

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DEL BLOQUEO HORMONAL COMPLETO NEOADYUVANTE PROLONGADO FRENTE AL ESTÁNDAR

J.A. LORENTE, O. ARANGO, O. BIELSA, R. CORTADELLAS, D. CAÑIS,
J. LLORETA-TRULL*, A. GELABERT-MAS

*Servicio y Cátedra de Urología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar.
Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.*

Actas Urol Esp. 27 (9): 678-683, 2003

RESUMEN

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DEL BLOQUEO HORMONAL COMPLETO NEOADYUVANTE PROLONGADO FRENTE AL ESTÁNDAR

INTRODUCCIÓN: La prostatectomía radical es considerado un tratamiento curativo del cáncer de próstata clínicamente localizado. El fallo quirúrgico potencial viene dado por la positividad de los márgenes y/o por la extensión extracapsular. Ha sido comunicada una reducción en la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos, especialmente en estadios clínicos T2, con el empleo del bloqueo hormonal completo neoadyuvante¹. Sin embargo, el bloqueo previo a la cirugía sigue siendo un tratamiento controvertido dado que no ha sido demostrado ningún beneficio en relación con el intervalo libre de progresión ni supervivencia. Recientemente, ha sido comunicada una mayor incidencia de márgenes libres y reducción del volumen tumoral en las piezas de prostatectomía sometidas a bloqueo más prolongado que el estándar de 3 meses.

OBJETIVO: Analizar el efecto del bloqueo hormonal neoadyuvante durante 6 meses frente al estándar de 3 meses en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y sometidos a prostatectomía radical.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudió el volumen tumoral y el estadio patológico en 42 pacientes sometidos a 6 meses de bloqueo frente a 34 pacientes sometidos a bloqueo estándar de 3 meses. Se analizó la relación existente con el estadio clínico y con la concentración de PSA.

RESULTADOS: El volumen tumoral fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratado durante 6 meses (0,976 cc vs 0,48 cc, p = 0,05). En función del estadio clínico el menor volumen se observó en los pacientes T1 pero la diferencia fue sólo significativa en los T2 (1,5 cc vs 0,86 cc, p = 0,04). No se observó relación entre el volumen tumoral y la concentración de PSA. Al analizar el estadio patológico, no existieron diferencias en función del tiempo de bloqueo en la incidencia de tumor no confinado (47% vs 43%, p N.S.). Sin embargo, se observó un incremento en la incidencia de tumor confinado al espécimen en el grupo sometido a 6 meses de bloqueo (56% vs 73,7%, p = 0,05).

CONCLUSIÓN: La duración del bloqueo neoadyuvante puede afectar tanto al volumen tumoral como al estado de los márgenes quirúrgicos. Se observa menor volumen tumoral e incremento en la incidencia de tumor confinado al espécimen con un tratamiento más prolongado que el considerado estándar. Los pacientes con tumores palpables parecen beneficiarse en mayor medida de esta modalidad de bloqueo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Bloqueo hormonal completo. Neoadyuvancia.

ABSTRACT

THE EFFECT OF LONG-TERM NEOADJUVANT COMBINED ANDROGEN BLOCKADE WITHDRAWAL THERAPY. COMPARATIVE STUDY WITH STANDARD THERAPY

INTRODUCTION: Radical prostatectomy is considered as a curative treatment option in clinically localised prostate cancer patients. Therapy failure is related to positive surgical margins and/or extracapsular extension. The use of neoadjuvant combined androgen blockade (CAB) withdrawal therapy, mainly in cT2 disease, has been shown to decrease positive margin rates. However, CAB therapy remains controversial since there is no proof that this approach confers any benefit in relation to biochemical and clinical disease-free survival. Increasing negative surgical margins and lower tumour volume (TV) with prolonged CAB therapy has been recently reported.

AIM: To analyse the effect of 6 months neoadjuvant CAB therapy in front of 3 months in clinically localised prostate cancer patients submitted to radical prostatectomy.

