



Farmacéuticos

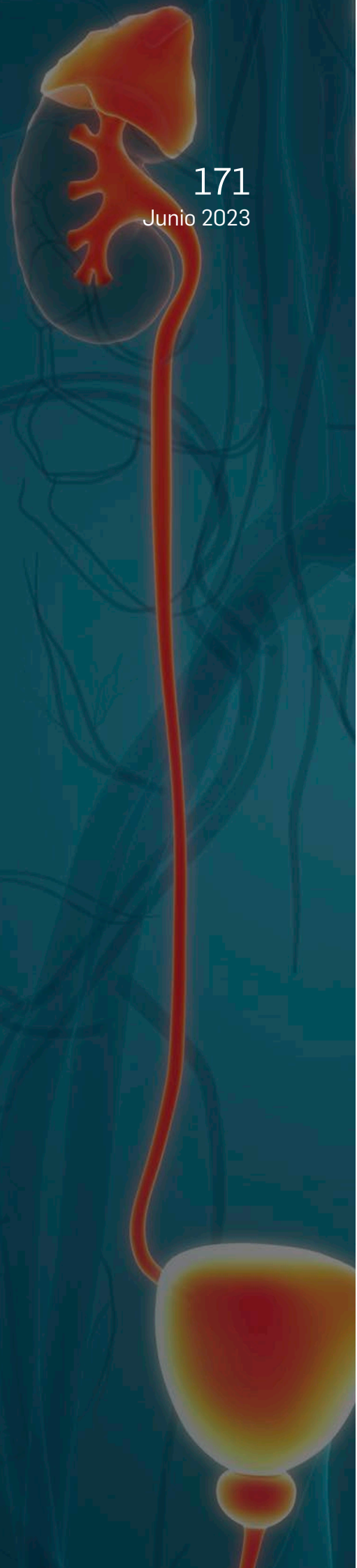
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

171

Junio 2023

Cáncer de próstata

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción. Aspectos anatómo-fisiológicos y alteraciones benignas de la próstata

III. Cáncer de próstata: clasificación y aspectos generales

IV. Etiopatogenia y aspectos clínicos del cáncer de próstata

V. Tratamiento

- Farmacoterapia del cáncer de próstata
 - o Carcinoma de próstata hormonosensible
 - o Carcinoma de próstata resistente a la castración
- Opciones terapéuticas no farmacológicas

VI. El papel del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más común en varones en España, con una estimación de aproximadamente 29 000 nuevos casos en el año 2023 en nuestro país. A pesar de su elevada prevalencia, se trata de una de las neoplasias malignas con mejor pronóstico, especialmente cuando el diagnóstico se realiza en fases tempranas, gracias a las propias características anatómo-patológicas y moleculares del tumor y al buen control que permiten conseguir las distintas estrategias terapéuticas, entre las que destaca un amplio arsenal de fármacos. La importancia del reconocimiento temprano de los síntomas asociados a este cáncer y, por tanto, de su detección precoz, ha motivado la designación del 11 de junio como **Día Mundial del Cáncer de Próstata**.

Con frecuencia, los síntomas del cáncer de próstata son similares a los ocasionados por la hiperplasia benigna de próstata, una condición caracterizada por un agrandamiento de la glándula prostática. Así, los principales síntomas que pueden servir de alerta son los problemas relacionados con la micción, tales como dificultad para comenzar, sensación de ardor o presencia de sangre en la orina. Cuando se han producido metástasis es característico el dolor, especialmente en la espalda o la cadera, dado que la principal localización de las metástasis es el hueso.

No existen por ahora programas de cribado poblacional para la detección del cáncer de próstata ni se ha identificado un marcador que sea lo suficientemente sensible, específico y coste-efectivo. No obstante, se ha utilizado durante años como marcador el antígeno

específico prostático, conocido como PSA, que es indicador del volumen prostático, por lo que el aumento de sus niveles plasmáticos se puede relacionar con el cáncer de próstata, pero también con otras condiciones, como la hiperplasia benigna. Por ello, el hallazgo de unos niveles elevados de PSA deberá valorarse en función del resto de síntomas, pudiendo acompañarse en ciertos casos de medidas adicionales de diagnóstico, como el examen rectal o la biopsia, mientras que en otros lo más aconsejable será la espera vigilante y la repetición del test tras un intervalo de tiempo.

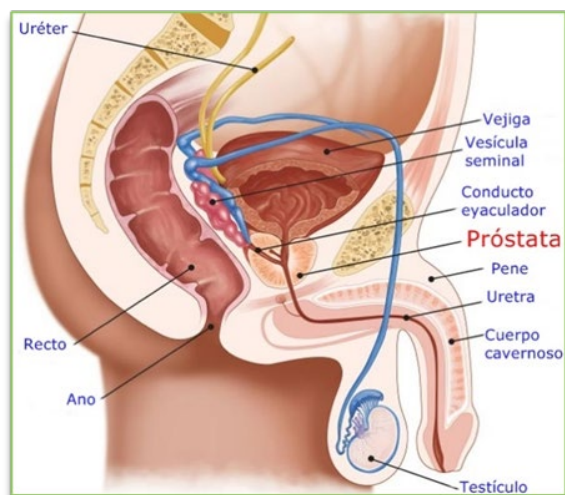
En la farmacoterapia del cáncer de próstata se distinguen habitualmente dos fases: en la primera de ellas se observa respuesta al tratamiento hormonal de deprivación androgénica; sin embargo, aunque con frecuencia se acaba produciendo resistencia a esta estrategia, el tratamiento hormonal habitualmente se mantiene, y puede acompañarse de quimioterapia o terapias dirigidas contra la metástasis ósea.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se une a la conmemoración de este Día Mundial y a través del informe técnico que aquí se presenta desea promover un mayor conocimiento del cáncer de próstata y resaltar la importancia de un diagnóstico temprano. En el informe se detallan las características de la enfermedad y su tratamiento, poniendo de relieve la función de los fármacos en la prevención y en la optimización de los resultados terapéuticos de los pacientes.

INTRODUCCIÓN. ASPECTOS ANATOMO-FISIOLÓGICOS Y ALTERACIONES BENIGNAS DE LA PRÓSTATA

La **próstata** es una glándula masculina de secreción externa que se sitúa por debajo de la vejiga urinaria de los hombres, rodeando la parte proximal de la uretra. Tiene un peso de aproximadamente 20 g y está constituida por dos partes: una interior (periuretral), de naturaleza glandular, y otra exterior, con contenido fundamentalmente fibromuscular. El tejido prostático está compuesto por tres tipos celulares: células secretoras epiteliales, células basales y células neuroendocrinas.

Figura 1. Localización de la próstata en el aparato genitourinario.



La principal función fisiológica de la próstata es contribuir a la formación del fluido seminal, del que es responsable en un 20-40% de su contenido en volumen. También parece ejercer otras actividades, tales como la de proteger a la vejiga y al resto del tracto urinario de las infecciones ascendentes.

La función normal del **eje hipotalámico-hipofisario-gonadal** es fundamental para el desarrollo de la próstata, pues la liberación desde el hipotálamo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) conduce a la secreción de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del folículo (FSH) en la hipófisis, que estimulan la producción de testosterona y su secreción en los testículos.

La testosterona sintetizada en los testículos regula el metabolismo, la proliferación y la muerte de las células de la próstata normal, aunque requiere la acción de la 5 α -reductasa, que transforma a esta hormona en dihidrotestosterona (DHT), la cual es capaz de penetrar en el núcleo celular y unirse al receptor de andrógenos, cuya activación o bloqueo determina el metabolismo celular.

La estimulación hormonal se considera un factor necesario en el crecimiento no fisiológico (hiperplásico) de la próstata, pero la obesidad abdominal y el nivel sérico de leptina se asocian también a su crecimiento. Así esta glándula tiende a crecer con el paso de los años y este aumento de tamaño puede dar lugar a la denominada **hiperplasia benigna de próstata (HBP)**.

La consecuencia más inmediata de la HBP es una alteración importante de la calidad de vida debido a la presencia continua o intermitente de síntomas miccionales de llenado (urgencia, frecuencia miccional aumentada, escapes de orina) o de vaciado (chorro flojo y entrecortado, goteo posmiccional), con disfunción eréctil concomitante. No obstante, si no se trata adecuadamente los pacientes pueden sufrir complicaciones relevantes para la salud, como retención de orina, infecciones y formación de cálculos y daños renales.

El proceso de la HBP implica histológicamente un aumento del número de células normales de la próstata, no del tamaño celular. Se pueden manifestar tres tipos de síntomas:

- **Síntomas irritativos**, relacionados con el almacenamiento de la orina en la vejiga: nicturia¹, aumento de la frecuencia de micciones y urgencia de éstas.

