectomía radical)
 - Radioterapia
 - o Tratamiento hormonal
 - Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
 - Antiandrógenos de acción directa
 - Inhibidores del citocromo CYP17
 - Estrategias terapéuticas hormonales en cáncer de próstata metastásico
 - Complicaciones de la supresión androgénica: osteoporosis
 - o Tratamiento del cáncer de próstata hormonorrsistente: Quimioterapia
 - Antineoplásicos actualmente empleados en cáncer de próstata metastásico
 - Medicamentos en investigación clínica en España
- El papel del farmacéutico
 - o Aspectos generales
 - o Detección precoz
 - o Aspectos asistenciales farmacéuticos
- Bibliografía

El pasado 11 junio se celebró por primera vez en nuestro país el **Día Mundial del Cáncer de Próstata**, una efeméride impulsada por la división “Cáncer de Próstata España” del **Grupo Español de Pacientes con Cáncer** (GEPAC), con el objetivo de concienciar e informar a la población sobre los tumores de la próstata, muy especialmente sobre la importancia de las revisiones periódicas para posibilitar su diagnóstico y tratamiento precoz.

Epidemiología

Se ha estimado que el cáncer de próstata representará el 28,5% (29.877) de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en varones en Españaⁱ durante 2012 (104.851), siendo el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en los hombres, muy por delante del cáncer de colon/recto (19.728) y pulmón/tráquea (19.266). Igualmente, se estima que el número de casos diagnosticados crecerá en un 24% entre 2006 y 2012, mientras que el de pulmón se reducirá en un 2% y el de colon aumentará en un 13%. Actualmente, la tasa de incidencia

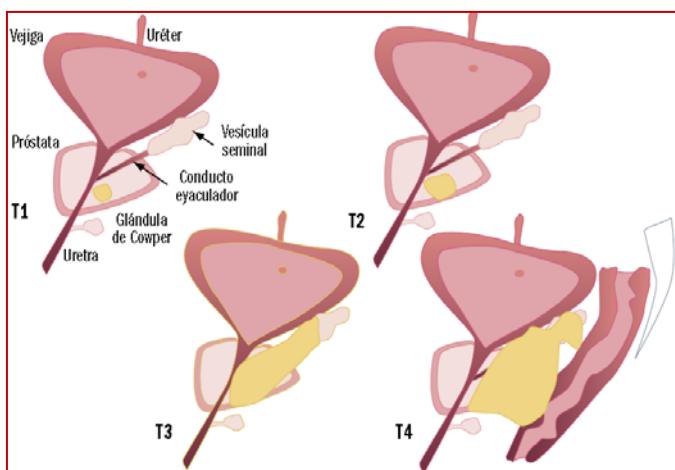


estimadaⁱⁱ estandarizada a población española es de 82,27 por 100.000 varones. En particular, la tasa de incidencia en Andalucía es de 70,38; mientras que en Cataluña es de 85,70 y en la Comunidad de Madrid de 92,29.

En cuanto a la mortalidad, el número de varones españoles que se estima¹ habrán muerto debido a un cáncer de próstata en 2012 es de 5.458, lo que supone el 8,8% de todas las defunciones por cáncer en varones (61.712), solo por debajo del cáncer de pulmón (16.017; 26,0%) y del cáncer de colon (8.070; 13,1%); la proyección de la mortalidad por cáncer de próstata entre 2006 y 2012 es de un descenso del 0,7% y la debida al cáncer de pulmón también se reduce en un 3,6%, mientras que la asociada al cáncer de colon aumentará estimativamente en un 6,9%.

Cada año se diagnostican en todo el mundo en torno a 900.000 nuevos casos de cáncer de próstata. En Europa se documentaronⁱⁱⁱ 379.097 nuevos casos de cáncer de próstata en 2008 y el número de muertes por esta causa fue de 94.080, lo que supone el 9,1% del total de las muertes acaecidas en varones provocadas por cáncer, solo por detrás del cáncer de pulmón (26,7%) y de colon/recto (11,1%).

En Estados Unidos es también el cáncer más común en los varones^{iv}, detectándose 238.590 nuevos casos anualmente, y es la segunda causa en importancia de muerte por cáncer en varones de los Estados Unidos (29.720 muertes/año), superada sólo por el cáncer de pulmón (87.260). En ese país, el cáncer de próstata provoca el 9,7% de todas las muertes producidas anualmente por cáncer en hombres (306.920).



Aspectos clínicos

El cáncer de próstata generalmente es asintomático en los estadios iniciales, cuando el tumor se encuentra localizado en el interior de la próstata (T1 y T2), e incluso si ha invadido la cápsula o las vesículas seminales (T3). Los síntomas se relacionan con la presencia de metástasis en los huesos (dolor, fracturas, compresión medular) e invasión masiva de ganglios linfáticos (edemas de extremidades inferiores). En los tumores de gran tamaño, se pueden producir síntomas miccionales obstructivos o retención aguda de orina por la compresión uretral. Si el tumor invade la vejiga, se puede producir hematuria (sangre en la orina). También en los tumores avanzados o metastásicos se pueden observar síntomas generales como anorexia, pérdida de peso o caquexia^v.



Gradación tumoral

El sistema de gradación o estadificación tumoral más utilizado es el **índice de Gleason**, establecido hace más de 50 años por Donald Gleason, el cual diferencia distintos patrones (grupos mayoritarios) celulares entre 1 (células normales) y 5 (células muy indiferenciadas) procedentes de varias muestras obtenidas en una biopsia de la próstata. En el informe se utilizan dos números, representando el primero de ellos el patrón predominante y el segundo el patrón que le sigue en frecuencia (que puede tener el mismo índice que el primero, lo que significa que las muestras son muy homogéneas).

El *Gleason* mínimo es 2 (1+1) y el máximo es 10 (5+5), siendo inusual que el *Gleason* primario y secundario difieran en más de una unidad. En un estudio^{vi} llevado a cabo sobre más de 300 pacientes de Suecia, la sobrevida específica de la enfermedad para los pacientes con *Gleason* de 7 fue de 10 años; por el contrario, los pacientes con *Gleason* de 6 sobrevivieron 16 años, y aquellos con *Gleason* 4-5 sobrevivieron 20 años, por lo que parece claro que el pronóstico para los hombres que presentan tumores con un *Gleason* de 7 es peor que para hombres con tumores con *Gleason* 5 y 6. Sin embargo, está abierta la cuestión de si existen diferencias entre 3+4 y 4+3 para un mismo *Gleason* de 7; es decir, no está tan claro si existe diferencias cuando es el patrón primario o el secundario el que tiene una puntuación de *Gleason* 4. Algunos datos sugieren que el *Gleason* 4+3 tiene peor pronóstico que el *Gleason* 3+4, pero otros no encuentran diferencias entre ellos.

La **clasificación TNM¹** del cáncer de próstata combina tres aspectos: el grado de confinamiento del tumor primario (T), la afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o no de metástasis distales (M).

Considerando el **tumor primario (T)**, los niveles son:

- TX: Tumor primario no evaluable
- T0: No hay prueba de tumor primario.
- T1: Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible mediante imágenes
 - o T1a: Descubrimiento histológico incidental del tumor en ≤5% del tejido resecado
 - o T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en >5% del tejido resecado
 - o T1c: Tumor identificado por biopsia de aguja (por ejemplo, a causa de un PSA elevado)
- T2: Tumor confinado dentro de la próstata²
 - o T2a: El tumor afecta a ≤50% de un lóbulo o menos
 - o T2b: El tumor afecta >50% de un lóbulo pero no ambos lóbulos
 - o T2c: El tumor afecta ambos lóbulos
- T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática³

¹ De la UICC (*International Union Against Cancer*).

² El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable o confiablemente visible por imágenes de resonancia magnética es clasificado como T1c.



- T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
- T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
- T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis.

La afectación de los **ganglios linfáticos regionales (N)** se refiere fundamentalmente a los de la pelvis, esencialmente aquellos presentes debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Se establecen los siguientes niveles:

- NX: Ganglios linfáticos regionales no evaluados
- N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional
- N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

Con relación a la presencia de **metástasis distales (M)**⁴, los niveles son:

- MX: Metástasis distales que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna)
- M0: No hay metástasis distales
- M1: Metástasis distales en:
 - M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
 - M1b: Hueso(s)
 - M1c: Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin ésta

En definitiva, la **clasificación según el estadio clínico** distingue los siguientes niveles:

- **I. Bajo riesgo:** T1a-c o T2a, N0, M0; además niveles séricos de *antígeno prostático específico (PSA)* <10 ng/ml e índice de *Gleason* <6.
- **II. Tumor localizado:** Cuando no existe extensión fuera de la cápsula prostática ni afectación de ganglios linfáticos ni metástasis.
 - *Tumor localizado de riesgo medio:*
 - T1a-c N0 M0; PSA <20 y *Gleason* 7
 - T1a-c N0 M0; PSA >10 y < 20; y *Gleason* <6
 - T2a,b N0 M0; PSA <20 y *Gleason* <7
 - *Tumor localizado de riesgo elevado:*
 - T2c N0 M0; cualquier PSA y cualquier *Gleason*
 - T1-2 N0 M0; PSA >20 y cualquier *Gleason*
 - T1-2 N0 M0; cualquier PSA y *Gleason* >8
- **III. Tumor localmente avanzado:** Cuando hay extensión extracapsular o a las vesículas seminales, pero sin afectación linfática o metastática: T3, N0, M0, con independencia de los valores de PSA y de *Gleason*.
- **IV. Cáncer diseminado:** Cuando existe invasión linfática y/o metástasis o cuando el tumor invade estructuras adyacentes, con independencia de los valores de PSA y de *Gleason*: T4,

³ Invasión al ápice prostático o a (pero no más allá) la cápsula prostática no está clasificada como T3, pero si como T2.