PATIENTS AND METHODS: The pathological stage and TV in forty-two patients treated by 6 months in front of thirty-four patients treated by 3 months were studied. The relationship of clinical stage and initial PSA concentration were analysed.

RESULTS: TV was significantly lower in 6 months treated patients (0.97 cc vs. 0.48 cc, p=0.05). The lowest TV was observed in cT1 patients, but significant differences only were observed in cT2 (1.5 cc vs. 0.86 cc, p=0.04). No relationship between TV and PSA was obtained. No differences in the incidence of organ-confined disease were seen depending of the CAB length (47% vs. 43%, p=NS). However, increasing incidence of specimen-confined disease was observed in 6 months treated patients (56% vs. 74%, p=0.05).

CONCLUSION: The duration of neoadjuvant CAB can affect both TV and surgical margin status. Lower TV and increasing incidence of specimen-confined disease with 6 months CAB treatment were observed. Patients with palpable disease may be more benefited by this treatment option.

KEY WORDS: Prostate cancer. Combined androgen blockade. Neoadjuvant therapy.

Son bien conocidos tanto los cambios histopatológicos como la reducción en la concentración de PSA y del volumen prostático y tumoral producidos por el bloqueo neoadyuvante. La regresión tumoral inducida por el tratamiento incluye reducción del tamaño celular, pérdida de nucleolos prominentes y de la arquitectura glandular, vacuolización y apoptosis. Han sido comunicados con frecuencia variable fenómenos de desaparición tumoral^{1,2}. Estos cambios afectan por igual al tejido prostático benigno y maligno. Asimismo, está bien documentado que la concentración sérica de PSA se correlaciona con el volumen tumoral y que el bloqueo neoadyuvante produce una reducción en los niveles de PSA. Estos hechos son la base de la mayor reducción observada en el volumen tumoral en los pacientes sometidos a un bloqueo más duradero. Tras un rápido descenso en la concentración de PSA, se observa una reducción más lenta consiguiendo un mayor número de pacientes su nadir de PSA³. Por otra parte el volumen tumoral es considerado un parámetro importante de la agresividad del cáncer. Un tratamiento racional que reduzca la carga tumoral podría ser útil en la obtención de una menor incidencia de márgenes quirúrgicos positivos. Recientemente, ha sido comunicada una mayor incidencia de márgenes libres y reducción del volumen tumoral en las piezas de prostatectomía sometidas a bloqueo más prolongado que el estándar de 3 meses⁴⁻⁶. Este hecho plantea la necesidad de redefinir que pacientes pueden beneficiarse de un bloqueo más prolongado y cual debe ser la duración óptima del tratamiento. En este trabajo analizamos el efecto sobre el volumen tumoral y el estadio patológico del bloqueo hormonal neoadyuvante durante 6 meses frente al estándar de 3 meses en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y sometidos a prostatectomía radical.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Desde enero de 1996 a enero de 2001 han sido diagnosticados y tratados mediante bloqueo neoadyuvante 150 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (\leq T2b, TNM 1997). Se realiza un estudio retrospectivo de 76 pacientes, 42 tratados durante 6 meses y 34 durante 3

meses. En estos pacientes, no se realizó selección alguna acerca de la duración del tratamiento. Ningún paciente fue previamente tratado con RTU. Todos fueron evaluados con ecografía transrectal, TAC o resonancia magnética y gammagrafía ósea si el PSA fue superior a 10 ng/ml. En la evaluación inicial 43 pacientes presentaron PSA superior a 4 ng/ml (T1c) y 33 tacto rectal patológico (T2). El PSA mediano en el momento del diagnóstico fue de 12,5 ng/ml (rango semi-intercuartil 4,5 ng/ml). En 40 pacientes el PSA fue inferior a 10 ng/ml. Las características clínicas entre los pacientes de ambos grupos se presentan en la Tabla I. El bloqueo hormonal completo fue realizado mediante análogos de la LHRH de administración mensual o trimestral y bicalutamida (50 mg al día) o flutamida (750 mg al día). Se practicó prostatectomía radical sin preservación de bandeletas neurovasculares y linfadenectomía obturatrix en todos los casos.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS 76 PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DEL BLOQUEO HORMONAL NEOADYUVANTE