¹ La nicturia supone un aumento de la diuresis durante las horas del sueño nocturno con respecto al volumen de la diuresis durante la vigilia. Esto implica la necesidad de levantarse para orinar durante las horas dedicadas al sueño nocturno.

- **Síntomas obstructivos**, relacionados con el vaciado de la vejiga: dificultad para comenzar la micción, reducción de la velocidad de micción, sensación de vaciado incompleto de la vejiga, incapacidad para detener bruscamente la micción y, ocasionalmente, retención urinaria completa.
- **Síntomas posmiccionales**, relacionados con la merma del control neurológico y del esfínter uretral: sensación de haber vaciado la vejiga de forma incompleta y goteo posmiccional.

Los síntomas que afectan a la micción son atribuibles al crecimiento glandular y al aumento de la resistencia uretral mediada por el tono de la musculatura lisa constitutiva de la glándula y del cuello vesical. Adicionalmente, se reconoce un papel relevante a otros factores, entre los que destaca el componente vesical del músculo detrusor, cuya función contráctil es susceptible de cambiar en relación con alteraciones del sistema nervioso y con el envejecimiento.

La HBP es la patología de localización en órganos genitourinarios más frecuente en el varón y es la primera causa de consulta al urólogo, siendo el tumor benigno más frecuente en varones de más de 50 años y la segunda causa de intervención quirúrgica y una patología habitual en la práctica clínica extrahospitalaria. Se trata de una enfermedad muy prevalente entre los hombres maduros; la próstata permanece estable en la mayoría de los varones hasta los 50 años, aunque ya entre los 30 y los 40 años la prevalencia global de HBP es del 8% y a los 40 años un 20% de los hombres la padecen. Esta incidencia aumenta progresivamente –a razón de un 2-3% anualmente– hasta llegar al 40-50% entre los 50 y los 60 años, aumentando progresivamente con la edad hasta más del 80% en los varones mayores de 80 años. Por ello, no es extraño que la prostatectomía sea la segunda de las intervenciones de cirugía mayor de un hospital después de la intervención de catarata.

No se ha establecido una relación directa entre el aumento del tamaño prostático y los

síntomas asociados a la hiperplasia benigna. Igualmente, una de las cuestiones aparentemente contradictorias es que la reducción del tamaño de la próstata tampoco implica necesariamente la resolución de los síntomas que acompañan a la enfermedad. Incluso en muchos pacientes los síntomas, especialmente los de carácter subjetivo, desaparecen o se atenúan de forma espontánea, sin necesidad de ningún tratamiento.

El estudio del valor y la influencia de los síntomas en la repercusión sobre la función vesical y la calidad de vida se hace hoy utilizando un cuestionario validado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominado IPSS (*International Prostate Symptom Score*). Este cuestionario valora 7 síntomas (vaciado incompleto, aumento de frecuencia, intermitencia, urgencia, disminución del chorro miccional, tiempo de inicio de micción y nicturia) puntuados de 0 a 5 y obtiene un número que mide la intensidad de los síntomas y que puede oscilar entre 0 y 35. Valores entre 0 y 7 se consideran sintomatología menor; entre 8 y 19, moderada; y entre 20 y 35, severa.

Aunque la HBP es anatómicamente muy frecuente –50% de todos los varones– entre los 50 y 80 años –y 80% para los mayores de 80–, solo el 6% experimenta una sintomatología importante y el 24% moderada; es decir, prácticamente la mitad de los pacientes la HBP son asintomáticos, algunos incluso durante varias décadas. La **valoración objetiva de la obstrucción** se puede hacer mediante:

- **Flujometría**: se valora cómo orina el paciente mediante la medida del pico de flujo máximo, que debe ser superior a 15 ml/s, y la medida del flujo medio, > 10 ml/s.
- **Determinación del volumen residual**: es el volumen de orina intravesical tras la micción. Es significativo por encima de 50 ml.
- **Estudio urodinámico**: se emplea únicamente cuando el resto de las pruebas no proporcionan un resultado concluyente. Permite valorar la capacidad vesical funcional, la relación

presión/flujo, que es la medida exacta de la obstrucción, si existen contracciones involuntarias del detrusor y si hay sinergia entre el esfínter y la vejiga, datos que podrían modificar el tratamiento.

El **antígeno específico prostático (PSA)** es un marcador de tejido prostático. Está demostrada la relación positiva y estadísticamente significativa entre el PSA y el volumen de esta glándula, lo que le otorga la condición de eficaz marcador de crecimiento prostático. Valores de PSA superiores a 1,4 ng/ml triplican el riesgo de retención urinaria aguda. Sin embargo, a partir de los 60 años de edad se consideran valores normales los valores de PSA superiores a 4 ng/ml, aunque hasta un 25% de los hombres con cáncer de próstata pueden tener valores de PSA por debajo de este valor.

El **tacto rectal** (a través del ano) es un procedimiento diagnóstico clásico contemplado y recomendado por todas guías urológicas, ya que permite valorar la mucosa rectal (masas rectales o anales, fisuras, hemorroides), el tono del esfínter anal y, en lo que se refiere específicamente a la próstata:

- Sensibilidad a la palpación: con dolor en el caso de prostatitis².
- Tamaño: agrandado en HBP.
- Consistencia: blanda en la HBP.
- Límites: irregulares en carcinoma, bien delimitados en HBP.
- Movilidad: móvil en HBP, adherida en carcinoma.

El tratamiento de la HBP tiene como objetivos mejorar los síntomas urológicos asociados y la calidad de vida, evitar la progresión clínica de la enfermedad, reducir el riesgo de compli-

caciones y la necesidad de cirugía. Habitualmente se consideran tres opciones ante un paciente con HBP:

- **Espera vigilante**, con supervisión clínica periódica y cambios activos del estilo de vida.
- **Tratamiento farmacológico**: indicación de primera línea en pacientes con síntomas de intensidad moderada a grave que producen impacto en la calidad de vida, en ausencia de complicaciones y sin una indicación absoluta de cirugía.
- **Tratamiento quirúrgico**: cuando la hiperplasia prostática comienza a provocar manifestaciones clínicas importantes (retención urinaria, infecciones urinarias frecuentes o hidronefrosis).

La terapia farmacológica es paliativa y está indicada en manifestaciones leves o moderadas del cuadro, o para el alivio de la sintomatología a la espera de la intervención, o en pacientes donde la cirugía no esté indicada. Es un tratamiento crónico, cuyo efecto se pierde al ser suspendido. Por otro lado, el desconocimiento de la etiología del cuadro supone un serio inconveniente para el desarrollo de tratamientos eficaces. Los actuales se basan en la consideración de que la disuria asociada a la hipertrofia prostática tiene dos componentes: uno "estático" derivado del aumento de tamaño de la glándula, y otro "dinámico" por aumento del tono del músculo liso del cuello de la vejiga y de la uretra intraprostática.

En este sentido, se ha estimado que aproximadamente el 40% del total de la presión uretral en hiperplasia prostática benigna es debida a la activación de **receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos**. Esto ha llevado a emplear fármacos que bloqueen estos receptores (alfa-bloqueantes). De hecho, estos fármacos han demostrado incrementar significativamente el flujo urinario en los pacientes tratados, obteniendo un efecto equivalente al 55% del conseguido con la prostatectomía. Estos fármacos presentan la ventaja de reducir la prevalencia de retención urinaria en los casos más avanzados. Por este motivo, se les consi-

² La prostatitis aguda es una infección caracterizada por un cuadro agudo de fiebre alta, escalofríos, molestias miccionales (dolor miccional, polaquiuria y, ocasionalmente, retención aguda de orina que requiere sondaje vesical) y dolor o molestia perineal.

dera preferibles en general a otros tratamientos farmacológicos de la HBP.

La proliferación de tejido prostático parece dependiente de andrógenos, en especial de la dihidrotestosterona (DHT). Esta hormona se produce dentro de la próstata a partir de testosterona exógena. La enzima que lleva a cabo la transformación es la 5α -reductasa. Esta enzima permite la conversión, en la próstata, de testosterona a DHT, mucho más potente. De hecho, la DHT es el principal andrógeno intracelular. La observación de que una deficiencia genética del enzima resultaba en retraso en el desarrollo de la próstata llevó a la introducción en terapéutica de inhibidores de la 5α -reductasa, de los cuales se dispone de **finasterida** y **dutasterida**.