⁴ Cuando hay más de un lugar de metástasis, se usa la categoría más adelantada (M1c)

N0, M0; cualquier T, N1, M0 (afección linfática); cualquier T, cualquier N, M1 (metástasis distante).

Pronóstico

Estadísticamente, 1 de cada 6 varones desarrollará en España un cáncer de próstata a lo largo de su vida. Esta probabilidad aumenta con la edad, ya que 9 de cada 10 casos se diagnostican en mayores de 65 años. Afortunadamente, de todos los varones diagnosticados de cáncer de próstata, el 97% se mantienen vivos a los 5 años del diagnóstico, cerca del 80% a los 10 años y el 60% a los 15 años, considerando todos los estadios del cáncer de próstata, aunque excluyendo a los que mueren por otras causas.

La edad media de diagnóstico de cáncer de próstata en España es de 69 años², con un 57% que presentan un *Gleason* ≤6. Más del 70% de todos los cánceres de próstata se diagnostican cuando aún están localizados o confinados dentro de la próstata, y al menos el 85% no se ha extendido a los tejidos de alrededor de la próstata ni a los ganglios linfáticos. Por este motivo, muchos de los pacientes recién diagnosticados probablemente acabarán muriendo por cualquier otra causa sin haber padecido jamás ninguna alteración significativa proveniente de su cáncer de próstata. Sólo un 6% de los hombres con cáncer de próstata presentan extensión a otras partes distantes del cuerpo en el momento del diagnóstico; entre estos la supervivencia al cabo de cinco años es del 34%, aunque dado que la tasa de crecimiento tumoral es muy variable, algunos pacientes con metástasis distales tienen una supervivencia prolongada.

Un 70% de los tumores prostáticos crecen en la zona periférica de la glándula, otro 15-20% en la zona central y el restante 10-15% en la zona transicional; la mayoría son multicéntricos. Más del 95% de los cánceres primarios de la próstata son adenocarcinomas (tumores glandulares). En general, el grado de diferenciación tumoral y la anormalidad del comportamiento histológico de crecimiento están directamente relacionados con la probabilidad de metástasis y de muerte. Otros factores que afectan el pronóstico de pacientes con cáncer de próstata incluyen el grado histológico del tumor, la edad del paciente, la coexistencia de otras enfermedades y la concentración sérica de antígeno prostático específico (PSA).

Etiología

La etiología del cáncer de próstata no es bien conocida, aunque parece ser multifactorial, estando implicados la edad, la exposición a contaminantes ambientales (químicos, radiológicos, etc.), la raza, el estilo de vida, los antecedentes familiares de cáncer de próstata y factores genéticos, y los procesos inflamatorios crónicos en la próstata (adenoma prostático benigno). Recientemente, se ha relacionado la aparición de cáncer de próstata con el consumo de una dieta rica en grasas animales o carnes rojas, escasa actividad física y sexual, tabaquismo o consumo excesivo de alcohol.



Curiosamente, se ha detectado^{vii} una clara relación inversa entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de próstata, especialmente entre los pacientes con sobrepeso y obesos. Una cohorte basada en la población formada por 44.613 hombres suecos de entre 45 a 79 años fue sometido a seguimiento clínico desde enero de 1998 hasta diciembre de 2010, con el fin de determinar la incidencia de cáncer de próstata local (n=2.368), avanzado (n=918) y mortal (n=515). Se evaluó la relación entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de próstata mediante regresión de riesgos competitivos. Los autores examinaron la modificación del efecto con relación al índice de masa corporal (IMC). Para el cáncer de próstata localizado, cada aumento de una taza en el consumo de café al día fue asociado con una reducción del riesgo del 3% (*sub-hazard ratio* (SHR)=0,97, CI_{95%} 0,95 a 0,99). Para el cáncer de próstata avanzado y fatal encontraron una asociación inversa no significativa, en la que cada aumento de una taza se asoció con un riesgo reducido del 2% tanto para el cáncer avanzado (SHR= 0,98; CI_{95%} 0,95 a 1,02) como para el cáncer fatal (SHR= 0,98; CI_{95%} 0,93 a 1,03). Se observó evidencia significativa de modificación del efecto por el IMC para el cáncer de próstata localizado (P=0,03), siendo la asociación inversa más fuerte entre los hombres con sobrepeso y obesidad (IMC ≥ 25 kg/m²) en comparación con los hombres con peso normal.

En general, cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, se duplica el riesgo como mínimo; cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Una pequeña subpoblación de pacientes (en torno al 9 %) presenta un auténtico cáncer de próstata hereditario, que se define como la existencia de tres o más familiares afectados o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir, antes de los 55 años. En los pacientes con cáncer de próstata hereditario éste suele tener un comienzo 6-7 años antes que los casos espontáneos, pero no difiere en otros sentidos.

El cáncer de próstata tiende a ser multifocal y con frecuencia afecta a la cápsula glandular. Al contrario que la *hipertrofia benigna de próstata*, el cáncer de próstata predomina en la periferia de la próstata. Ambas características (multifocal y periférica) hacen muy complicada y frecuentemente impracticable la resección transuretral del tumor, especialmente cuando se encuentra en una fase avanzada.

La biología del adenocarcinoma de próstata está fuertemente influida por el grado de diferenciación celular. Los tumores de bajo grado pueden permanecer localizados durante largos períodos de tiempo. La cápsula prostática es una frontera natural que se opone a la invasión de las estructuras vecinas por el tumor, pero éste se extiende directamente hacia arriba y penetra en las vesículas seminales y en suelo de la vejiga. La propagación linfática aparece por orden decreciente en los ganglios obturadores, ilíacos internos, ilíacos comunes, presacros y paraaórticos. Es muy infrecuente que haya metástasis a distancia sin que estén afectados los ganglios linfáticos.



El tejido óseo es el que con más frecuencia se ve afectado por las metástasis del cáncer de próstata, generalmente de carácter osteoblástico (producción de tejido óseo), aunque ocasionalmente pueden aparecer lesiones osteolíticas (que provocan microfracturas óseas y, en general, fragilidad ósea). Las metástasis en el hueso son, por orden de frecuencia, en pelvis > vértebras lumbares > vértebras dorsales > costillas. Las metástasis en las vísceras son menos frecuentes: pulmón > hígado > glándulas suprarrenales > cerebro.

Detección y diagnóstico

A pesar de la alta incidencia de cáncer de la próstata, todavía existe controversia en cuanto al significado de los exámenes de detección y cuál es la evaluación más apropiada para su clasificación en estadios, así como el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad. No existen suficientes datos para demostrar que el cribado sistemático del cáncer de próstata por medio del tacto rectal y de la determinación del antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad. Lo que sí se ha demostrado es que estos métodos de cribado son capaces de detectar algunos cánceres que nunca habrían causado problemas de importancia. Este hecho podría conducir a un sobretratamiento de esta enfermedad por medio de cirugía y/o radioterapia, del que pueden derivar graves secuelas como la disfunción erétil y la incontinencia urinaria, entre otras.

El **cribado poblacional** o colectivo implica la exploración sistemática de varones asintomáticos (pero con características consideradas como de riesgo), mientras que la detección precoz o **cribado oportunista** conlleva búsquedas de casos individuales, que son inducidas por el propio sujeto o por su médico. En cualquier caso, el objetivo principal de ambos cribados busca reducir la mortalidad por cáncer de próstata y mejorar la calidad de vida – expresada en años de vida ajustados por la calidad (AVAC) – de los pacientes.

Actualmente, la *Asociación Europea de Urología*^{viii} no considera apropiado el cribado colectivo del cáncer de próstata; sí, en cambio, la detección precoz (cribado oportunista) es valorada como una medida adecuada que debe ofrecerse a personas que estén bien informadas al respecto. En concreto, se ha propuesto una determinación inicial del *Antígeno Prostático Específico* (PSA) a los 40 años de edad en la que podría basarse el intervalo de cribado posterior. En general, un intervalo de cribado de 8 años podría considerarse como suficiente en los varones con un valor inicial de PSA ≤ 1 ng/ml, sin que fuesen necesarios nuevos determinaciones de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal ≤ 3 ng/ml, debido a que el riesgo de fallecer por cáncer de próstata en estos pacientes es muy bajo^{ix}.

