

CÁNCER DE PRÓSTATA

Pedro C Lara Jiménez⁽¹⁾, Francisco Déniz Guerra⁽²⁾, Ana Ruiz Alonso⁽¹⁾, Beatriz Pinar Sedeño⁽¹⁾, Marta Lloret Sáez-Bravo⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Oncología Radioterápica

⁽²⁾ Servicio de Urología 2

Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín"

Instituto Canario de Investigación del Cáncer

ÍNDICE:

1. **INTRODUCCIÓN**
 2. **EPIDEMIOLOGÍA**
 3. **ANATOMÍA PATOLÓGICA**
 4. **DIAGNÓSTICO**
 5. **ESTADIAJE**
 6. **TRATAMIENTO**
Generalidades
Tratamiento por estadios
 7. **SEGUIMIENTO**
 8. **PREVENCIÓN**
 9. **BIBLIOGRAFÍA**
-

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata que se presenta en varones de edad avanzada(media 72 años), es una enfermedad muy frecuente, cuya incidencia se ha incrementado de forma espectacular en los últimos años debido al diagnóstico de tumores aun asintomáticos, por el uso extendido de la determinación de PSA. El impacto que este diagnóstico precoz tiene en la supervivencia final de los pacientes está bajo discusión. La edad avanzada al diagnóstico, la conducta evolutiva lenta en muchos casos y la morbilidad de los tratamientos son factores a tener en cuenta. Los andrógenos actúan como promotores de la proliferación tumoral, acompañando a los factores hereditarios y genéticos como causantes de la

enfermedad. El impacto de las dietas ricas en grasa o la obesidad están más discutidos. Los adenocarcinomas representan el 95% de todos los tumores, progresando desde la próstata hacia órganos pélvicos adyacentes, regiones ganglionares o diseminación metastásica, mayoritariamente ósea. La indicación de tratamiento vendrá dada en primer término por la edad del paciente y su esperanza de vida, ya que pacientes añosos o con enfermedades intercurrentes graves, el cáncer de próstata no reducirá su supervivencia. En pacientes susceptibles de ser tratados, la cirugía y la radioterapia representan las únicas armas terapéuticas de carácter local. Así en tumores confinados a la próstata, la cirugía radical o la radioterapia ofrecen tasas de curaciones similares. En tumores localmente avanzados la irradiación es el tratamiento de elección asociada a hormonoterapia adyuvante. Los tumores metastásicos han de ser tratados con hormonoterapia y radioterapia paliativa.

2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente entre varones americanos y el segundo más frecuente tras el cáncer de pulmón en nuestro país. Si bien 1 de cada 5 varones americanos sufrirá la enfermedad, solo un 3% de los mismos fallecerá por la enfermedad. Este bajo riesgo biológico de muchos de estos tumores, definirá la conducta terapéutica en muchos casos. De entre los factores de riesgo de desarrollar la enfermedad se incluyen:

- **Edad:** es el factor de riesgo más importante. La probabilidad de padecer un tumor aumenta con la edad, así un varón de 80 años, tiene un 70% de probabilidad de tener por lo menos evidencias histológicas de carcinoma. Por otro lado, los varones mayores 50 años tienen un 42% de probabilidad de padecerlo y un 2.9% de morir por su causa. En todas las edades los sujetos de raza negra tienen mayor incidencia que en blancos
- **Dieta:** Si bien se ha descrito una asociación entre el carcinoma de próstata y la ingesta total de grasas en la dieta, esta solo se ha demostrado en la mitad de los estudios casos-controles publicados hasta la fecha. Solo la cantidad de grasas poliinsaturadas se ha asociado de forma estadística en los tres estudios disponibles con el riesgo de padecer cáncer. Similares consideraciones pueden hacerse sobre el posible papel protector de la ingesta de frutas y vegetales
- **Raciales:** Las diferencias genéticas entre las diferentes razas podrían tener un papel importante, aunque a veces es difícil separarlo de factores ambientales, dietéticos y culturales. Además la peor supervivencia de los varones de raza negra, podría estar relacionada con las diferencias en el acceso a tratamientos médicos adecuados