Los síntomas urológicos de llenado en los varones, como polaquiuria y nocturia, son frecuentes no solo en la hiperplasia benigna de próstata, sino también en la vejiga hiperactiva y en otras situaciones que cursan con obstrucción. Todos ellos provocan síntomas miccionales, tanto irritativos como obstructivos y, en el caso de los varones, los síntomas de llenado son más comunes que los de va-

ciado o posmiccionales y aumentan con la edad. En la hiperplasia prostática, los síntomas de vaciado u obstructivos son más específicos, pero en realidad son los de llenado los que más afectan a la calidad de vida. Por este motivo, aquellos con coexistencia de síntomas urológicos de llenado e hiperplasia prostática con o sin vejiga hiperactiva se pueden beneficiar de un tratamiento combinado con alfabloqueantes y anticolinérgicos.

Sin embargo, ninguno de los anticolinérgicos actualmente comercializados en España para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (**fesoterodina**, **desfesoterodina**, **mirabegrón**, **oxibutinina**, **solifenacina**, **tolterodina** y **propiverina**) tiene reconocida como monofármaco la indicación para el tratamiento de los síntomas urológicos asociados a hiperplasia prostática. No obstante, existe un amplio consenso para recomendar la utilización de los fármacos anticolinérgicos en pacientes con síntomas urológicos sugestivos de hiperplasia prostática, en asociación con alfabloqueantes en varones con síntomas moderados a graves, con persistencia de los síntomas de almacenamiento a pesar del tratamiento con alfabloqueantes.

CÁNCER DE PRÓSTATA: CLASIFICACIÓN Y ASPECTOS GENERALES

El carcinoma de próstata es la proliferación e invasión descontrolada de células tumorales que se originan a nivel de la glándula prostática.

La clasificación del tumor mediante su estadiación y sus características clínico-patológicas nos va a orientar en nuestra decisión terapéutica y va a tener a su vez implicaciones pronósticas.

La **estadificación** clasifica al tumor en función de su extensión, tanto a nivel local dentro de la propia próstata y los ganglios linfáticos locorreionales, como a distancia en otras localizaciones del cuerpo.

El sistema más utilizado es el TNM, que recoge la extensión del tumor primario (T), la

afectación de los ganglios linfáticos (N) y la existencia de metástasis a distancia (M). Además, esta clasificación puede ser clínica (c) basada en la exploración y las pruebas, o patológica (p) basada en el análisis de la pieza tumoral tras realizar una prostatectomía radical.

La determinación de la **puntuación de Gleason** (*Gleason Score*) es el método de elección para evaluar el grado del tumor en la valoración patológica. Este sistema tiene en cuenta la heterogeneidad tumoral que existe en el cáncer de próstata. Se evalúa el grado tumoral de los dos patrones histológicos más característicos, dando a cada uno de ellos una puntuación de 1 a 5 y sumando ambos resul-

tados, de tal forma que los tumores son clasificados del 2 al 10³.

De acuerdo al *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), se puede considerar la siguiente estadificación específica para el cáncer de próstata (Buyyounouski *et al*, 2017):

Considerando el **tumor primario (T)**:

- 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 \leq 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 próstata⁴.
 - o T2a: El tumor afecta a \leq 50% de un lóbulo o menos.
 - o T2b: El tumor afecta $>$ 50% de un lóbulo pero no a ambos lóbulos.
 - o T2c: El tumor afecta a ambos lóbulos.
- T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática⁵.
 - o T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
 - o T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

³ Esta puntuación permite asociar el tumor con uno de los cinco patrones que considera este sistema de clasificación. El patrón 1 indica un tejido prostático semejante al normal con un carcinoma bien diferenciado, mientras que el patrón 5 es indicativo de invasión del tejido circundante, con células de crecimiento muy rápido (anaplásicas). Los patrones 2, 3 y 4 representan estadios intermedios.

⁴ El tumor se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero no es palpable o confiablemente visible por imágenes de resonancia magnética.

⁵ Invasión al ápice prostático o a la cápsula prostática, pero no más allá, está clasificada como T2.

- 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)**⁶, 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:
 - o M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es).
 - o M1b: Hueso(s).
 - o 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.
- **III. Tumor localmente avanzado:** Cuando hay extensión extracapsular o a las vesículas seminales, pero sin afectación linfática o metastática: T3, N0, M0, con inde-

⁶ Cuando hay más de un lugar de metástasis, se usa la categoría más adelantada (M1c).

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

El cáncer de próstata es el cáncer con mayor incidencia en varones, con aproximadamente 29 000 nuevos casos estimados para el año 2023 en España de acuerdo a los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2023). No obstante, presenta unas tasas de mortalidad relativamente bajas en comparación con otros tumores, ya que una gran parte se detecta en fases tempranas.

La implementación del antígeno prostático específico (PSA) como método de cribado en los años noventa del siglo XX produjo un aumento de la incidencia. En cambio, las últimas recomendaciones de la *US Preventive Services Task Force* en contra de la determinación del PSA han hecho descender su incidencia en los últimos años, especialmente en pacientes mayores.

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 de acuerdo a los datos del *National Cancer Institute*⁷, de modo que la supervivencia a 5 años es del 100% para tumores localizados y regionales, pero desciende al 34% en caso de enfermedad diseminada –que constituye solo una pequeña parte de los casos–.

⁷ Datos disponibles en:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.

ETIOPATOGENIA Y ASPECTOS CLÍNICOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Como ocurre con prácticamente todos los procesos neoplásicos, el cáncer de próstata es una enfermedad con una etiopatogenia compleja en la que participan numerosos elementos, de naturaleza biológica, así como también factores sociales y culturales del individuo. Entre los principales factores de riesgo identi-

ficados (Tabla 1) se encuentran la edad avanzada, un historial familiar asociado a la enfermedad, la obesidad o el hábito tabáquico. No obstante, la edad, la raza y los factores genéticos son los tres factores de riesgo mejor establecidos, siendo menor la evidencia disponible respecto al resto.

Tabla 1. Principales factores de riesgo identificados en el cáncer de próstata.

Edad	Una edad avanzada está claramente asociada a un incremento del riesgo de padecer la enfermedad, siendo muy poco frecuente en varones menores de 40 años.
Raza	Es un cáncer más frecuente en individuos de raza negra en comparación con caucásicos e hispánicos, posiblemente como consecuencia de factores dietéticos y genéticos.
Factores genéticos	El riesgo de padecer un cáncer de próstata se duplica en hombres con uno o más familiares de primer grado afectados. Aunque el componente genético del cáncer de próstata es innegable, todavía se requiere de mayor investigación sobre los genes responsables. Alteraciones en los genes reparadores del ADN, como <i>BRCA1</i> y <i>2</i> o <i>ATM</i> se encuentran asociadas a su aparición y a un curso más agresivo de la enfermedad.
Dieta	Se ha evidenciado una asociación entre el consumo de grasas animales con el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer, mientras que las dietas ricas en productos vegetales parecen ejercer un efecto protector.
Hábito tabáquico	Se encuentra asociado tanto con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata como con el pronóstico y la evolución tras el diagnóstico.
Obesidad	Aunque existe una asociación entre obesidad y cáncer de próstata, no se conocen bien los mecanismos subyacentes. Se ha postulado que el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), las alteraciones en las hormonas sexuales asociadas a la obesidad y la disminución de la concentración plasmática de determinadas adipocinas como la adiponectina podrían ser mecanismos vinculados al riesgo de desarrollo de la enfermedad (Ng, 2021).
Prostatitis	Aunque no se ha demostrado una relación causa-efecto, se ha documentado un aumento de la incidencia de cáncer de próstata en pacientes con antecedentes de prostatitis.

El cáncer de próstata tiende a ser multifocal y con frecuencia afecta a la cápsula glandular. Al contrario que la HBP, el cáncer de próstata predomina en la periferia de la glándula. 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 gra-

do pueden permanecer localizados durante largos periodos 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, iliacos internos, iliacos 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.

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 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 o radioterapia del que pueden derivar graves secuelas como la disfunción eréctil 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.

El PSA 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, HBP, tumores, etc.). El PSA puede circular en sangre de forma libre (PSA libre) o bien unido a proteínas como α_1 -antitripsina o la α_2 -macroglobulina (PSA complejo), siendo la suma de todos el PSA total. La determina-

ción habitualmente se expresa en nanogramos por mililitro (ng/ml) y el nivel de referencia varía con la edad, con una tendencia a la ampliación del intervalo (Tabla 2). Los fármacos utilizados en 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 desdeñable en personas con un PSA < 4 (un 27% según algunos estudios).