El **antígeno prostático específico** (PSA, por sus siglas en inglés *Prostatic Specific Antigen*) es una glucoproteína producida y concentrada en la glándula prostática, cuyo nivel en sangre aumenta cuando existe alguna patología que altera la estructura de la próstata (prostatitis, hipertrofia benigna de próstata, tumores, etc.). El PSA puede circular en sangre de forma libre (PSA libre) o bien unido a proteínas, *alfa-1 antitripsina* (PSA complejo) y *alfa-2 macroglobulina* siendo la suma de todos el PSA total. Los fármacos utilizados el tratamiento de



la hiperplasia benigna de próstata (especialmente los inhibidores de la 5 α reductasa) reducen hasta en un 50% sus niveles. No está definido el nivel de PSA que caracterice con certeza la existencia de un cáncer de próstata, debiendo valorarse especialmente la edad del paciente, aunque sí se ha constatado que la probabilidad de presentar un cáncer de próstata se incrementa significativamente para niveles de PSA >4 ng/ml, pero al mismo tiempo hay que tener en cuenta que el riesgo no es en absoluto desdenable de personas con un PSA <4 (un 27% según algunos estudios^x). Sea como fuere, la *Asociación Europea de Urología* sugiere que debe valorarse la necesidad de realizar una biopsia de próstata en hombres con niveles elevados de PSA, con PSA libre/PSA total <20% y ritmo de incremento del PSA >0,75 ng/ml/año.

Tratamiento

La decisión del tratamiento depende de varios factores: estadio clínico, factores pronósticos y expectativa de vida del paciente. En general se opta por una **terapia con intención curativa** cuando la expectativa de vida es mayor de 10 años, incluyendo la cirugía (prostatectomía radical) y la radioterapia.

Terapia con intención curativa

En los estadios iniciales de la enfermedad (estadios T1 y T2) en los que el tumor se considera localizado o de bajo riesgo, existe consenso en la realización de tratamiento con intención curativa, ya sea con cirugía radical, o con radioterapia externa o interna (esta última denominada *braquiterapia*), si la expectativa de vida del paciente es superior a 10 años. En varones muy ancianos o con expectativa de vida menor de 10 años, la actitud de esperar y ver – vigilancia expectante o activa, *watchful waiting* – es la opción terapéutica de referencia, especialmente cuando los tumores están bien diferenciados. También es una opción en los pacientes con tumores cT1c-cT2a, PSA <10 ng/ml, Gleason ≤6, al menos dos biopsias positivas y ≤50% de afectación por cáncer en cada biopsia, así como en pacientes con una expectativa de vida de menos de 10 años o que no acepten las posibles complicaciones relacionadas con otros tratamientos.

En los pacientes con tumor localmente avanzado (estadio T3) y expectativa de vida mayor de 10 años, el tratamiento más aceptado es la radioterapia con tratamiento hormonal neoadyuvante (iniciado 6 meses antes) y adyuvante (hasta 3 años después de finalizar la radioterapia). El tratamiento hormonal también se puede plantear como alternativa en los pacientes con expectativa de vida inferior a 10 años.

Cirugía (prostatectomía radical)

La prostatectomía radical (PR) con intención curativa sólo estaría indicada en cuando exista una biopsia de vesículas seminales y estudio de extensión negativos, factores de buen pronóstico asociados y linfadenectomía iliobuturatriz bilateral previa a la cirugía con biopsia intraoperatoria negativa. Tras la realización de una prostatectomía radical, la indicación de radioterapia adyuvante se establece en los casos de alto riesgo de recidiva local.



La PR es uno de los tratamientos de referencia recomendados para los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y una esperanza de vida superior a 10 años. El pronóstico es excelente cuando el tumor se encuentra limitado a la próstata. No obstante, cuando el tumor es palpable o visible en las pruebas de imagen y sigue estando clínicamente limitado a la próstata, cabe esperar progresión de la enfermedad en la mayoría de los supervivientes a largo plazo; en este sentido, la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor T2 no tratado es de 6-10 años. El cáncer en estadio T2b acaba progresando en más del 70 % de los pacientes en un plazo de 5 años.

Por lo que se refiere a los pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo, la PR es una opción terapéutica razonable en pacientes seleccionados en estadio T3a, un Gleason de 8-10 o un PSA > 20, teniendo en cuenta que cuando se practica una PR, ha de realizarse una linfadenectomía pélvica ampliada, dado que la afectación ganglionar es frecuente. Hay datos que indican que la realización complementaria de radioterapia mejora significativamente la supervivencia sin metástasis.

En resumen, la prostatectomía radical está especialmente indicada⁸ en los pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo e intermedio (T1a-T2b, Gleason de 2-7 y PSA ≤ 20) y una esperanza de vida >10 años; también lo está opcionalmente en pacientes seleccionados con cáncer prostático localizado de alto riesgo y bajo volumen (T3a, Gleason de 8-10 o PSA >20) e incluso en pacientes muy seleccionados con tumores localizados de muy alto riesgo (cT3b-T4 N0, o cualquier T N1) en el contexto de un tratamiento multimodal. En general, no se recomienda el tratamiento neoadyuvante a corto plazo (3 meses) con análogos de la GnRH en caso de enfermedad en estadio T1-T2.

Las complicaciones de una prostatectomía radical (eliminación completa de la glándula prostática y de los tejidos circundantes) varían notablemente, habiéndose registrado⁸ los siguientes rangos: 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%), escape de orina y fistula (0,3-15,4%), incontinencia de esfuerzo leve (4,0-50,0%) o grave (0,0-15,4%), impotencia sexual (29,0-100,0%), obstrucción del cuello de la vejiga (0,5-14,6% o de la uretra (0,0-0,7%) y estenosis uretral (2,0-9,0%).

Entre las técnicas quirúrgicas experimentales en el cáncer de próstata, posiblemente la **criocirugía** es la más reconocida y, de hecho, actualmente es considerada por *Sociedad Europea de Cirugía* como una alternativa para los pacientes que no son candidatos a cirugía convencional o que tienen una esperanza de vida < 10 años. Emplea técnicas de congelación para provocar la muerte celular a través de varios mecanismos: deshidratación, rotura directa de las membranas celulares por cristales de hielo, estasis vascular y microtrombos (lo que origina un estancamiento de la microcirculación con isquemia consecutiva), y apoptosis. La congelación de la próstata se consigue mediante la inserción de 12-15 criogujas y la colocación de termosensores a la altura del esfínter externo y el cuello de la vejiga, utilizando

además un calentador uretral. Se emplean dos ciclos de congelación-descongelación, lo que origina una temperatura de -40 °C en el interior de la glándula.

Radioterapia

La **radioterapia definitiva de haz externo** consiste en bombardear de forma cuidadosa con partículas o rayos X de alta potencia directamente sobre el tumor desde fuera del cuerpo. Puede dar lugar a cistitis aguda, proctitis y a veces enteritis. Generalmente, estas complicaciones son reversibles pero pueden cronificarse, aunque rara vez requieren una intervención quirúrgica correctora. A corto plazo, la potencia sexual es preservada en la mayoría de los casos de pacientes tratados con radioterapia externa, pero puede disminuir con el transcurso del tiempo.

Hay evidencias⁸ que demuestran que la **radioterapia externa conformada tridimensional (RTC-3D)** produce menos efectos secundarios que la radioterapia convencional y que mayores dosis de radioterapia están asociados a mejoras en el control tumoral y en algunos casos, como el de los tumores con *Gleason* de 8 a 10 o con niveles de PSA superiores a 10 ng/ml, con una mejora en la supervivencia; dado que algunos estudios han encontrado que la frecuencia de efectos secundarios aumenta con la dosis de radiación, parece razonable limitar el uso de las dosis más altas a los pacientes con *Gleason* y PSA altos. Por el contrario, en pacientes con cáncer de próstata localizado T1c-T2c N0 M0 no se recomienda la radioterapia externa, incluso en pacientes jóvenes que rechazan la cirugía.

La radioterapia externa postoperatoria inmediata tras una prostatectomía radical en pacientes en estadio T3 N0 M0 mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión tumoral. En pacientes de muy alto riesgo, c-pN1 M0 sin enfermedades concomitantes graves, la radioterapia externa y el tratamiento hormonal adyuvante a largo plazo mejoran también la supervivencia global.

Por su parte, la **braquiterapia (radioterapia interna)** es un procedimiento consistente en la inserción de implantes radiactivos en la glándula prostática con el fin de destruir las células cancerosas. Estos implantes pueden ser emisores de alta o baja radiación. La técnica requiere la utilización de una sonda (habitualmente de ultrasonidos o una *tomografía axial computadorizada*, TAC) para visualizar la zona y la colocación del implante, que se coloca con agujas o aplicadores especiales a través del perineo.

La *braquiterapia de bajas dosis* de radiación es la forma más común. Los implantes permanecen dentro de la próstata y emiten una pequeña cantidad de radiación durante varios meses sin que, en principio, esto afecte al estilo de vida habitual del paciente. Por su parte, la *braquiterapia de altas dosis* de radiación consiste en la inserción de material radiactivo en la próstata durante un periodo en torno a 30 minutos (ocasionalmente, más), y una vez transcurrido, el material radiactivo es retirado.

La braquiterapia produce buenos resultados y la mayoría de pacientes permanecen libres de cáncer prostático o lo mantienen bajo control durante muchos años^{xi}. Se emplea prioritariamente en pacientes con cáncer de próstata de pequeño tamaño, detectados precozmente y de crecimiento lento. En concreto, la braquiterapia intersticial transperineal con implantes permanentes constituye una opción⁶ en los pacientes con tumor cT1-T2a, Gleason <7 (3+4), PSA ≤10 ng/ml, volumen prostático ≤50 ml, sin resección transuretral previa de la próstata y con una buena IPSS⁵ (≤12).