- **Genéticos, familiares:** Existe una relación importante de tipo familiar, de modo que si un familiar de primer grado ha padecido la enfermedad, las probabilidades se multiplican por dos con respecto a la población general. Aproximadamente el 9% de los casos tienen origen genético. Existen una gran variedad de genes y loci relacionados con mayor susceptibilidad de padecer cáncer de próstata, en su mayoría con casos por debajo de los 65 años (Tabla 1)
- **Hormonales:** Los andrógenos actúan como promotores de la proliferación de las células prostáticas. La testosterona es modificada por la enzima 5-alfa-reductasa en dihidrotestosterona, hormona con mayor afinidad por el receptor de andrógenos. Los niños nacidos con alteraciones de esta enzima, aparte de mostrar alteraciones en el desarrollo de los órganos genitales, no desarrollan cáncer de próstata. Además los hombres castrados antes de la pubertad no sufren esta enfermedad. Los niveles de dihidrotestosterona y la incidencia de cáncer de próstata son más elevados en varones de raza negra, que en blancos y que en japoneses. Finalmente la privación androgénica, llevan a la apoptosis de las células normales y tumorales de la próstata.

Gen/loci	Localización	Características fenotípicas propuestas
HPC1	1q24-25	Edad al diagnóstico menor de 65 años
		Gleason alto y enfermedad avanzada
PCAP	1q42.2-43	Edad al diagnóstico menor de 65 años
CAPB	1p36	Edad al diagnóstico menor de 65 años
HPC20	20q13	Edad avanzada al diagnóstico
BRCA1	17q21	Edad al diagnóstico menor de 65 años Edad temprana entre portadores de mutaciones Ashkenazi
BRCA2	13q-12-13	Edad al diagnóstico menor de 65 años Edad temprana entre portadores de mutaciones Ashkenazi
RNASEL	1q24-25	Desconocida
ELAC2/HPC2	17p	Desconocida
MSR1	8p22	Desconocida

Tabla1. Genes y loci que podrían estar relacionados con susceptibilidad de padecer cáncer de próstata

3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La mayoría de los cánceres de próstata (70%) asientan en la zona periférica del tumor, que representa el 70% del peso de la glándula prostática. La zona de transición (24%) de los tumores y la zona central (8%) de todos los casos son asientos menos frecuentes de esta enfermedad. La localización tumoral influye en las posibilidades de diagnóstico ya que la zona de transición y la central son inaccesibles al tacto rectal, siendo de utilidad en esos casos la ecografía transrectal. Gracias a que la mayoría de los cánceres asientan en la zona periférica, el tacto rectal es un arma diagnóstica cómoda, útil y barata. El Adenocarcinoma es el tipo histológico más común (90%) y proviene del epitelio

glandular. El Carcinoma transicional es mucho menos frecuente (5%) y se origina en el urotelio que tapiza la uretra prostática. Otras estirpes histológicas son el Carcinoma mucinoso y el Carcinoma en células en anillo de sello, siendo este último muy poco frecuente y potencialmente agresivo.

La gradación histológica usada en los carcinomas de próstata es la clasificación de Gleason. Esta escala estudia por un lado la anaplasia y por otro la desestructuración de las células. Existen 5 grados para cada característica, y el resultado se obtiene sumando el resultado de la biopsia menos diferenciada y la más diferenciada, del modo siguiente:

Gleason 2-4	carcinoma bien diferenciado
Gleason 5-7	carcinoma moderadamente diferenciado
Gleason 8-10	carcinoma mal diferenciado

El grado histológico es un factor pronóstico muy importante en tumores localizados. Así tumores de muestren grados altos de la clasificación de Gleason, muestran altas tasas de progresión tumoral a distancia, con independencia de la extensión local de la enfermedad.

Este tipo de tumores tienen una extensión local desde la próstata hacia la propia cápsula y vesículas seminales. Invade vejiga y con menor frecuencia, recto y uretra. La diseminación linfática se produce a ganglios linfáticos obturadores, ganglios presacros y preciaáticos y cadenas ilíacas externas e internas. La diseminación hemática: ósea, pulmón e hígado.

El riesgo de portar enfermedad subclínica nodal varía del 0% en T1a a 55% en T3. Así mismo el riesgo de desarrollar metástasis a distancia alcanza hasta el 50% de los tumores con afectación capsular o de vesículas seminales. Este hecho condiciona, no solo, los estudios diagnósticos a realizar en el momento del descubrimiento del tumor primario, sino también las características de los tratamientos

4. DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad varían en función de la zona en la que se encuentre el tumor y la extensión del mismo. Hemos de recordar que con mayor frecuencia se diagnostican pacientes que no sufren síntoma alguno de su enfermedad. Los tumores que asientan en la zona periférica suelen ser asintomáticos en estadios precoces. Aquellos que asientan en la zona de transición presentan manifestaciones de prostatismo, ya que el tumor va a comprimir la uretra prostática. Así el paciente referirá tenesmo, disminución de la fuerza e intermitencia del chorro urinario, goteo postvaciamiento, urgencia e incontinencia. Estos síntomas son similares a otras patologías urológicas. En estadios avanzados las manifestaciones clínicas aparte de la hematuria serán las de la invasión, de

tal forma, que si invade vesículas seminales encontraremos hemospermia, si afecta a la red neurovascular, el paciente presentará impotencia y si padece metástasis óseas, se manifestará como dolor principalmente en el esqueleto axial y las extremidades.