La detección precoz (cribado oportunista) es valorada como una medida adecuada que debe ofrecerse a personas que estén bien informadas al respecto, de acuerdo a las recomendaciones de las principales guías clínicas sobre el cribado del cáncer de próstata (Filella, 2020). En concreto, se ha propuesto una determinación inicial del 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 \leq 1 ng/ml, sin que fuesen necesarias nuevas determinaciones de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal \leq 3 ng/ml, debido a que el riesgo de fallecer por cáncer de próstata en estos pacientes es muy bajo. De acuerdo a las recomendaciones de la *National Comprehensive Cancer Network* (Moses *et al.*, 2023), tras la realización de una biopsia con resultado negativo, se debería considerar la repetición de la determinación del PSA en intervalos de 6-24 meses, teniendo en cuenta que el riesgo acumulado de mortalidad por cáncer de próstata a 20 años en pacientes con una biopsia negativa es en general bajo, pero se incrementa con niveles elevados de PSA.

Tabla 2. Intervalos de referencia por edad para el nivel sérico de PSA. Tomada de (Whiting *et al.*, 2021).

Edad (años)	Nivel sérico de PSA de referencia (ng/ml)
40-49	0 - 2,5

50-59	0 - 3,5
60-69	0 - 4,5
70-79	0 - 6,5

Con la introducción del PSA como método de *screening*, la gran mayoría de los tumores de próstata se diagnostican al detectarse una elevación del marcador tumoral en una analítica rutinaria, estando el paciente asintomático. No obstante, cada vez más estudios ponen de relieve la escasa conveniencia de introducir un cribado poblacional basado en la determinación del PSA, debido al alto porcentaje de falsos positivos, que implican un sobrediagnóstico y la realización de ulteriores

TRATAMIENTO

La gran mayoría de los pacientes van a ser diagnosticados en fases precoces de la enfermedad, y en estos estadios localizados se puede instaurar un tratamiento radical con intención curativa.

Actualmente, para el manejo de la **enfermedad localizada** se dispone de diferentes opciones. Para la toma de decisión, primero se debe evaluar el riesgo del paciente en función de su grupo pronóstico por las características clínico-patológicas previamente descritas. En este escenario se dispone de diferentes opciones: cirugía, radioterapia o incluso vigilancia activa.

En cambio, en los pacientes con **enfermedad avanzada** se instaura un tratamiento paliativo para aumentar su supervivencia y mejorar la calidad de vida. En los últimos años ha habido una proliferación tanto de fármacos como de estrategias de tratamiento. Además, es destacable el excelente perfil de toxicidad en comparación con los tratamientos citotóxicos clásicos.

Dentro de la enfermedad avanzada habría que diferenciar los dos pasos en la historia natural del cáncer de próstata, una primera fase de hormonosensibilidad y una posterior de resistencia a la castración, ya que tanto la

pruebas a su vez asociadas a posibles complicaciones, como ocurre con la biopsia. En una revisión sistemática (Fenton *et al*, 2018), se observó un 18% de falsos positivos en una muestra de 61 000 hombres.

La sintomatología más frecuente de los pacientes que se presentan sintomáticos al diagnóstico es la clínica miccional, con aumento en la frecuencia urinaria, nicturia y urgencia similar a la ocasionada en la HBP. La existencia de enfermedad a distancia puede poner de manifiesto síntomas en la localización de la afectación metastásica, siendo la más frecuente a nivel óseo, con dolor.

evolución como el tratamiento y el pronóstico van a ser diferentes entre ellas.

Todos los pacientes con afectación secundaria se diagnostican en esta primera fase de **carcinoma de próstata hormonosensible (CPHS)**, momento en el cual todavía no han recibido ningún tratamiento sistémico.

El tratamiento clásico de estos pacientes ha sido un tratamiento hormonal exclusivamente. A pesar de que la mayoría de los pacientes controlaban la enfermedad a largo plazo, se observaba que un porcentaje relevante de ellos presentaban una progresión rápida y agresiva de la enfermedad.

La incorporación de la quimioterapia en este grupo de pacientes ha sido uno de los avances más reseñables en el tratamiento del cáncer de próstata en los últimos años. La selección de pacientes con CPHS con enfermedad más agresiva, donde probablemente existan clones de células resistentes al tratamiento hormonal, podría explicar el beneficio de la quimioterapia.

La mayoría de los avances terapéuticos han surgido en relación con la fase de **cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)**, en la que los pacientes se han hecho resistentes a la **terapia de deprivación androgénica**

(TDA), de modo que han surgido en los últimos años diferentes estrategias para controlar la progresión tumoral.

Estrategias terapéuticas y criterios de selección

En **estadios localizados** una de las opciones de elección es la cirugía. La intervención habitual en los pacientes con carcinoma de próstata es la prostatectomía radical, que incluye la extirpación de la glándula prostática junto con las vesículas seminales.

La decisión de realizar una linfadenectomía pélvica asociada se guía por la probabilidad de presentar extensión ganglionar. En los pacientes que tengan una probabilidad superior al 2% de tener metástasis ganglionares debería completarse la cirugía de esta manera.

La cirugía ha demostrado un aumento en la supervivencia global y una disminución del riesgo de desarrollar metástasis en los pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata localizado.

No obstante, aunque todos los pacientes con carcinoma de próstata localizado serían candidatos al tratamiento quirúrgico, éste habitualmente se reserva para pacientes con una expectativa de vida superior a los 10 años. Ningún factor de riesgo es criterio suficiente para contraindicar la cirugía, aunque obviamente en función del grupo pronóstico del paciente, éste presentará mayor o menor riesgo de presentar una recaída posquirúrgica.

Aparte de las posibles complicaciones quirúrgicas, los dos efectos secundarios más frecuentes en los pacientes intervenidos son la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil.

La otra opción de tratamiento local es la **radioterapia externa**, que tiene unos resultados similares a la cirugía en cuanto a eficacia, con una supervivencia libre de enfermedad por encima del 70% en los estudios con un seguimiento superior a los 15 años.

Respecto a los efectos secundarios, como se ha comentado, la cirugía presenta una mayor

incidencia de incontinencia urinaria y disfunción eréctil; en cambio, los pacientes en los que se realiza radioterapia externa presentan más alteraciones a nivel intestinal y cistitis rádica⁸.

Además, en pacientes con un tumor de alto riesgo, se asocia TDA como adyuvancia durante 2-3 años, ya que aumenta los resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG).

En la enfermedad avanzada, se optará por la TDA como tratamiento fundamental, que tiene como objetivo bloquear el estímulo que producen los andrógenos sobre las células tumorales, descendiendo el nivel de testosterona hasta niveles de castración (< 20-50 ng/dl).

El fracaso de la TDA no es sinónimo de que la vía del receptor androgénico ya no sea una diana en la que fijar el tratamiento. Esta vía todavía mantiene funciones para promover la supervivencia y la progresión de las células tumorales. Se dispone de terapias contra la vía del receptor de andrógenos como el acetato de abiraterona, que disminuye los andrógenos circulantes, o antiandrógenos como la enzalutamida, la apalutamida o la darolutamida, entre otros, que han demostrado el beneficio de continuar bloqueando esta vía.

El tratamiento de **quimioterapia** fue el primero en demostrar beneficio en el tratamiento del paciente con CPRC y actualmente se emplea también en pacientes con CPHS. El mecanismo de acción de estos fármacos es doble, ya que por un lado ejercen el efecto citotóxico clásico y, además, al ser agentes anti-microtúbulos, actúan sobre el receptor androgénico impidiendo su tráfico por el citoplasma.

⁸ La cistitis rádica o cistitis por radiación consiste en una inflamación del tejido vesical inducida por la radioterapia. Suele cursar con síntomas como dolor, sensación de ardor al orinar, hematuria o incapacidad para controlar el flujo de orina. Estos síntomas pueden remitir al cesar el tratamiento con radioterapia, pero en ocasiones persisten.

Farmacoterapia del cáncer de próstata

El tratamiento farmacológico del cáncer de próstata se suele dividir en función de la sensibilidad al tratamiento hormonal. La mayor parte de los medicamentos autorizados tienen un mecanismo de acción hormonal. Por otro lado, solo una pequeña parte de los tra-

tamientos habitualmente empleados se administra a nivel hospitalario, siendo la mayoría dispensables en farmacia comunitaria. En la **Tabla 3** se relacionan los fármacos con indicación en el tratamiento del cáncer de próstata comercializados en España.

Tabla 3. Fármacos comercializados en España con indicación en el tratamiento del cáncer de próstata.