En general, la braquiterapia tiene menos complicaciones y efectos secundarios que la radioterapia externa, aunque entre las complicaciones descritas figuran impotencia sexual, dificultades miccionales, irritación cutánea en el recto o sangrado proveniente de éste y llagas o fistulas en el recto y estrechamiento de la uretra; aunque todos ellos son poco comunes, en caso de producirse pueden persistir hasta varios meses.

Tratamiento hormonal

Es bien conocido que al principio de su ciclo natural el cáncer de próstata es dependiente de las hormonas androgénicas, pero al final de su evolución clínica deja de serlo y, por ello, se hace resistente al **tratamiento de privación androgénica**. Sin embargo, es probable que el cáncer de próstata contenga subpoblaciones de células dependientes de andrógenos incluso en las fases en las que el tumor es globalmente independiente de estas hormonas; por ello, la supresión androgénica continuada mantiene un valor relevante incluso en los varones con cáncer de próstata andrógeno-independiente.

En principio, es importante alcanzar concentraciones séricas de testosterona lo más bajas posible para que el tratamiento de privación androgénica logre reducir al mínimo la estimulación de las células cancerosas de la próstata. Las concentraciones séricas de testosterona que corresponden a los **niveles de castración** se han establecido en menos de 50 ng/dl (1,7 nmol/l). La consecución de valores de testosterona equivalentes a los de la castración es un criterio indirecto de valoración aceptable en el cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas que puede asociarse a un descenso del dolor causado por las metástasis óseas, a una mejoría del flujo urinario y, en algunos casos, al retraso de la progresión del tumor, si bien no se ha demostrado una clara relación con la ampliación de la supervivencia. Por esto último, la privación androgénica se considera un **tratamiento paliativo**.

Antiguamente, para lograr la supresión de la testosterona se recurrió a la **orquiectomía bilateral** (castración quirúrgica). Entre sus desventajas están los efectos psicológicos, la pérdida de la libido, la aparición de impotencia, de osteoporosis, de rubor y de sofocos. Actualmente sigue siendo un recurso, pero la terapia hormonal farmacológica permite obtener una auténtica *castración química*, sin las complicaciones que toda intervención quirúrgica plantea, además del propio rechazo psicológico por parte de algunos pacientes. Dicha

⁵ IPSS: Puntuación internacional de síntomas prostáticos.



castración química es conseguida mediante el uso, a veces combinado, de diversos agentes farmacológicos que impiden la síntesis o la actividad de las hormonas androgénicas, principalmente la **testosterona** y su principal metabolito intracitoplasmático, la **dihidrotestosterona** (DHT).

El 90-95% de toda la testosterona es producida por los testículos en los varones humanos y la mayor parte del restante 5-10% es producido en las glándulas suprarrenales. Pese a ello, la castración quirúrgica o la farmacológica tradicional (a base de superagonistas de GnRH) solo reduce la concentración de testosterona y de dihidrotestosterona (DHT) en un 70-80% en el interior de las células prostáticas. Esto es debido a la secreción por las glándulas suprarrenales de ciertas moléculas con propiedades débilmente androgénicas como la dihidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona; de hecho, ésta se ha convertido en una diana farmacológica que ha permitido el desarrollo de los modernos *inhibidores del citocromo CYP17*, que anulan dicha vía. Con todo y con ello, en los pacientes con cáncer de próstata metastásico, además hay una producción de testosterona por las propias células tumorales prostáticas y ello podría activar a las células tumorales hormonodependientes.

Se considera que al menos una tercera parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata recibirán un tratamiento hormonal en algún momento de su vida. Los beneficios aportados por el bloqueo androgénico en los pacientes con enfermedad avanzada son:

- Menos eventos urológicos (obstrucción uretral y/o ureteral, hematuria).
- Menos eventos óseos (microfracturas patológicas, dolor óseo, compresión medular).
- Menos metástasis extraesqueléticas.

En general, el tratamiento hormonal en el cáncer de próstata es inicialmente muy eficaz, con una mejoría sintomática en aproximadamente el 70-80% de los pacientes y una duración de la respuesta de dos años, pero todavía no está claro si se debe iniciar el tratamiento hormonal, es decir, si debe ser o no diferido hasta la aparición de síntomas o de progresión de la enfermedad, y la posibilidad de poder realizar un tratamiento hormonal intermitente frente a uno continuo, con una potencial mejoría en la calidad de vida por la disminución de la toxicidad derivada de los tratamientos.

En general, el bloqueo androgénico está indicado en las siguientes situaciones clínicas:

- Tumor localizado en pacientes ancianos o con expectativa de vida inferior a 10 años.
- Asociado a radioterapia en tumores localmente avanzados.
- Tumor metastásico.
- Como tratamiento de rescate tras recidiva bioquímica (elevación de PSA) después de la realización de tratamiento con intención curativa (cirugía radical o radioterapia).

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

En condiciones fisiológicas, la liberación pulsada cada 60-120 minutos de la *hormona liberadora de gonadotropinas* (*gonadoliberina*, *gonadorrelina*, *Gonadotropin Release*



Hormone, GnRH) produce la secreción por la hipófisis anterior de *hormona luteinizante* (LH) y de *hormona foliculoestimulante* (FSH). La LH produce la secreción de testosterona a nivel testicular, mientras que la FSH activa la espermatogénesis.

La GnRH es un decapéptido, en cuya estructura la sustitución de algunos aminoácidos produce cambios que prolongan su acción y aumentan su resistencia a la degradación enzimática, dando origen a los **análogos sintéticos de GnRH**. En los primeros días de su aplicación, los análogos producen un aumento de la secreción de LH y FSH por la hipófisis, de forma idéntica a como lo hace la propia GnRH natural, todo lo cual conlleva un incremento de la testosterona circulante. Sin embargo, estos análogos de GnRH o **superagonistas del receptor de GnRH**, producen un efecto permanente, por lo que a partir de los primeros 7 días de su administración (generalmente, mediante formas farmacéuticas de cesión continua) se produce un descenso mantenido de la LH y de la testosterona circulante; es decir, una castración química reversible. Los análogos de GnRH se administran habitualmente como implantes por vía subcutánea o como microesferas por vía intramuscular, de forma mensual, trimestral, semestral o incluso anual.

Las respuestas obtenidas con los diferentes análogos de GnRH disponibles en España, **leuprorelina** (*Procrin®* y *Eligard®*), **goserelina** (*Zoladex®*), **triptorelina** (*Decapeptyl®*, *Gonapeptyl®*), **buserelina** (*Suprefact®*) e **histrelina** (*Vantas®*) en pacientes con cáncer de próstata metastásico son superponibles, con respuestas objetivas que oscilan entre el 80% y el 93% de los casos, dependiendo de los meses de tratamiento. Tampoco se han observado diferencias en cuanto a las respuestas objetivas y la sobrevida entre los pacientes tratados con análogos de GnRH y los pacientes tratados con castración quirúrgica o con estrógenos.

Los análogos de GnRH no son especialmente tóxicos. Sus efectos secundarios están relacionados directamente con la drástica reducción de los niveles de testosterona, y son de la misma magnitud que la observada en los pacientes orquiektomizados. La mayoría de los pacientes presenta pérdida de libido y disfunción erétil y entre el 50 y el 63% de los casos presenta sofocos, ocasionados por la elevación de los niveles de noradrenalina a nivel hipotalámico que, a su vez, actúa sobre los centros termorreguladores. Cuando los sofocos llegan a ser especialmente molestos se recurre al empleo de pequeñas dosis de estrógenos o de agentes antiandrógenos, tal como se verá a continuación.

El efecto adverso más relevante es el llamado estallido o recrudecimiento (*flare up*), que se produce en respuesta al brusco incremento de la testosterona plasmática durante los primeros 7 días tras la aplicación de la primera dosis del análogo de GnRH. Se observa en el 6-10% de los casos y se manifiesta clínicamente en los pacientes como dolor óseo (4-5%), obstrucción urinaria (0,5-1%) y la más grave de todas, la compresión medular, que puede llegar a producir paraplejia en el 0,7% de los casos. La aparición del *flare up* puede paliarse o incluso evitarse con la administración de antiandrógenos desde 7 días antes de la aplicación del análogo de GnRH.



Otros efectos adversos observados consisten en alteraciones del carácter, fracturas óseas secundarias a la osteoporosis producida tras 3-4 años de supresión androgénica e incremento de los niveles séricos de colesterol y los triglicéridos. También se ha observado un incremento del riesgo (36-49%) de aparición de diabetes, de morbilidad (20%) y de mortalidad (17%) por enfermedades cardiovasculares relacionadas directamente con la supresión de la testosterona, todo ello de forma similar a lo observado igualmente en los pacientes orquiektomizados.

Antiandrógenos de acción directa

Se incluye en este grupo a un conjunto de fármacos que bloquean competitivamente el receptor de andrógenos en el núcleo de las células prostáticas (tanto en las normales como en las tumorales). Según su estructura, se distinguen entre esteroídicos y no esteroídicos; tales diferencias estructurales tienen importantes implicaciones farmacológicas y toxicológicas.