Junto a una adecuada historia clínica, la exploración física ha de incluir el tacto rectal. En fases tempranas podemos palpar una próstata normal o un nódulo duro, aislado y bien delimitado. En fases tardías se objetiva aumento de tamaño de la próstata que tiene consistencia pétrea y está mal delimitada.

Entre las pruebas a realizar para el diagnóstico y evaluación de la enfermedad local se incluyen el PSA, una glicoproteína de cadena única producida por las células epiteliales de los acinos y conductos glandulares, que en condiciones normales se secreta hacia la luz de los conductos prostáticos, detectándose en el plasma seminal a altas concentraciones. Niveles elevados (mayores de 4 ng/ml) son patológicos y deben ser estudiados. Sin embargo, esta proteína no es cáncer específica y puede estar elevada en otras patologías benignas de la próstata como HBP o prostatitis. Existen otros parámetros específicos de PSA que ayudan a discernir entre neoplasias benignas y malignas, como son:

- **Densidad PSA:** es el cociente de PSA en el plasma por el volumen de la próstata determinado mediante ecografía. Cuando el valor es $>0.5\text{ng/ml}$ es sugestivo de cáncer.
- **Velocidad del PSA:** es la rapidez en el incremento de los valores de la PSA en sucesivas determinaciones. Cuando hay un incremento $>0.75\text{ ng/ml}$ anual, es sugestivo de cáncer.
- **Fración libre de PSA:** se determina dividiendo el PSA libre entre el PSA total. Cuando el valor es $< 0.11\text{ ng/ml}$ es sugestivo de cáncer.

La determinación de PSA no solo sirve para el diagnóstico de sospecha, sino también para conocer la extensión de la enfermedad, ya que en un 50% de los casos en el que $\text{PSA} > 10\text{ ng/mL}$, el cáncer ha salido de la próstata requiriendo algún tipo de estudio complementario para determinar esa extensión. Si valor de PSA es menor de 10 ng/mL , el cáncer estará limitado el órgano, no requiriendo otro tipo de estudios. Estas decisiones estarán moduladas por otros factores pronósticos, como el grado histológico y el estadio clínico.

La ecografía transrectal: Nos permite delimitar alteraciones de la ecogenicidad de la glándula prostática, observando lesiones sospechosas que son susceptibles de biopsia ecodirigida, para obtener

un diagnóstico anatomopatológico. En el caso de un paciente con sospecha de cáncer y una ecografía normal, se realiza una biopsia aleatoria por sextantes (tres tomas de un lóbulo y tres del otro). La ecografía nos informa de la afectación de la cápsula prostática o de la invasión de vesículas seminales. Es frecuente realizar un hemograma y bioquímica con la intención de conocer parámetros que definan la situación basal del paciente o muestren signos de enfermedad avanzada (alteraciones del perfil hepático, elevación fosfatasa alcalina).

El estudio de la extensión local del tumor se completará con TAC abdominopélvico o RNM, UIV cuando esté afecto el TUS o Cistoscopia, si existe afectación vesical. El TAC o RMN nos informan sobre la extensión local del tumor a órganos vecinos, la extensión regional (adenopatías pélvicas, paraorticas) y de la presencia de metástasis hepáticas del tumor. Se suele realizar cuando existe un tacto patológico, un Gleason mayor de 6 y una PSA mayor de 10ng/mL. El estudio de enfermedad metastásica incluirá Gammagrafía ósea, en caso de sospecha de metástasis óseas y Rx tórax, para las metástasis pulmonares.

5. ESTADIAJE

La clasificación más comúnmente utilizada es la TNM actualizada por American Joint Committee on Cancer(2002).