Clasificación	Principio activo	Medicamentos®	Diagnóstico hospitalario	Uso hospitalario
Agonistas de la GnRH	Buserelina	Suprefact	No	No
	Goserelina	Zoladex	No	No
	Leuprorelina	Eligard, Leptoprol, Lutrate, Procrin	No	No
	Triptorelina	Decapeptyl, Gonapeptyl	Sí (Gonapeptyl)	No
Antiandrógenos esteroideos	Ciproterona	Androcur	No	No
	Abiraterona	EFG, Abiraterona Abacus, Abiraterona Mylan, Zytiga	Sí	No
Antiandrógenos no esteroideos	Apalutamida	Erleada	Sí	No
	Bicalutamida	EFG, Casodex, Pencial, Probic	No	No
	Darolutamida	Nubeqa	Sí	No
	Enzalutamida	Xtandi	Sí	No
	Flutamida	EFG, Prostacur	No	No
Antagonistas selectivos de la GnRH	Degarelix	Firmagon	No	No
Quimioterapia	Cabazitaxel	EFG, Cabazitaxel Accord, Cabazitaxel Tevagen, Jevtana	No	Sí
	Docetaxel	EFG, Docetaxel Aurovitas, Docetaxel Hospira, Taxotere	No	Sí
	Estramustina	Estracyt	No	No
	Mitoxantrona	EFG, Novantrone	No	Sí
Inhibidores de PARP	Olaparib	Lynparza	Sí	No
Radiofármacos	Radio-223	Xofigo	No	Sí

Carcinoma de próstata hormonosensible

Los pacientes con tumores hormonosensibles deberán iniciar TDA con el objetivo de bloquear el estímulo que producen los andrógenos sobre las células del cáncer de próstata, descendiendo el nivel de testosterona hasta niveles de castración (< 20-50 ng/dl).

Existen diferentes tipos de TDA. Clásicamente se realizaba una orquiectomía quirúrgica bilateral, pero actualmente se realiza una castración química con antagonistas (*degarelix*) o agonistas (*goserelina*, *triptorelina*, *leuprorelina*, *buserelina*) de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El tratamiento con agonistas de GnRH puede producir una elevación inicial del nivel de testosterona, por lo que se debe administrar un antiandrógeno durante al menos 7 días antes con el objetivo de impedir la acción de la testosterona en estos pacientes.

Degarelix es un decapeptido lineal. Entre sus peculiaridades estructurales destaca que 7 de los 10 aminoácidos que forman la secuencia peptídica no son naturales e incluso 5 tienen una conformación D, en lugar de la natural (L). El fármaco guarda un significativo paralelismo estructural con la GnRH, también un decapeptido lineal. Degarelix se une de forma competitiva y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH, disminuyendo rápidamente la liberación de gonadotropinas (LH y FSH) y, con ello, reduce drásticamente la secreción testicular de testosterona. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-sensible.

A diferencia de los agonistas de GnRH, *degarelix* no induce la aparición de los picos de LH que son responsables del incremento inicial de los niveles de testosterona que, además de provocar la estimulación -breve- del crecimiento tumoral, se relacionan con síntomas específicos, particularmente sofocos intensos (*flare*) al inicio del tratamiento.

Aunque es un tratamiento paliativo, la TDA consigue tasas de respuesta de PSA superiores al 80%. Además, aumenta la calidad de vida de los pacientes previniendo la aparición de síntomas al frenar la progresión tumoral. A

pesar de ello, la duración de la respuesta es variable entre pacientes y la gran mayoría de ellos presentará progresión. Una vez que los pacientes progresan, presentan un CPRC.

Docetaxel es un taxano que ha mostrado su beneficio en pacientes con CPHS. En el estudio CHARTED (Sweeney *et al.*, 2015) se aleatorizó a 790 pacientes con CPHS metastásico para recibir tratamiento de TDA en monoterapia o en combinación con 6 ciclos de docetaxel. Los pacientes en el brazo de quimioterapia experimentaron un incremento en SG (58 vs. 44 meses; HR: 0,61; IC_{95%}: 0,47-0,80). Cuando se separaba a los pacientes por su carga tumoral, aquellos con un mayor volumen, definido como aquellos con afectación visceral o con más de 4 lesiones metastásicas óseas, presentaban un beneficio todavía mayor del tratamiento citostático en SG (49,2 vs. 32,2 meses; HR: 0,60; IC_{95%}: 0,45-0,81). Los pacientes con una menor carga tumoral no presentaron suficientes eventos como para poder observarse diferencias significativas. Respecto a la toxicidad, como era de esperar, un mayor número de neutropenias y fiebre neutropénica fueron descritos en el grupo de quimioterapia.

Por otro lado, en el estudio STAMPEDE (James *et al.*, 2016) se compararon varios brazos de tratamientos de docetaxel (6 ciclos) en combinación con TDA y ácido zoledrónico frente a TDA en monoterapia. Se incluyeron 2.962 pacientes con CPHS localizada de alto riesgo y metastásico. En términos de SG, el tratamiento con docetaxel fue superior al brazo control (81 vs. 71 meses; HR: 0,78; IC_{95%}: 0,66-0,93), sin mostrarse mejoría al añadir tratamiento con ácido zoledrónico.

Por tanto, en los pacientes con un CPHS con afectación metastásica de alta carga tumoral, definida como afectación visceral o más de 4 metástasis óseas, se debería valorar el tratamiento de entrada con quimioterapia.

También se han autorizado, con indicación en CPHS metastásico, dos nuevos inhibidores selectivos del receptor androgénico que actúan por antagonismo competitivo: *apalutamida* y *darolutamida*.

El ensayo TITAN (Chi *et al.*, 2019) fue un estudio de fase 3 doble ciego que aleatorizó (1:1) inicialmente a 1052 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) a recibir 240 mg/día de **apalutamida** (N= 525) o placebo (N= 527), ambos en combinación concomitante con terapia de privación androgénica (TDA con un análogo de la GnRH o por orquiectomía bilateral previa). Aunque tras 22,7 meses de seguimiento no se alcanzó la mediana de SG, se registró una mortalidad significativamente menor en comparación con el brazo placebo (16% vs. 22% con placebo; HR= 0,67; IC_{95%} 0,51-0,89; p= 0,0053). En términos de SLP radiológica, la mediana no pudo estimarse en el brazo de apalutamida pero sí en el brazo control (22,1 meses); de nuevo, los datos apuntaban a una mejora con apalutamida, en cuyo brazo la tasa de progresión de la enfermedad o muerte fue del 26% frente al 44% en el grupo placebo (HR= 0,48; IC_{95%} 0,39-0,60; p < 0,0001).

Por otro lado, en el estudio de fase 3 ARASENS (Smith *et al.*, 2022), aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, participaron 1306 pacientes con CPHSm. Los participantes recibieron **darolutamida** (N= 651) o placebo (N= 655) en combinación con TDA y docetaxel. El tratamiento con darolutamida se asoció con una reducción del 32% en el riesgo de muerte (HR: 0,68; IC_{95%}: 0,57-0,80; p < 0,001).

Tanto apalutamida como darolutamida cuentan con un buen perfil de seguridad. Las reacciones adversas descritas en los estudios clínicos con más frecuencia (> 10%) con el tratamiento con apalutamida fueron fatiga, erupción cutánea, hipertensión, sofocos, diarrea, artralgias y pérdida de peso; los eventos adversos graves (grado ≥ 3) fueron poco frecuentes, destacando los eventos adversos cutáneos (5%) y la hipertensión (2%). Respecto al tratamiento con darolutamida, el único evento adverso con una incidencia reseñable (> 10%) fue la fatiga/trastornos asténicos; de entre los graves, también sobresale la hipertensión (3%).

El **acetato de ciproterona** es un fármaco antiandrogénico con estructura esteroidea (**Figura 2**), siendo un antagonista competitivo el receptor de andrógenos y un inhibidor de la

GnRH. Está indicado en el tratamiento del carcinoma avanzado de próstata hormonodependiente. Su eficacia en cáncer de próstata es inferior a la de los antiandrógenos no esteroideos y, además, se ha identificado la aparición de meningioma⁹ como posible efecto adverso, especialmente cuando se usa en dosis altas y durante periodos prolongados, como ocurre en el caso del tratamiento del cáncer de próstata (AEMPS, 2020).

Carcinoma de próstata resistente a la castración

En el tratamiento farmacológico del CPRC encontramos 4 alternativas: bloquear la vía del receptor androgénico, tratamiento de quimioterapia, terapia dirigida al hueso e inmunoterapia.

Terapias contra la vía del receptor de andrógenos

El **acetato de abiraterona** (**Figura 2**) actúa inhibiendo selectivamente la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), bloqueando así la síntesis de andrógenos a nivel del tumor, testículo y glándulas adrenales.

La eficacia del acetato de abiraterona (1000 mg cada 24 horas) en combinación con prednisona (5 mg cada 12 horas) ha sido demostrada en varios estudios fase 3, en pacientes que habían recibido tratamiento previo con docetaxel (por ejemplo, en el estudio COU-AA-301) y en pacientes sin antecedentes de tratamiento citostático (por ejemplo, en COU-AA-302).