Entre los **antiandrógenos esteroídicos** se distinguen la **ciproterona** (*Androcur®*) y el **megestrol** (*Megefren®* y *Borea®*). No sólo contrarrestan los efectos de todos los andrógenos, ya sean de origen testicular o suprarrenal, sino que además, al ser potentes progestágenos (de hecho, el megestrol carece de efectos antiandrogénicos directos, a diferencia de la ciproterona), inhiben la síntesis de gonadotropinas, a diferencia de los antiandrógenos no esteroídicos. Actualmente, su uso clínico está limitado al tratamiento de los sofocos producidos por la supresión androgénica. Entre sus efectos secundarios pueden citarse pérdida de la libido y de la potencia sexual, ginecomastia y mastodinia (dolor mamario) en el 13% de los casos, cardiopatía isquémica y enfermedad tromboembólica en el 5% y retención de líquidos en el 4% de los casos.

Mucho más utilizados actualmente son los denominados **antiandrógenos puros o no esteroídicos**. La **flutamida** (*EFG, Eulexin®, Grisetin®, Prostacur®*) actúa bloqueando la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor en la célula prostática. No se puede utilizar como monoterapia, sino que se debe asociar a análogos de GnRH, para contrarrestar el aumento en la liberación de LH, con el consiguiente aumento de la secreción de testosterona que finalmente competiría con la propia flutamida por el receptor y la desplazaría. Su utilización no afecta a la esfera sexual de los pacientes y los efectos adversos más frecuentes son ginecomastia (45%), diarrea (20%) – que puede llegar a ser lo suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento hasta en el 8% de los pacientes – y alteraciones de la función hepática (2-5%).

Por su parte, la **bicalutamida** (*EFG, Bicarbex®, Casodex®, Pencial®, Probic®*) presenta un perfil farmacológico similar al de la flutamida, pero más adecuado clínicamente, por lo que actualmente se considera el antiandrógeno de referencia, no sólo por su perfil farmacocinético más favorable, sino porque su afinidad hacia el receptor androgénico es el doble que la de la flutamida (aunque es 30 veces inferior que la de la DHT). Además, hay datos clínicos contrastados que demuestran una mayor eficacia en términos de supervivencia, con menor toxicidad y menor tasa de suspensión del tratamiento; en la Unión Europea (pero no en

Estados Unidos) se ha autorizado la bicalutamida en monoterapia. Los efectos adversos más frecuentes son mastodinia (36%) y ginecomastia (25%). En el 10% de los casos se observó diarrea, pero sólo el 0,5% de los casos se debió suspender el tratamiento.

Inhibidores del citocromo CYP17

Como indicamos anteriormente, la castración quirúrgica o el tratamiento con agonistas de la gonadorelina solo son eficaces en la reducción de la síntesis de andrógenos a nivel testicular, pero no afectan a otras rutas bioquímicas minoritarias de producción de andrógenos, como las glándulas suprarrenales o las propias células tumorales prostáticas.

La **abiraterona** (*Zytiga®*) es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos a todos los niveles orgánicos, provocando una drástica reducción de los niveles de testosterona – hasta niveles indetectables en suero – cuando se administra a pacientes tratados con agonistas de la gonadorelina (GnRH) o castrados quirúrgicamente (orquiectomía bilateral). Ha sido autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada, así como en el tratamiento del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

Específicamente, la abiraterona es un inhibidor irreversible y selectivo del enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa/17,20-desmolasa (conocido como *citocromo P17* o *CYP17*), que impide la síntesis de todos los precursores biológicos de la testosterona, concretamente de la deshidroepiandrosterona (DHEA) y de la androstenodiona, lo que conduce a la práctica desaparición de la testosterona a nivel testicular, suprarrenal y prostático (incluyendo a las células tumorales productoras de testosterona) y, además, a un incremento colateral de la síntesis de mineralcorticoides en las suprarrenales. La abiraterona carece de efectos significativos sobre la aromatasa ni la 5 α reductasa^{xiii}.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con más frecuencia en los pacientes tratados con abiraterona que en los que recibieron placebo fueron hipopotasemia (21% vs. 11%), hipertensión (16% vs. 11%) y edema periférico (26 % vs. 20 %).

En un ensayo clínico^{xiii} doblemente ciego realizado sobre 1.088 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración asintomáticos o levemente sintomáticos en los que había fracasado un tratamiento de privación de andrógenos y que no habían recibido previamente quimioterapia, se asignó aleatoriamente un tratamiento a base de abiraterona (1000 mg) más prednisona (5 mg dos veces al día) o placebo más prednisona. Los resultados mostraron una mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica de 16,5 meses con abiraterona-prednisona y de 8,3 con prednisona sola, lo que supone una reducción del 43%. Durante una mediana de seguimiento de 22,2 meses, la supervivencia global fue mejorada con

abiraterona-prednisona (mediana no alcanzada, frente a 27,2 meses de prednisona sola, P=0,01; RR=0,75; CI_{95%} de 0,61 a 0,93). Asimismo, la combinación de abiraterona y prednisona demostró superioridad sobre la prednisona sola con respecto al tiempo de la iniciación de la quimioterapia citotóxica, el uso de opiáceos para el dolor relacionado con el cáncer, la progresión de los niveles de PSA y la disminución del estatus funcional.

Cada vez hay más datos que confirman que muchas células tumorales prostáticas, en cuadros avanzados de adenocarcinoma, siguen siendo sensibles a la señalización androgénica. Por este motivo, la supresión androgénica completa, incluyendo las vías marginales minoritarias, tiene un papel significativo en el tratamiento de los cuadros metastáticos de cáncer de próstata^{xiv}.

Aunque no está directamente relacionado con la abiraterona u otros inhibidores del CYP17, puede citarse como referencia histórica en este apartado a la **aminoglutetimida**, por actuar sobre la *síntesis periférica* de testosterona; en concreto, es un inhibidor de la conversión enzimática de colesterol a pregnenolona, reduciendo por tanto la síntesis adrenal de glucocorticoides, mineralcorticoides, estrógenos y andrógenos. Estuvo comercializado en España (*Orimeten®*) con la indicación de cáncer de próstata, cáncer de mama y síndrome de Cushing, pero fue dada de baja en 2010.

Estrategias terapéuticas hormonales en cáncer de próstata metastático

En los pacientes con enfermedad metastásica, tres de cada cuatro casos tratados con hormonoterapia experimentan un descenso rápido de PSA hasta valores inferiores a 4 ng/mL. El valor más bajo (*nadir*) de PSA se suele alcanzar entre los 2,5 y los 4 meses, siendo los pacientes con enfermedad metastásica mínima los que experimentan un mayor porcentaje de respuesta en comparación con los que presenten un mayor número de metástasis (92% vs. 70%).

No se han observado hasta el momento diferencias sustanciales que favorezcan el uso del bloqueo androgénico máximo frente a la castración quirúrgica u hormonal aislada. Tanto la orquiectomía como los análogos de la GnRH tienen similares resultados en lo referente a supervivencia de los pacientes y en lo referente al tiempo de permanencia libre de progresión de la enfermedad; en este sentido, varios meta-análisis han encontrado beneficios clínicos solo marginales en términos de supervivencia global para el bloqueo androgénico completo (2-3% a los 5 años). No parece tampoco haber diferencias significativas de resultados de distintos análogos de la LHRH entre sí.

Otra cuestión que está siendo objeto de debate es si el tratamiento hormonal se puede aplicar inmediatamente tras el diagnóstico de la enfermedad metastásica o diferirlo al momento en que aparezcan signos o síntomas de progresión tumoral. No obstante, los datos clínicos parecen apoyar la opción del tratamiento precoz, con mayores tasas de supervivencia y menos de probabilidades de progresar y morir por cáncer.



Finalmente, también se ha planteado la opción de desarrollar la hormonoterapia del cáncer de próstata de forma intermitente frente al tratamiento continuo. El tratamiento intermitente consiste en un ciclo de inducción de 3 a 6 meses de análogos de GnRH y antiandrógenos. Si el PSA desciende, se suspende el tratamiento y los pacientes son controlados simplemente determinando los valores del PSA cada 3-6 meses. En el momento en el que el PSA ascienda por encima de 10 ng/ml se reinicia el tratamiento hormonal mediante bloqueo androgénico completo, durante otros 3-6 meses y se suspende nuevamente si el PSA desciende, y así sucesivamente hasta que no haya una respuesta satisfactoria. Aunque hay algunos estudios clínicos que no han encontrado diferencias en cuanto a la supervivencia global, sí se ha observado una menor incidencia de efectos secundarios en los tratados de forma intermitente. Por otro lado, el coste del tratamiento es obviamente menor.