5.1 T: Tumor primario

- Tx: No se puede evaluar el tumor
- T0: No existen signos de tumor primario.
- T1: tumor no evidente clínicamente, no palpable o visible mediante técnicas de imagen.
- T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor al 5% del tejido resecado.
- T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor al 5% del tejido resecado.
- T1c: Tumor identificado mediante punción biopsica.
- T2: Tumor limitado a la próstata
- T2a: Tumor que afecta a la mitad o menos de un solo lóbulo.
- T2b: Tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos.
- T2c: Tumor que afecta a los dos lóbulos.
- T3: Tumor que se extiende a través de la cápsula.
- T3a: Extensión extracapsular unilateral.
- T3b: Extensión extracapsular bilateral.

- T3c: Tumor que invade la vesícula seminal.
- T4: Tumor fijo que invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales.
- T4a: Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras: cuello vesical, esfínter externo y recto.
- T4b: Tumor que invade el músculo elevador del ano y/o está fijado a la pared pélvica.

5.2 N: ganglios linfáticos regionales

- Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1: Metástasis en un sólo ganglio linfático, de diámetro máximo menor a 2 cm.
- N2: Metástasis en un solo ganglio linfático, de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor de 5 cm.
- N3: Metástasis en un ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 5 cm.

5.3 M: Metástasis a distancia

- M0: no existe metástasis a distancia.
- M1: existe metástasis a distancia
- M1a: Ganglios linfáticos no regionales.
- M1b: Metástasis ósea.
- M1c: Otras localizaciones.

5.4 Agrupación por estadios

I	T _{1a} , N ₀ , M ₀ G ₁
II	T _{1a} , N ₀ , M ₀ G _{2,3} T _{1b} , N ₀ , M ₀ T _{1c} , N ₀ , M ₀ T ₂ , N ₀ , M ₀
III	T ₃ , N ₀ , M ₀
IV	T ₄ , N ₁₋₃ , M1

6. TRATAMIENTO

6.1 Generalidades

La elección del tratamiento de los tumores de próstata no está exenta de controversia. A la hora de elegir una terapéutica adecuada tenemos que tener en cuenta por un lado el estadio del tumor, la edad del paciente y su esperanza de vida. Así se establece de forma general una estimación de esperanza de vida de 10 años para decidir entre el uso de tratamientos curativos locales (Cirugía, RT) o paliativos (HT). Hemos de tener en cuenta que la esperanza de vida de un varón español se sitúa en 78 años. Esto significaría que todos aquellos con edades superiores a 68 años, podrían tener un acceso limitado a tratamientos radicales locales. Resulta por tanto evidente la necesidad de individualizar la elección del tratamiento para cada paciente concreto. Probablemente un cambio de los 10 años de esperanza de vida en la siguiente tabla por 5 años sería más realista.

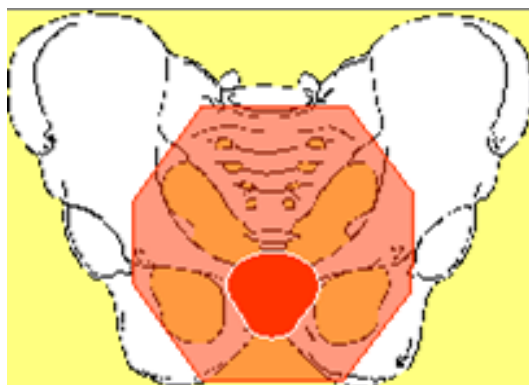
Para tratar este tumor contamos con tres armas terapéuticas que son:

- **Cirugía:**

Prostatectomía radical que incluye la extirpación de la próstata vesículas seminales, asociada a la disección ganglionar ileo-obturatriz y la reconstrucción de la vía urinaria

- **Radioterapia externa:**

Volumen pélvico mediante técnica de 4 campos (AP/PA,LD/LI) hasta una dosis de 50 Gy con un fraccionamiento convencional de 1,8-2 Gy/día, mediante fotones de alta energía (6-18 MeV). Se pretende el control de la posible enfermedad subclínica que portan los ganglios pélvicos y administrar una primera dosis de radiación al tumor. Posteriormente se administra un boost con similar técnica y fraccionamiento sobre volumen tumoral reducido de 20 Gy, hasta completar 70 Gy sobre las zonas de tumor clínico.