El estudio COU-AA-301 (Fizazi *et al.*, 2012) incluyó un total de 1195 pacientes tratados previamente con docetaxel, siendo aleatorizados a acetato de abiraterona más prednisona vs. placebo más prednisona; dicho tratamiento se mantuvo hasta progresión clínica o radiológica. Tras 20 meses de seguimiento, se observó un beneficio en SG a favor del brazo experimental con una mediana de 15,8 vs.

⁹ Los meningiomas son tumores cuyo origen se sitúa en las meninges. Debido a su localización, pueden provocar una gran variedad de síntomas, como convulsiones, pérdida de memoria, pérdida auditiva, alteraciones de la visión o dolores de cabeza.

11,2 meses (HR: 0,74; IC_{95%}: 0,64-0,86). Además, también se han observado diferencias estadísticamente significativas a favor de abi-

raterona en otros objetivos secundarios, como el tiempo hasta la progresión bioquímica o serológica, o respuesta por PSA.

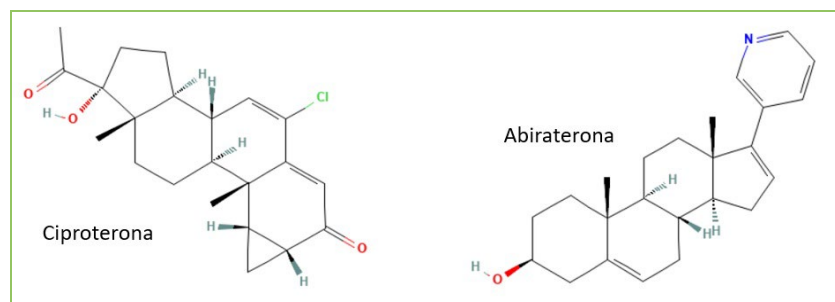


Figura 2. Estructura química de ciproterona y abiraterona.

En el estudio COU-AA-302 (Miller *et al.*, 2018) se evaluó el papel del acetato de abiraterona en combinación con prednisona frente a placebo. Se incluyó a 1088 pacientes con CPRC asintomáticos o mínimamente sintomáticos que no habían recibido tratamiento previo de quimioterapia. Tras una mediana de seguimiento de 49 meses, se observó un beneficio en SG en los pacientes tratados con acetato de abiraterona con una mediana de 34,7 vs. 30,3 meses (HR: 0,81; IC_{95%}: 0,70-0,93). Respecto a los objetivos secundarios predefinidos, todos fueron superiores para el brazo de acetato de abiraterona: tiempo hasta el inicio de quimioterapia, tiempo hasta el uso de opiáceos, progresión radiológica y por PSA, y tiempo hasta deterioro del estado general y de la calidad de vida.

Más recientemente se ha llevado a cabo un ensayo clínico de fase 3 abierto (PEACE-1) en el que se incluyó a 1173 pacientes con adenocarcinoma prostático metastásico, que fueron aleatorizados en proporción 1:1:1:1 para recibir el estándar de tratamiento (SOC), SOC más radioterapia, SOC más abiraterona o SOC más radioterapia y abiraterona. De acuerdo a los resultados publicados (Fizazi *et al.*, 2022), tras una mediana de seguimiento de 4,4 años, los pacientes que recibieron abiraterona (n=583) presentaron una mayor supervivencia global (HR: 0,82; p= 0,003) y mayor supervivencia libre de progresión (HR: 0,54; p < 0,0001) tras una mediana de 3,5 años de seguimiento. La adición de abiraterona no se asoció con un aumento del riesgo de eventos

adversos como neutropenia o neuropatía, pero sí con una mayor frecuencia de hipertensión.

Los efectos secundarios de abiraterona son debidos a un exceso de producción de mineralocorticoides, lo cual puede producir hipertensión e hipopotasemia principalmente. Si no se combina con prednisona, además, puede producir insuficiencia suprarrenal. En los estudios de fase 3, los efectos secundarios más frecuentemente reportados fueron la hipopotasemia y la aparición de edemas.

En cuanto a los antiandrógenos no esteroideos (Figura 3), estos se unen al receptor androgénico en el citoplasma de las células tumorales impidiendo que se una así a su ligando. Además, impiden la traslocación del receptor al núcleo y su unión al ADN.

Flutamida 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, diarrea –que puede llegar a ser lo suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento– y alteraciones de la función hepática.

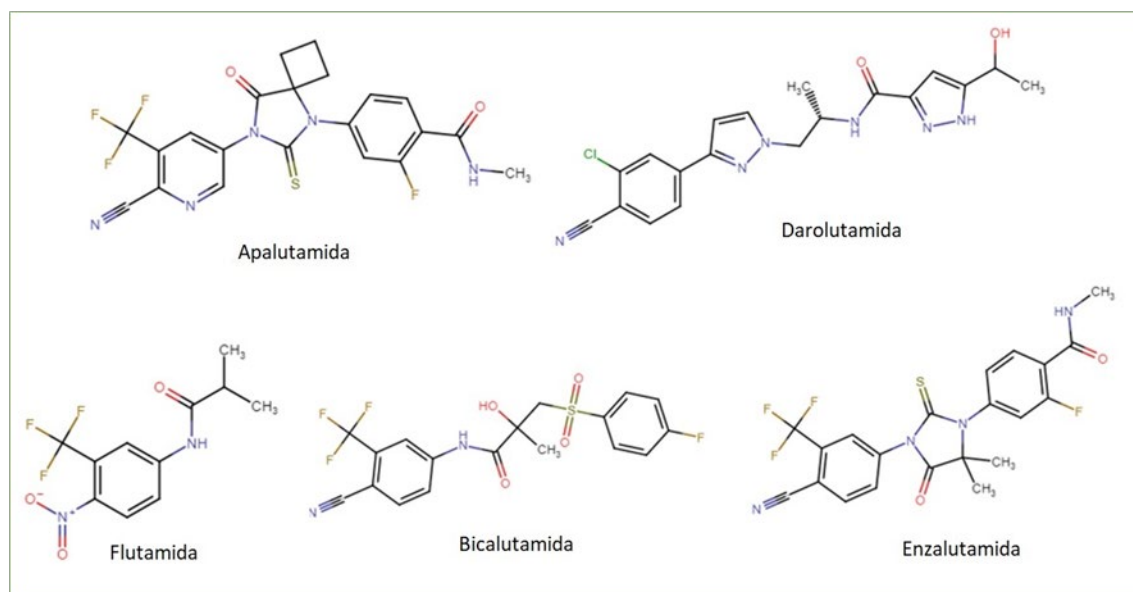


Figura 3. Estructuras químicas de los antagonistas de receptores androgénicos disponibles en España.

Por su parte, **bicalutamida** presenta un perfil farmacológico similar al de la flutamida, pero más adecuado clínicamente, principalmente 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). Los efectos adversos más frecuentes con su uso son mastodinia, ginecomastia y diarrea.

Enzalutamida demostró su beneficio en pacientes con CPRC en dos estudios fase 3: AFFIRM en pacientes tratados previamente con quimioterapia y PREVAIL en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con un citostático. El uso de corticoides en combinación con enzalutamida estaba permitido pero no era obligatorio en los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos.

En el estudio AFFIRM (Scher *et al.*, 2012) se aleatorizó a 1199 pacientes a recibir tratamiento con enzalutamida 160 mg o placebo tras haber progresado al recibir tratamiento con docetaxel. Los pacientes en tratamiento con enzalutamida mostraron un aumento en SG estadísticamente significativo en comparación con el grupo de placebo (18,4 vs. 13,6 meses; HR: 0,63; IC_{95%}: 0,53-0,75). Además, enzalutamida también fue superior en todos los objetivos secundarios, como tasa de res-

puesta por PSA y radiológica, SLP por PSA y radiológica o calidad de vida.

El estudio PREVAIL (Beer *et al.*, 2014) incluyó a 1717 pacientes con CPRC sin tratamiento de quimioterapia previo que recibieron enzalutamida o placebo. En el análisis de SG se observó un beneficio a favor del brazo de enzalutamida (35,3 vs. 31,3 meses; HR: 0,77; IC_{95%}: 0,67-0,88). En este escenario también se observa una ventaja en términos de SLP, calidad de vida o desarrollo de evento óseo.

Respecto al perfil de toxicidad, enzalutamida es un fármaco con una excelente tolerancia. A pesar de ello, en los ensayos clínicos se ha reportado una mayor tasa de astenia, diarrea, dolor articular y cefalea en comparación con placebo.

Además de en CPHS, los antiandrógenos apalutamida y darolutamida cuentan también con indicación en CPRC.