Precisamente, el **coste del tratamiento del cáncer de próstata en el primer año tras el diagnóstico** ha sido objeto de un estudio^{xv} que ha analizado la utilización de recursos sanitarios en 2006, incluyendo cirugía, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia, en el primer año tras el diagnóstico, para los diferentes estadios del cáncer y en 5 países europeos, entre ellos España. Los costes se expresaron en euros de 2006, hallando que, en todos los países (Gran Bretaña, Alemania, Francia, Italia y España), la mayor proporción de pacientes se ubicaba en el estadio II, seguido habitualmente del estadio III (menos en nuestro país, que fue seguido del estadio I). Respecto de los tratamientos observados, el mayor porcentaje correspondió a la prostatectomía radical en todos los estadios del cáncer. Por su parte, la orquiectomía (como método de castración quirúrgica) o la castración mediante quimioterapia, no fue un tratamiento habitual. Asimismo, sólo una pequeña proporción no presentaba tratamiento, clasificándose como vigilancia activa o espera vigilante. La radioterapia fue más habitual en las primeras fases del cáncer tras el diagnóstico que en las más avanzadas, al igual que la cirugía. La hormonoterapia fue, en todos los casos, la alternativa más utilizada en los pacientes avanzados.

En la fase de tratamiento inicial, el coste medio por paciente osciló entre algo más de 3.000 € (Gran Bretaña y España) hasta más de 5.000 € (Italia y Francia). En estos últimos casos, la cirugía fue el determinante del coste. Asimismo, el tratamiento inicial del estadio IV fue menor que en otros estadios en todos los países, excepto Alemania (debido al alto uso de quimioterapia y hormonoterapia). El coste total nacional a un año fue menor en Gran Bretaña y España (100-150.000 €), seguido de Italia (200.000 €), Alemania (250.000 €) y Francia (300.000 €). Este estudio muestra diferencias considerables entre los diferentes países analizados, a pesar de la existencia de unas recomendaciones comunes, publicadas en las Guías Europeas. En definitiva, el coste del tratamiento inicial del cáncer de próstata es considerable, particularmente en el cáncer localizado.

Complicaciones de la supresión androgénica: osteoporosis

El hipogonadismo inducido por la supresión androgénica prolongada es una de las causas principales de osteoporosis secundaria en el varón, por lo que la pérdida de masa ósea es un



efecto secundario habitual en pacientes con cáncer avanzado de próstata, con el correspondiente incremento del riesgo de fracturas óseas, lo que afecta negativamente en la supervivencia global de estos pacientes. En particular, en España la tasa de osteoporosis en los pacientes con cáncer avanzado de próstata llega alcanzar el 80% a los 10 años de seguimiento con tratamiento hormonal, siendo el triángulo de Ward (en la cabeza del fémur) la zona que se suele detectar un mayor porcentaje de pacientes con osteoporosis, seguido del cuello femoral y de la columna lumbar^{xvi}. Se ha comprobado que el riesgo de fractura de cadera se duplica en los pacientes tras 5 años de tratamiento hormonal, sin que se aprecien diferencias significativas entre las distintas modalidades de tratamiento hormonal, siendo la pérdida ósea especialmente acentuada durante el primer año de tratamiento.

El **denosumab** (*Prolia*[®]) es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al RANKL (*Ligando del Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*), impidiendo la unión al receptor (RANK) y, con ello, la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, así como la activación de los osteoclastos maduros, acortando su vida útil; en definitiva, actúa reduciendo la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical^{xvii}. Ha sido autorizado para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas vertebrales.

La eficacia del denosumab en esta indicación fue contrastada en un ensayo clínico controlado con placebo, llevado a cabo a lo largo de cinco años, tres de ellos con tratamiento, incluyendo pacientes con historial de fracturas vertebrales^{xviii}. Los resultados mostraron diferencias en la densidad mineral ósea de 5-7% vs. placebo en diversas localizaciones al segundo año de tratamiento, diferencias que aumentaron al 6-8% el tercero, mientras que la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue del 1,5% vs. 3,5%. Los efectos diferenciales del denosumab se mantuvieron al considerar aisladamente diferentes subgrupos: ancianos, historial de fracturas previas, muy baja densidad mineral ósea o niveles elevados de C-telopéptido y de fosfatasa alcalina.

También el **zoledronato** (*EFG, Steozol*[®], *Zometa*[®]) está autorizado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

Tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente: Quimioterapia

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata metastático tratados con hormonoterapia experimentan, al cabo de una media de dos años, una progresión tumoral con elevación de las cifras de PSA plasmático, alcanzando un estado que se denomina de hormonorresistencia cuya mediana de sobrevida es de 12 a 18 meses. Uno de los elementos destacados para explicar la aparición de resistencia al tratamiento hormonal es la mutación que se produce en el receptor de andrógenos.

Debido a estas mutaciones, los antiandrógenos dejan de ser antagonistas del receptor para convertirse en agonistas. Por ello, en los pacientes sometidos a bloqueo androgénico completo, la primera maniobra que se debe realizar al diagnosticarse la hormonorresistencia del tumor es la suspensión del antiandrógeno. Con esta maniobra los niveles de PSA descienden al menos un 50% en uno de cada cinco casos y la misma proporción está libres de progresión durante 12 meses o más; la mediana de sobrevida tras suspender el antiandrógeno se aproxima a los 2 años e incluso en los casos sin evidencia radiológica de metástasis la mediana de sobrevida sobrepasa los tres años.

El papel de la **quimioterapia** en el cáncer de próstata era, hasta hace poco tiempo, muy cuestionado. Sin embargo, actualmente se acepta el uso de potentes agentes antineoplásicos en el cáncer metastático de próstata hormono-independiente, con el objetivo de disminuir el crecimiento del cáncer y reducir el dolor, obteniéndose respuestas parciales objetivas que alcanzan entre el 10 y el 40% de los casos.

Antineoplásicos actualmente empleados en cáncer de próstata metastático

El **docetaxel** (EFG, Docetaxel Ebewe®, Docetaxel Hospira®, Taxotere®) es un análogo sintético del **paclitaxel** (Taxol®), cuyo efecto antitumoral se basa en la interrupción de la función de los microtúbulos en el mantenimiento de la morfología y la división celular. El mecanismo de este efecto difiere del de los alcaloides de la vinca rosada, ya que mientras estos impiden la polimerización de la tubulina – y con ello la síntesis de los microtúbulos – los taxanos inhiben la despolimerización e inducen una polimerización anómala de las tubulinas; los microtúbulos formados así presentan más puntos de crecimiento que los fisiológicos, con lo que son más cortos y menos tubulares; de hecho, tienen el aspecto de una cinta aplanada. El resultado es la formación de auténticos nudos entre los microtúbulos formados, hasta el punto de hacerlos no funcionales. Con ello se impide la división celular y el resto de actividades en las que están implicados los microtúbulos, entre ellas la angiogénesis y la metástasis tumoral^{xix}.

Además, los taxanos reducen la expresión de *bcl-2*, uno de los oncogenes que actúan bloqueando la apoptosis. También estimulan la síntesis de enzimas y factores de transcripción relacionados con la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación. Cuando se usan con concentraciones menores de las que producen citotoxicidad, los taxanos actúan inhibiendo la angiogénesis. Además tiene un efecto radiosensibilizante al impedir la progresión del ciclo celular en G₂, que es cuando la célula es más susceptible al daño inducido por las radiaciones ionizantes. La resistencia tumoral a los taxanos se puede producir por varios mecanismos: presencia de pseudogenes, inducción del fenotipo MDR (*multidrug resistance*), regulación de los genes que regulan la apoptosis: *p53*, *bcl-2*, etc.

En combinación con prednisona o prednisolona, el **docetaxel** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas. De hecho, actualmente es considerado como el antineoplásico de referencia y de primera elección en esta indicación. Es capaz de provocar una disminución del PSA igual o mayor al 50% en el 45%

de los casos, aumento de la sobrevida y disminución del dolor comparado con mitoxantrona y prednisona. En este sentido, un 18,6% de los casos tratados con docetaxel sobrevivieron 3 años o más frente al 13,5% de los casos tratados con mitoxantrona. Su efecto adverso más frecuente es la granulocitopenia, siendo comunes también vómitos, diarrea, fatiga, eventos musculoesqueléticos, cambios en la uñas y neuropatía sensorial.

La combinación de docetaxel y **estramustina** (*Estracyt*[®]) ha mostrado una disminución del PSA igual o mayor al 50% en el 50% de los casos, con una mediana de sobrevida de 17,5 meses. También se ha asociado docetaxel con **capecitabina** (*Xeloda*[®]) observándose una disminución del PSA mayor o igual al 50% en un 68-73% de los casos, con una mediana de sobrevida de entre 17,7 y 22 meses.

Las opciones terapéuticas disponibles en los pacientes con progresión de la enfermedad tras el tratamiento con docetaxel son limitadas. Si el paciente ha respondido anteriormente al tratamiento con docetaxel, se puede considerar el retratamiento con el mismo; de hecho, en el 48% de los casos se ha observado un descenso de las cifras del PSA mayor o igual al 50%, con una sobrevida global de 16 meses, todo ello sin que se observaran incrementos de la toxicidad hematológica.