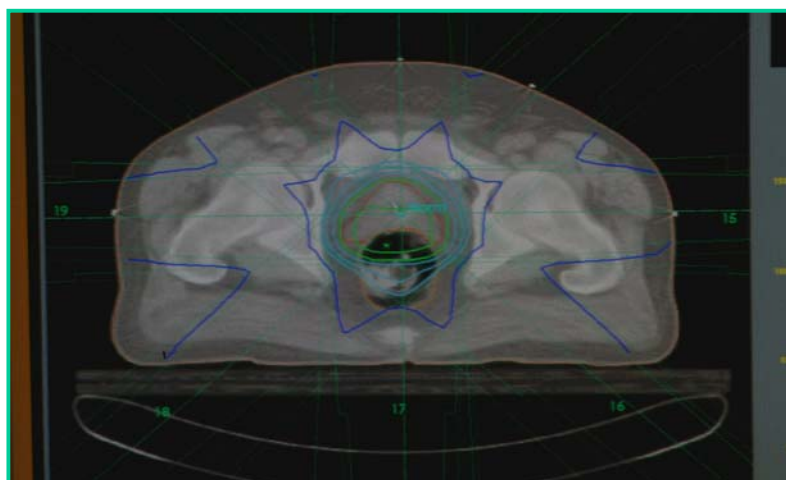


Figura 1. Irradiación pélvica de base y boost (superior). Técnica de irradiación con ocho campos, anterior, posterior, lateral derecho y lateral izquierdo y cuatro oblicuos (inferior)

- **Braquiterapia:**

Se utiliza braquiterapia intersticial mediante implantes permanentes de Iodo125, asegurando altas dosis de radiación en la próstata (120 Gy) y dosis muy reducidas en los órganos sanos adyacentes

- **Hormonoterapia:**

El carácter hormonodependiente de este tumor, debido al efecto promotor que los andrógenos tienen sobre las células prostáticas, permite la manipulación terapéutica de las fuentes naturales de hormonas en el varón. Así, la orquiectomía quirúrgica fue el primer tratamiento hormonal instaurado, limitando la producción de testosterona. Sin embargo hoy en día es mal aceptada por los pacientes, tanto por aspectos psicológicos como por la irreversibilidad del procedimiento. La ablación química con agonistas LH-RH es hoy en día el tratamiento de elección, debido a la comodidad de su administración (presentaciones depot de 3 meses) y la reversibilidad de la supresión hormonal. Finalmente los Antiandrógenos bloquean el receptor de andrógenos impidiendo la unión del ligando natural, disminuyendo drásticamente la estimulación hormonal y por tanto la proliferación tumoral. La combinación de la supresión de la fuente de andrógenos natural (ablación) y el bloqueo a nivel receptorial de los andrógenos originados en otras vías mediante antiandrógenos, se denomina Bloqueo Androgénico Completo(BAC).

6.2 Tratamiento por estadios

– Tumores localizados:

Tumores localmente avanzados o diseminados (T4, N1-N3, M1): En estas situaciones, lo avanzado de neoplasia, y el elevado riesgo de desarrollar enfermedad metastásica clínica en los casos de afectación local avanzada o afectación ganglionar, limitan la efectividad de tratamientos curativos locales, que presentan toxicidades importantes. Si a este hecho le sumamos, la especial conducta biológica de muchos de estos tumores y la avanzada edad que tienen muchos de estos pacientes al diagnóstico, tendremos que convenir que la filosofía de tratamiento ha de ser sistémica y con intención paliativa. Así, la mejor arma de la que disponemos es la hormonoterapia, indicándose generalmente una supresión androgénica total.

– Efectos secundarios de los tratamientos:

Es importante que el paciente sepa de antemano los efectos adversos de ambos tratamientos. Si tenemos en cuenta que Cx y RT tienen resultados similares, serán los efectos secundarios que el paciente encuentre más tolerables los que decidirán el tratamiento local elegido.

	A1	A2
<10 años	Vigilar cada 6 meses: tacto, eco y PSA	Hormonoterapia
>10 años	1. Prostatectomía radical 2. Braquiterapia exclusiva 3. RT externa sobre próstata	
	B o T2	
< 10 años	Hormonoterapia	
>10 años	1. Prostatectomía radical + linfadenectomía 2. Braquiterapia+ RT externa pelvis (<i>enf subclínica</i>) 3. RT externa (<i>pelvis +boost próstata</i>)	
	C o T3	
<10 años	Hormonoterapia	
>10 años	1. RT externa (<i>pelvis +boost próstata</i>)+HT adyuvante 3 años 2. HT neoadyuvante y Prostatectomía radical	

- **Prostatectomía:** impotencia sexual e incontinencia. Con un porcentaje mínimo 0.5-1% de mortalidad. La prostatectomía es una operación difícil que no todos los pacientes tienen condiciones médicas para recibir.
- **Radioterapia:**
 - **Agudos:** cistitis, tenesmo vesical; rectitis, diarreas, tenesmo rectal
 - **Tardíos:** rectorragia, perforación rectal, fibrosis de vejiga, esto cuando hablamos de radioterapia externa. En cuanto a la braquiterapia decir que sus efectos secundarios son casi inexistentes(prostatitis) ya que es una radioterapia muy localizada y no afecta a órganos vecinos.
 - **Hormonoterapia:** impotencia, pérdida de deseo sexual.