La eficacia de apalutamida y darolutamida por vía oral en CPRC fue caracterizada en sendos estudios pivotaes de fase 3, aleatorizados, de grupos paralelos, doblemente ciegos y controlados por placebo.

El ensayo SPARTAN (Smith *et al.*, 2018), fue un estudio multinacional y multicéntrico (391

centros de 25 países) que incluyó un total de 1207 pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRCnm), quienes fueron asignados al azar (2:1) a recibir 240 mg/día de apalutamida (N= 806) o placebo (N= 401), ambos en combinación con terapia de deprivación androgénica (mediante castración quirúrgica previa o castración química durante todo el estudio). Apalutamida mejoró significativamente la supervivencia libre de metástasis (SLM) respecto a placebo, prolongando la mediana hasta los 40,5 meses (frente a los 15,7 meses para placebo), lo que supone una reducción del riesgo relativo de metástasis a distancia en un 70% (HR= 0,30; IC_{95%} 0,24-0,36; p < 0,0001). Esa mejoría fue consistente en todos los subgrupos pre-especificados, con independencia de factores como edad, raza, región geográfica, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, nivel basal o tiempo de duplicación de PSA, y el uso de terapias dirigidas al hueso.

Por su parte, el ensayo ARAMIS (Fizazi *et al.*, 2020) incluyó inicialmente un total de 1509 pacientes adultos con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRCnm), quienes fueron asignados al azar (2:1) a recibir 600 mg/12 h de darolutamida (N= 955) o un placebo equivalente (N= 554), ambos en combinación con TDA mediante castración quirúrgica previa o castración química con un análogo de GnRH durante todo el estudio. Los resultados mostraron una mejora significativa en la mediana de la SLM: 40,4 meses en el grupo de darolutamida frente a 18,4 meses en el grupo placebo (HR= 0,41; IC_{95%} 0,34-0,50; p < 0,0001), esto es, una reducción del riesgo de metástasis distales o muerte del 59%.

Con un mecanismo de acción diferente, también se encuentra autorizado **olaparib** (Figura 4) en el tratamiento del CPRC metastásico en monoterapia en pacientes con mutaciones en el gen *BRCA1/2* en segunda línea tras haber fracasado una terapia previa con un nuevo agente hormonal; y en combinación con abiraterona y un corticoide (prednisona o prednisolona) cuando la quimioterapia no esté indicada a juicio del clínico. Olaparib es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor de varios isoenzimas (1, 2 y 3) de la fami-

lia de las PARP (poli-ADP-ribosa polimerasas), implicadas en los mecanismos de reparación del ADN, tanto en células normales como neoplásicas. Olaparib actúa selectivamente sobre líneas celulares con *BRCA* mutante o con baja expresión *BRCA*, especialmente con respecto al *BRCA2*.

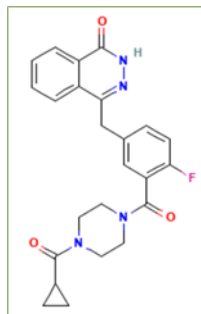


Figura 4. Estructura química de olaparib.

Las PARP constituyen una amplia familia de proteínas implicadas en un gran número de procesos celulares, pero fundamentalmente en los procesos de reparación del ADN y de muerte programada (apoptosis) de la célula. La importancia de este mecanismo de reparación del ADN en el tratamiento de determinadas formas de cáncer viene determinada por el hecho de que las células sanas (no malignas) disponen de otros mecanismos alternativos a dichos mecanismos reparadores, pero algunos tipos tumorales presentan tales mecanismos alternativos deteriorados o inactivados, lo que impide que los daños del ADN puedan ser subsanados y ello conduce al deterioro y a la muerte celular al activarse los mecanismos de apoptosis.

Uno de los mecanismos alternativos a las PARP consiste en la intervención de dos proteínas, *BRCA1* y *BRCA2*. Cuando uno de estos genes tiene una mutación, el daño al ADN no puede repararse adecuadamente y, como resultado, las células tienen más probabilidad de presentar alteraciones genéticas adicionales que pueden conducir al cáncer.

La eficacia de olaparib en CPRC metastásico fue evaluada en comparación con un control activo (enzalutamida o abiraterona, a criterio del clínico) en un estudio de fase 3 aleatorizado y abierto (de Bono *et al.*, 2020). El estudio se dividió en dos cohortes: la cohorte A (N= 245) estuvo compuesta por pacientes

con mutaciones en los genes *BRCA1/2* o *ATM*. En los pacientes de esta cohorte, la SLP fue significativamente superior en el brazo de olaparib (7,4 meses vs. 3,6 meses; HR: 0,34; $p < 0,001$). La mediana de SG fue de 18,5 meses en el brazo de olaparib y de 15,1 meses en el grupo control. La cohorte B (N= 142) estuvo compuesta por pacientes con alteraciones en alguno de otros 12 genes preespecificados. Sin embargo, no se realizó un análisis específico de la SLP o la SG para esta cohorte. Aunque los datos sobre el total de la muestra indican una mayor mediana de SLP para el brazo de olaparib (5,8 meses vs. 3,5 meses; HR: 0,49; $p < 0,001$), este resultado podría explicarse por los resultados de la cohorte A.

Los eventos adversos más comúnmente asociados al tratamiento con olaparib son de tipo hematológico (anemia, neutropenia, leucopenia), gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos), vasculares (tromboembolismo venoso) y fatiga.

Quimioterapia

Los agentes quimioterápicos que mayor utilidad han demostrado en cáncer de próstata son los taxanos docetaxel y cabazitaxel. Como se puede observar en la [Figura 5](#), la estructura de ambos compuestos es prácticamente idéntica.

El tratamiento con [docetaxel](#) en combinación con prednisona fue el primero en demostrar un aumento en la supervivencia en CPRC. En estudios clínicos se pudo demostrar la superioridad del tratamiento con docetaxel frente a mitoxantrona, con una mejora de la supervivencia global. Sin embargo, la toxicidad del esquema de dosificación aprobado para docetaxel (75mg/m² cada tres semanas) se asociaba a una elevada toxicidad, principalmente de tipo hematológico, con neutropenia y fiebre neutropénica, y también con otros efectos tóxicos como diarrea, vómitos, astenia y alopecia. Este perfil de toxicidad, unido a la fragilidad de los pacientes con CPRC, ha obligado a buscar esquemas alternativos con otros fármacos.

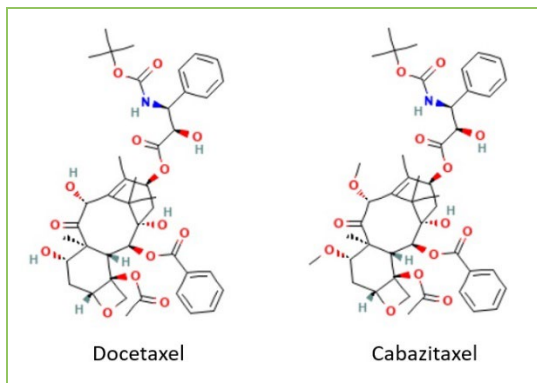


Figura 5. Estructura química de docetaxel y cabazitaxel.

En este sentido, [cabazitaxel](#) es un taxano eficaz tras el fallo a una primera línea de quimioterapia con docetaxel en pacientes con CPRC.

El estudio fase 3 TROPIC (de Bono *et al.*, 2010) comparó el tratamiento con cabazitaxel (25 mg/m² cada 3 semanas) en combinación con prednisona frente a mitoxantrona, en pacientes con CPRC que hubieran progresado al tratamiento con docetaxel. Los pacientes tratados con cabazitaxel presentaron un aumento en la SG (15,1 vs. 12,7 meses; HR: 0,70; IC_{95%}: 0,59-0,83).

A pesar del beneficio observado, el perfil de toxicidad era peor para cabazitaxel, con una mayor tasa de muertes debidas a toxicidad (4,9 vs. 2,4%), con un 7,5% de fiebres neutropénicas y un 6% de diarrea de grado 3 o superior. Debido al número de neutropenias reportadas en el estudio, se recomienda el uso de profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias progenitoras granulocíticas.

Terapia dirigida al hueso

El hueso es la principal localización metastásica del carcinoma de próstata, por lo que el uso de agentes que impidan la progresión ósea o la aparición de fracturas patológicas, conocidas como eventos relacionados con el hueso, es un objetivo que impacta directamente en la calidad de vida de los pacientes.

Las guías de práctica clínica habitualmente recomiendan el uso de ácido zoledrónico o de denosumab con el objetivo de prevenir los

eventos adversos relacionados con el hueso en pacientes con cáncer de próstata con metástasis a este nivel.