El **cabazitaxel** (*Jevtana*[®]) también forma parte del grupo de los taxanos; ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

La eficacia del cabazitaxel en los cuadros de cáncer metastásico de próstata fue probada mediante un amplio ensayo clínico^{xx}, mostrando la superioridad del cabazitaxel sobre la mitoxantrona en términos de eficacia, con un incremento medio de 2,4 meses en la supervivencia, con mejoras significativas en otros parámetros de eficacia clínica. Aunque se trata de una mejora modesta, la diferencia es clínicamente relevante, especialmente teniendo en cuenta que la naturaleza avanzada de este tipo de cuadros y la resistencia al docetaxel hace previsible que cualquier respuesta clínica no sea espectacular con éste ni con otros agentes antineoplásicos, al menos entre los conocidos actualmente. No obstante, no se observaron diferencias en lo relativo a la respuesta al dolor. Además, la condición se invierte en lo relativo a la toxicidad, netamente menor con la mitoxantrona que con el cabazitaxel, la cual recuerda obviamente a la de los otros taxanos actualmente utilizados en clínica (paclitaxel y docetaxel), por lo que no constituye ninguna sorpresa su notable perfil toxicológico, con predominio hematológico y digestivo.

La **mitoxantrona** (*Novantrone*[®], *Pralifan*[®]) es empleada en combinación con corticosteroides, como quimioterapia inicial para el tratamiento de pacientes con dolor causado por cáncer de próstata avanzado resistente al tratamiento hormonal. Su papel en la quimioterapia del cáncer



de próstata hormonorresistente ha ido perdiendo protagonismo a favor de los taxanos. Algo parecido ha ocurrido con el **fluorouracilo (EFG)**.

El **bevacizumab (Avastin®)** es un anticuerpos monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la angiogénesis tumoral, inhibiendo así la unión del VEGF a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. En este sentido, la asociación de docetaxel y bevacizumab ha mostrado una disminución del PSA igual o mayor al 50% en el 55% de los pacientes resistentes a docetaxel, con una respuesta parcial en el 37,5% y una mediana de sobrevida global de 9 meses. No obstante, esta indicación no ha sido autorizada en la Unión Europea por el momento.

Finalmente, la incorporación de la **abiraterona (Zytiga®)** no solo ha ampliado el arsenal terapéutico en las terapia hormonal del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos, sino que ha demostrado un cierto papel en el tratamiento del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad haya progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. En este sentido, los datos clínicos muestran^{xxi} una significativa actividad de la abiraterona, con un aumento medio de alrededor de 4 meses de supervivencia, con efectos muy significativos también sobre otros parámetros analizados, como las tasas y tiempos de progresión tumoral o la reducción del dolor en los pacientes.

Un reciente estudio^{xxii} ha evaluado la eficiencia de las últimas alternativas disponibles respecto a los tratamientos anteriores en el cáncer de próstata metastático resistente a la privación androgénica. El estudio se realizó en Estados Unidos, comparando la eficiencia de la abiraterona y el cabazitaxel respecto de la prednisona y la mitoxantrona. La conclusión fue que la abiraterona mostró una mayor eficiencia en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado resistente a la castración que el cabazitaxel.

Medicamentos en investigación clínica en España

A finales de junio de 2013 había alrededor de 50 ensayos clínicos en fase de desarrollo en España relativos medicamentos utilizados para el diagnóstico o el tratamiento del cáncer de próstata^{xxiii}. Muchos de ellos se llevan cabo con medicamentos que aún no están comercializados en España; en otros casos, sí lo están, buscando nuevas indicaciones o pautas más adecuadas. Merecen la pena destacar los siguientes⁶:

⁶ Se indica con un asterisco (*) aquellos que ya están comercializados en España. Si no se indica otra cosa, la indicación autorizada es cáncer de próstata.



- **Hormonoterapia**

- o *Superagonistas de receptores de hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH)*
 - Leuprorelina*
 - Triporelina*
- o *Antagonistas de receptores de hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH)*
 - Degarelix
- o *Antagonistas de receptores androgénicos*
 - Enzalutamida (MDV3100)
- o *Inhibidores del CYP17*
 - Abiraterona*
 - CFG920
 - Orteronel

- **Quimioterapia**

- o *Taxanos*
 - Cabazitaxel*
 - Docetaxel*
- o *Inhibidores de tirosina cinasas*
 - Cabozantinib: inhibe selectivamente la c-Met y el VEGFR-2.
 - Sunitinib* (actualmente en cáncer renal y GIST): inhibe PDGFR, VEGFR (1, 2 y 3), KIT, FLT3, CSFIR y RET.
- o *Inhibidores de la angiogénesis tumoral*
 - Aflibercept: Inhibidor del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF-A y VEGF-2) y al Factor de Crecimiento Placentario (PGF).
 - Tasquinimod: Inmunomodulador relacionado con el imiquimod, induce la liberación de interferones, Factor de Necrosis Tumoral (TNF) e interleucina 2 (IL-2), entre otros quimiocinas. Bloquea la S100A9, una proteína inmunomoduladora que promueve el desarrollo tumoral, su angiogénesis y participa en el establecimiento de los nichos premetastáticos.
 - Paladio Bacteriofóbido (Tookad®): Se utiliza como agente fotosensibilizante (terapia fotodinámica), que es activado en el torrente sanguíneo mediante láser de frecuencia determinada, dañando selectivamente la estructura vascular del tumor prostático y provocando la consiguiente necrosis de éste.
 - Zilotentan (ZD4054): es un inhibidor selectivo del receptor A de la endotelina (ET_A), relacionado con ambrisentán y otros análogos utilizados en hipertensión pulmonar.
- o *Inhibidores de la clusterina*
 - Custirsen (OGX011): La clusterina es una proteína sobreexpresada en células tumorales que parece jugar un papel determinante en la supervivencia de dichas células, incrementando la tasa de progresión tumoral y potenciando los mecanismos de resistencia a la

hormonoterapia, quimioterapia y radioterapia. El custírsen se suele asociar a agentes citotóxicos, en particular el docetaxel.

- *Inmunomoduladores*
 - Lenalidomida* (actualmente en mieloma múltiple)
- Anticuerpos monoclonales
 - Ipilimumab* (actualmente en melanoma): Se une selectivamente al CTLA-4, el cual impide la activación de los linfocitos T; por consiguiente, ipilimumab potencia la acción citotóxica antitumoral de los linfocitos T.
- Vacunas antitumorales
 - Prostvac®: Contiene transgenes de antígeno prostático específico (PSA) y de moléculas coestimuladoras de linfocitos T múltiples (TRICOM). Actúan sobre las células presentadoras de antígenos (APC), generando proteínas que son expresadas sobre la superficie de las APC en un contexto inmune. La interacción entre estas APC con los linfocitos T da lugar a una respuesta inmune antitumoral.
- Otros
 - Metástasis/Fracturas óseas
 - (²²³Ra) Cloruro de radio
 - Denosumab*
 - Zoledronato*
 - Trombosis inducida por quimioterapia
 - Semuloparina: una heparina de bajo peso molecular desarrollada para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer con alto riesgo de TEV y que estén siendo tratados con quimioterapia.
 - Diagnóstico PET
 - (¹⁸F) Fluorocolina

El papel del farmacéutico

Aspectos generales

El cáncer de próstata supuso uno de cada cuatro nuevos casos de cáncer diagnosticados en varones en España en 2012, siendo el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en estos. Asimismo, el número de varones españoles que murieron debido a un cáncer de próstata en 2012 supone cerca del 9% de todas las defunciones por cáncer en hombres en España, solo por debajo del cáncer de pulmón (26%) y del cáncer de colon (13%).

Estos datos indican claramente la extraordinaria importancia que tiene el cáncer de próstata y, en consecuencia su prevención, su detección precoz y su tratamiento. En este sentido, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano en el ámbito de la oficina de farmacia facilita el ejercicio activo de una labor asistencial de gran calado. Todo ello sin olvidar la prestación específica de dispensación, asesoramiento y seguimiento farmacoterapéutico especializado, amén de otras cuestiones no menos relevantes, como aspectos nutricionales, higiénicos, dispositivos y ayudas técnicas, etc.



Dado que la etiología del cáncer de próstata no es bien conocida, es difícil proponer la promoción de medidas higiénico-sanitarias destinadas a su prevención. Únicamente, considerando los diversos factores implicados pueden adoptarse algunas sugerencias e informaciones útiles para los eventuales pacientes o candidatos a serlo. En particular, es recomendable – obviamente, no solo para la prevención del cáncer de próstata – moderar el consumo de grasas animales y de carnes rojas, tener actividad física regular y adecuada a las condiciones de cada persona; mantener una adecuada higiene sexual y evitar tanto el tabaquismo como el consumo inmoderado de alcohol. Curiosamente, se ha detectado una clara relación inversa entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de próstata, especialmente entre los pacientes con exceso de peso.

Un aspecto especialmente relevante es la existencia de antecedentes familiares, ya que cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, se duplica el riesgo y cuando dos o más familiares consanguíneos se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Aproximadamente, uno de cada diez casos son auténticos cánceres de próstata hereditarios (tres o más familiares afectados o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir, antes de los 55 años). En los pacientes con cáncer de próstata hereditario éste suele tener un comienzo 6-7 años antes que los casos espontáneos, pero no difiere en otros sentidos.