7. SEGUIMIENTO

El principal papel del PSA en cáncer de vejiga es la monitorización de las modificaciones que los diversos tratamientos inducen en la enfermedad. Por eso aparte de la Hª clínica y exploración (tacto rectal), realizaremos PSA cada 3 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses de 2-5 años, anualmente a partir de entonces. Realizaremos eco hepática, placa de tórax y gammagrafía ósea si hay sospecha de metástasis o elevaciones sospechosas del PSA.

8. PREVENCIÓN

8.1 Primaria:

Modificación de los hábitos de vida: Aunque el único estudio de intervención dietética realizado hasta ahora que incluía una dieta rica en fibra y baja en grasa, no ha demostrado disminución de los niveles de PSA, el beneficio general de este tipo de alimentación para la salud general del individuo la hacen recomendable.

En la quimioprevención, la posibilidad de reducir o evitar la aparición de cáncer mediante la utilización de drogas es una hipótesis atractiva. El boqueo de los estímulos androgénicos sobre el epitelio prostático es una vía de acercamiento adecuada. El estudio PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), es un ensayo randomizado de gran tamaño, que pretende definir el papel que un inhibidor de la 5-alfareductasa, finasteride, tiene en la prevención de este tumor bloqueando el efecto promotor de la

dihidrotestosterona.

Los resultados positivos que la Vitamina E (Alfa-Tocoferol, inhibidor de la proliferación y síntesis de DNA), ha demostrado tener en la prevención del cáncer de próstata en el *Alfa Tocoferol-Beta Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)*, no se confirmaron en el Health professional Follow-up Study. Sin embargo, la asociación con selenio parece tener mayores posibilidades de demostrar alguna eficacia.

El mecanismo de acción del selenio no es conocido, pero los pacientes con cáncer muestran niveles séricos inferiores a los controles sanos. En el estudio de Clark para cáncer de piel pudo observarse de forma accidental, una reducción de 2/3 en el riesgo de padecer cáncer de próstata entre los pacientes tratados con suplementos de selenio. Así el estudio SELECT, puesto en marcha por el NCI, trata de demostrar un efecto beneficioso del uso conjunto de ambas drogas. Los resultados estarán disponibles en el próximo futuro. Finalmente no hay evidencia de que el licopeno, un carotenoide, pueda reducir el riesgo de padecer este tumor.

8.2 Secundaria

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata es controvertido, no solo debido a la falta de claras ventajas en supervivencia, sino a la edad avanzada de los pacientes diagnosticados, las diferentes posibilidades de tratamiento y sus secuelas. Efectivamente, si bien el cáncer de próstata es una enfermedad frecuente, con una larga etapa subclínica, con tratamientos adecuados y test diagnósticos sencillos, cómodos y asequibles, como el tacto rectal y la determinación de PSA, no son uniformes los resultados que demuestren un impacto relevante en la supervivencia de la cohorte de pacientes sometidos a *screening*. Ello puede ser debido por una parte a la baja agresividad biológica de la mayor parte de los tumores de próstata y por otro, a la avanzada edad de los enfermos que la portan.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Carrol PK, Lee KL, Fuks ZY, Kantoff PW. Carcinoma of the prostate. IN: De vita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th edition Lippincott, Williams and Williams Philadelphia 2001; pp1418-80
2. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. Urology. 2003 Dec 22; 62(6 Suppl 1): 3-12.
3. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR et al: Cancer specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostatic-specific antigen era. J Clin Oncol 2003; 21(11):2163-72
4. Genetics of Prostate Cancer(PDQ(r))(Actualizado 24/10/03)
5. Harris R, Lohr KN: Screenig for prostate cancer: an updated evidence for the U:S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002 137(11):917-29
6. Prevention of Prostate Cancer (PDQ(r))(Actualizado 24/10/03)
7. Prostate Cancer(PDQ(r)):Treatment.(Actualizado.17/10/2003)
8. Prostate. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed New York, NY, Springer, 2002,pp309-16
9. Screening for Prostate Cancer(PDQ(r))(Actualizado 23/10/03)