El **ácido zoledrónico** es un bisfosfonato que previene los eventos relacionados con el hueso en pacientes con neoplasias avanzadas y afectación ósea, mientras que **denosumab** es un anticuerpo monoclonal que impide la activación de RANK (receptor activador del factor nuclear κ B), disminuyendo la resorción ósea. Cuenta con indicación específica en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

El **radio-223** (o ^{223}Ra) es un emisor de partículas alfa que ha demostrado aumento en la supervivencia de pacientes con CPRC con afectación metastásica ósea sintomática, convirtiéndose en el primer radiofármaco aprobado para este perfil de pacientes. Actúa sobre el hueso por analogía con el calcio, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. La citotoxicidad asociada a las partículas alfa promueve la ruptura del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes con una baja afectación para el tejido normal circundante (AEMPS, 2023).

Inmunoterapia

Aunque los nuevos tratamientos inmunoterápicos están todavía siendo evaluados en cáncer de próstata, la vacuna contra antígenos prostáticos **sipuleucel-T** mostró un aumento en la supervivencia de estos pacientes. Se trata de una vacuna autóloga creada mediante la extracción de células presentadoras de antígeno del paciente que son expuestas a antígenos de células de cáncer de próstata. Recibió una opinión positiva por parte de la EMA para su autorización en el año 2013. Sin embargo, en el año 2015 se retiró la autorización de comercialización a petición del titular.

En el estudio pivotal de fase 3 que condujo a su autorización participaron 512 pacientes con CPRC mínimamente sintomáticos o asintomáticos, siendo aleatorizados a recibir tra-

tamiento con la vacuna o placebo. Los pacientes en el brazo experimental presentaron un aumento en la supervivencia global (SG) de 25,8 frente a 21,7 meses en el brazo de placebo.

Opciones terapéuticas no farmacológicas

Se puede plantear una actitud expectante (**vigilancia activa**) en pacientes con un cáncer de próstata con un riesgo bajo de desarrollar enfermedad metastásica y de comprometer la supervivencia del paciente a lo largo de su vida. Esta actitud se basa en el probable sobretratamiento de pacientes con carcinomas de próstata de bajo grado, que son diagnosticados debido al cribado de PSA.

La vigilancia activa no consiste únicamente en la observación del paciente, sino en una monitorización activa del curso de la enfermedad para poder intervenir en el momento en que la enfermedad progrese. El objetivo es diferir el tratamiento y sus efectos secundarios.

También puede llevarse a cabo un **abordaje quirúrgico** de localizaciones metastásicas con intención paliativa. Como ya se ha comentado previamente, la principal localización metastásica del cáncer de próstata es el hueso. Cuando está afectado un hueso de carga como puede ser el fémur, es recomendable realizar un enclavado medular profiláctico para prevenir una fractura patológica durante el tratamiento.

En otras ocasiones, la afectación de una vértebra que produzca su aplastamiento y consecuentemente dolor en dicha localización puede requerir una vertebroplastia con el objetivo de reducir el dolor.

Otra de las maniobras terapéuticas que utilizamos para el control de la enfermedad ósea en el cáncer de próstata es la **radioterapia**, que puede tener un objetivo doble: por un lado, estabilizar las lesiones y, por otro lado, mejorar el control del dolor en el paciente.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

El carcinoma de próstata avanzado es un ejemplo del avance farmacoterapéutico sufrido en oncología médica en los últimos años. Hasta el año 2011, docetaxel era el único fármaco aprobado para el tratamiento de los pacientes con CPRC, pero en los últimos años se ha incorporado un importante número de fármacos al arsenal terapéutico tras la aprobación por las diferentes agencias reguladoras. Además, el tratamiento de estos pacientes se aborda desde diferentes estrategias terapéuticas, como son el bloqueo de la vía androgénica, el tratamiento citostático o la terapia dirigida al hueso.

La elevada incidencia del cáncer de próstata pone de relieve la importancia respecto a su prevención, detección precoz y 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, sin olvidar la prestación específica de dispensación, asesoramiento y seguimiento farmacoterapéutico especializado, así como otras cuestiones no menos relevantes, como los aspectos nutricionales, higiénicos, dispositivos o ayudas técnicas.

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, practicar 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.

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. 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.

La colaboración de los farmacéuticos comunitarios 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 descartar cualquier sospecha inicial. 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).

Sin embargo, el cáncer de próstata es generalmente asintomático en los estadios iniciales, cuando el tumor se encuentra localizado en el interior de la próstata, e incluso puede no producir síntomas aunque haya invadido la cápsula o las vesículas seminales. 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).

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 \leq 1 ng/ml, sin que sean necesarios nuevos determinaciones de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal \leq 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.

Teniendo en cuenta que el riesgo cáncer de próstata correlaciona bien con la edad y que, por tanto, su incidencia es mayor en pacientes ancianos que con frecuencia se encontrarán polimedicados, 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. 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 cualquier medicamento que no haya sido prescrito por el médico, aunque sea de uso habitual.

Ante el perfil de paciente oncológico polimedicado es muy aconsejable la evaluación y **promoción de la adherencia** al tratamiento prescrito durante el proceso terapéutico como uno de los pilares de la actuación asistencial farmacéutica. Hay que cerciorarse de que el paciente se involucra decidida y voluntariamente en su tratamiento y toma la medicación de manera correcta para minimizar el grado de incumplimiento terapéutico y asegurar su efectividad. Si bien es cierto que el nivel de adherencia a la pauta prescrita suele ser elevada en los pacientes con este tipo de

patologías, por lo general conscientes de su gravedad, podría perderse la adherencia a largo plazo, por lo que desde la farmacia se debe reincidir en las consecuencias sobre la salud, que pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o comorbilidades. Todo ello supone ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que implicarán ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Es importante asesorar a los pacientes sobre los posibles eventos adversos que pueden producirse durante el tratamiento con los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata. Los análogos de GnRH – leuprorelina, goserelina, triptorelina y buserelina – no son especialmente tóxicos. La mayoría de los pacientes presenta pérdida de libido, disfunción eréctil y sofocos; cuando estos últimos llegan a ser demasiado 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 –que son poco frecuentes– como compresión medular, que puede llegar a producir paraplejía. 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.

Los antiandrógenos no esteroideos no se suelen utilizar en monoterapia como tratamiento del CPHS, sino en combinación con al menos algún análogo de GnRH. Son fármacos con un buen perfil de seguridad. Sus efectos adversos más frecuentes son ginecomastia, mastodinia, fatiga y diarrea. En algunos casos, como ocurre con la flutamida, la diarrea puede ser suficientemente grave como para motivar una

reducción de dosis o la discontinuación del tratamiento.

En cuanto a la abiraterona, las reacciones adversas observadas con más frecuencia son hipopotasemia (que se puede manifestar como calambres musculares), hipertensión y

edema periférico, mientras que con ciproterona preocupa especialmente la posibilidad de aparición de meningioma.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica de Xofigo® (Radio-223). 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113873001/FT_113873001.html#5-propiedades-farmacologicas.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma: nuevas restricciones de uso. Nota de seguridad. MUH (FV) 2/2020. 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/N_I_MUH_FV-2-2020-Androcur.pdf.
- **Alonso Gordoa T, Gajate Borau P, Carrato Mena A**. Tratamiento farmacológico de los tumores urogenitales. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 345-80.
- **Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al**. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371(5): 424-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.
- **Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB et al**. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(3): 245-53. DOI: 10.3322/caac.21391.
- **de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S et al**. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(22): 2091-102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
- **de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al**. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- **Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J**. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 319(18): 1914-31. doi: 10.1001/jama.2018.3712.
- **Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A et al**. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022; 399(10336): 1695-707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
- **Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al**. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 983-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11): e464. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9): e365.
- **Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S et al**. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*. 2020; 383(11): 1040-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342.
- **Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C et al**. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015; 67(6): 1099-109. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.038.
- **James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR et al**. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- **Moses KA, Sprenkle PC, Bahler C, Box G, Carlsson SV, Catalona WJ et al**. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(3): 236-46. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0014.
- **Ng KL**. The Etiology of Prostate Cancer. En: *Prostate Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571322/>. DOI: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.etiology.2021.

- **Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K *et al.*** Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367(13): 1187-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
- **Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED *et al.*** Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12): 1132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.
- **Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN *et al.*** Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1408-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf.
- **Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M *et al.*** Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 737-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
- **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL *et al.*** 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.
- **Whiting D, Bott SRJ.** Current Diagnostics for Prostate Cancer. En: *Prostate Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571327/>. DOI: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.diagnostics.2021
- **Filella X.** Hacia un cribado personalizado del cáncer de próstata. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio.* 2020; 1(1): 20190012. DOI: 10.1515/almed-2019-001230333333.