Detección precoz

La colaboración en la detección precoz del cáncer de próstata es fundamental, en la medida en que un diagnóstico temprano puede afectar de forma decisiva a su tratamiento y evolución. Por ello, es importante que el farmacéutico, en el ámbito de la oficina de farmacia, pueda detectar algún indicio que pudieran presentar algunas personas y, en su caso, recomendar la visita al médico de familia o al urólogo a fin de confirmar o desechar cualquier sospecha inicial. En este sentido, la labor del farmacéutico puede ayudar a detectar y encauzar precozmente hacia el médico algunos casos que, de otra manera, podrían acudir con un retraso que, en el ámbito del cáncer prostático, tiene un efecto desfavorable sobre el pronóstico. Como siempre, la colaboración coordinada de los diferentes profesionales sanitarios resulta imprescindible.

El cáncer de próstata es generalmente asintomático en los estadios iniciales, cuando el tumor se encuentra localizado en el interior de la próstata (T1 y T2), e incluso puede no producir síntomas aunque haya invadido la cápsula o las vesículas seminales (T3). Los síntomas clínicos se relacionan con la presencia de metástasis en los huesos (dolor, fracturas, compresión medular) e invasión masiva de ganglios linfáticos (edemas de extremidades inferiores). En los tumores de gran tamaño, se pueden producir síntomas miccionales obstructivos o retención aguda de orina por la compresión uretral, que **pueden ser confundidos con cuadros de adenoma prostático benigno** (hiperplasia prostática). Asimismo, si el tumor invade la vejiga puede aparecer hematuria (sangre en la orina). Obviamente, ante la persistencia de cualquiera

de estos síntomas o signos es menester recomendar la visita al médico en el plazo más breve posible.

No existen suficientes datos que demuestren que el cribado sistemático del cáncer de próstata mediante la simple determinación anual del antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad. Por este motivo actualmente no se considera apropiado el cribado colectivo y sistemático anual del cáncer de próstata, ni siquiera a partir de una determinada edad. Alternativamente, se ha propuesto la determinación inicial del PSA en los varones con 40 años de edad, a partir de la cual se establece el intervalo de cribado posterior en función de los resultados, habitualmente cada 8 años en los varones con un valor inicial de PSA ≤ 1 ng/ml, sin que sean necesarios nuevos determinaciones de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal ≤ 3 ng/ml.

En los pacientes asintomáticos, los antecedentes específicos de la enfermedad y una determinación del PSA complementada con un tacto rectal son las recomendaciones relativas al seguimiento sistemático tras el tratamiento con intención curativa (cirugía y/o radioterapia), que deben realizarse 3, 6 y 12 meses después del tratamiento, luego cada 6 meses hasta los 3 años y, posteriormente, de forma anual. En general, tras una prostatectomía radical, una concentración sérica de PSA superior a 0,2 ng/ml se asocia a enfermedad residual o recidivante. Después de la radioterapia, una elevación del PSA más de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA se considera el signo más fiable de enfermedad persistente o recidivante.

Aspectos asistenciales farmacéuticos

Desde la oficina de farmacia es especialmente importante ofrecer un **servicio personalizado de dispensación (SPD)**, empleando para ello dispositivos adecuados para una correcta aplicación de las pautas posológicas y una adecuada adherencia al tratamiento de los medicamentos prescritos por el médico, ya que los pacientes con cáncer de próstata suelen estar polimedicados. Puede ofrecérsele al paciente o a su cuidador un **seguimiento farmacoterapéutico** que incluya la revisión del botiquín, a fin de eliminar todos los medicamentos caducados o potencialmente peligrosos que no hayan sido prescritos recientemente, así como advertir la posibilidad de peligrosas **interacciones farmacológicas**. En este sentido, es fundamental **evitar el consumo de ningún medicamento que no haya sido prescrito por el médico**, aunque sea de uso habitual.

Es importante asesorar a los pacientes sobre los posibles eventos adversos que pueden producirse durante el tratamiento con los fármacos específicamente indicados para el cáncer de próstata. Los análogos de GnRH – **leuprorelina** (*Procrin®* y *Eligard®*), **goserelina** (*Zoladex®*), **triptorelina** (*Decapeptyl®*, *Gonapeptyl®*), **buserelina** (*Suprefact®*) e **histrelina** (*Vantas®*) – no son especialmente tóxicos. La mayoría de los pacientes presenta pérdida de libido, disfunción eréctil y sofocos; cuando estos últimos llegan a ser especialmente molestos, el médico responsable suele prescribir pequeñas dosis de estrógenos o de agentes antiandrógenos. En cualquier caso, el efecto adverso más relevante de estos fármacos es el *flare up*, que se

produce en respuesta al brusco incremento de la testosterona plasmática durante los primeros 7 días tras la aplicación de la primera dosis del análogo de GnRH. Se observa en el 6-10% de los casos y se manifiesta clínicamente en los pacientes como dolor óseo, obstrucción urinaria y, en los casos más graves (y menos frecuentes, afortunadamente), compresión medular, que puede llegar a producir paraplejia. Afortunadamente, la aparición del *flare up* puede paliarse o incluso evitarse con la administración de antiandrógenos desde 7 días antes de la aplicación del análogo de GnRH, por lo que es frecuente que el médico proceda a su prescripción.

La **ciproterona** (*Androcur®*) y el **megestrol** (*Megefren®* y *Borea®*) son utilizados precisamente para el tratamiento de los sofocos producidos por la supresión androgénica. Entre sus efectos secundarios pueden citarse pérdida de la libido y de la potencia sexual, ginecomastia y mastodinia (dolor mamario), cardiopatía isquémica y enfermedad tromboembólica y edema periférico.

La **flutamida** (*EFG, Eulexin®, Grisetin®, Prostacur®*) no se utiliza en monoterapia, sino en combinación con algún análogo de GnRH. Sus efectos adversos más frecuentes son ginecomastia, diarrea – que puede llegar a ser lo suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento de algunos pacientes – y alteraciones de la función hepática. Por su parte, los efectos adversos más frecuentes la **bicalutamida** (*EFG, Bicarbex®, Casodex®, Pencial®, Probic®*) son mastodinia (dolor mamario), ginecomastia y diarrea, aunque esta última solo excepcionalmente alcanza una intensidad que obliga a suspender el tratamiento.

En cuanto a la **abiraterona** (*Zytiga®*), las reacciones adversas observadas con más frecuencia son hipopotasemia (que puede manifestar como calambres musculares), hipertensión y edema periférico. Los fármacos específicamente citotóxicos (docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, capecitabina, etc.) suelen ser administrados en el ámbito hospitalario.

Finalmente, debería hacerse un especial esfuerzo en **desacreditar las terapias “milagrosas”**, que algunos individuos o empresas sin escrúpulos anuncian, generalmente a través de internet o incluso en medios de comunicación generalistas, porque manipulan emocionalmente – y desvalijan económicamente – a los pacientes y a sus familias, ofreciendo garantías de unos resultados que en ningún caso van a conseguir.



Bibliografía

- ⁱ Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 3: iii30-36. doi: 10.1093/annonc/mdq090.
- ⁱⁱ Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, Pedrosa, E. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp.* 2013; 37(1): 12-9.
- ⁱⁱⁱ World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- ^{iv} American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>
- ^v Chéchile GE. Tratamiento farmacológico de los tumores urogenitales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 265-294.
- ^{vi} Johnson D. Gleason 7: ¿una nueva categoría de riesgo? *The ProstateNet*. <http://www.theprostatenett.org/espanol/gleason7.html>
- ^{vii} Discacciati A, Orsini N, Andersson SO, Andrén O, Johansson JE, Mantzoros CS, Wolk A. Coffee consumption and risk of localized, advanced and fatal prostate cancer: a population-based prospective study. *Ann Oncol.* 2013 Mar 18 [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/annonc/mdt105
- ^{viii} Heidenreich A (chair), Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf
- ^{ix} Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2008; 174(2)(Suppl 1):600 abstract #1751.
- ^x Thompson IM, Pauley DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2239-46.
- ^{xi} D'Amico AV, Crook JM, Beard CJ, DeWeese TL, Hurwitz M, Kaplan ID. Radiation therapy for prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., eds. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011: chap 104.
- ^{xii} Cuéllar S. Abiraterona (Zytiga®). *Panorama Actual Med.* 2012; 36(351): 154-63.
- ^{xiii} Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; the COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368: 138-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
- ^{xiv} Osanto S, Van Poppel H. Emerging novel therapies for advanced prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2012; 4(1): 3-12.
- ^{xv} Fourcade R, Benedict A, Black L, Stokes M, Alcaraz A, Castro R. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain, and the UK. *BJUI.* 2009; 105: 49-56.
- ^{xvi} Abascal JM. Estudio de la osteoporosis inducida por la privación androgénica en pacientes con cáncer de próstata. Tesis doctoral, junio 2010. http://biblioteca.universia.net/html_bura/ficha/params/id/38614731.html
- ^{xvii} Cuéllar S. Denosumab (Prolia®). *Panorama Actual Med.* 2011; 35(347): 815-24.
- ^{xviii} Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(8): 745-55.
- ^{xix} Cuéllar S. Cabazitaxel (Jevtana®), en cáncer de próstata. *Panorama Actual Med.* 2011; 35(347): 830-6.
- ^{xx} de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010; 376(9747): 1147-54.
- ^{xxi} de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1995-2005.
- ^{xxii} Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S et al. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: A cost-effectiveness analysis. *PLOS ONE.* 2013; 8(5): e64275.
- ^{xxiii} European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>