	3 meses	6 meses
N	34	42
PSA mediano	12 ng/mL	12,5 ng/mL
PSA<10 ng/mL	18	22
PSA>10 ng/mL	16	20
Estadio clínico		
T1	18	25
T2	16	17
Grado Gleason biopsia		
<5	7	8
5-7	25	31
>7	2	3

Especímenes

Tras la prostatectomía, los especímenes fueron orientados, pintados con tinta china y fijados con formol al 10% durante 24 horas. Todas las piezas fueron evaluadas por el mismo patólogo (J. Ll.) no recibiendo información acerca del bloqueo. Las piezas fueron examinadas en secciones. Para cada corte, fue determinada la presencia, distribución del tumor y calculada la extensión. Para

el análisis morfométrico, fueron delineadas todas las áreas tumorales siguiendo el contorno del tumor tanto como fue posible. Dado que no es posible la determinación del volumen tumoral exacto tras la ablación hormonal, se calculó el volumen tumoral aproximado. Este fue obtenido multiplicando la suma de cada área individual por el espesor de cada corte (3 mm). El área individual se obtuvo midiendo los dos diámetros mayores de cada sección tumoral. Se aplicó un factor de corrección de 1.5 debido a la retracción producida por la fijación. Fueron realizadas técnicas inmunohistoquímicas (CAM 5.2 y AE1-AE3) en caso de no encontrar focos tumorales en la preparación de hematoxilina-oesina.

Objetivo del estudio y tratamiento estadístico

El objetivo de este estudio no randomizado y retrospectivo es analizar el efecto sobre el volumen tumoral y el estadio patológico del bloqueo hormonal neoadyuvante durante 6 meses frente al estándar de 3 meses. Se realizó un análisis de regresión lineal para comparar el volumen tumoral y el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica. Los valores de $p \leq 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis se realizó mediante el programa estadístico SPSS 6,0⁷.

RESULTADOS

Todas las piezas de prostatectomía mostraron los típicos hallazgos regresivos de la privación hormonal. No se encontró tumor identificable en cinco especímenes, cuatro de ellos procedentes de pacientes tratados con 6 meses de bloqueo. Se consideró la presencia de "mínimo tumor residual" ($<0,01$ cc) en ocho casos, siete de ellos sometidos a bloqueo más prolongado. La presencia de "tumor residual significativo" ($>0,05$ cc) fue identificada en 44 especímenes. El volumen tumoral mediano fue significativamente menor en los 42 pacientes sometidos a 6 meses de bloqueo (0,976 cc vs 0,48 cc, $p=0,05$) (Tabla II).

El análisis del volumen tumoral en función del estadio clínico y del tiempo de bloqueo demostró la existencia de menor volumen en los pacientes sometidos a bloqueo prolongado diagnosticados tanto por una elevación en el PSA como por tacto rectal sospechoso. Sin embargo,

TABLA II

ANÁLISIS DEL VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE BLOQUEO

	3 meses	6 meses	
No tm.	1 (3%)	4 (9,5%)	
< 0,1 cc	1 (3%)	7 (16,6%)	
0,1-0,5 cc	7 (20,6%)	12 (28,6%)	
> 0,5 cc	25 (73,5%)	19 (45,2%)	
Volumen tumoral	0,976	0,48	$p = 0,05$
SIR	0,788	0,909	

Volumen tumoral en cc

SIR: rango semi-intercuartil (75 ptil - 25 ptil /2)

la diferencia fue sólo significativa para los pacientes con tumor palpable. En cuanto a la relación del volumen tumoral con la concentración inicial de PSA encontramos el menor volumen en los pacientes con PSA inferior a 10 ng/ml y sometidos a 6 meses de bloqueo (0,38 cc). No obstante, no encontramos diferencias estadísticamente significativas tomando este punto de corte bioquímico con la duración del tratamiento (Tablas III y IV).

TABLA III

ANÁLISIS DEL VOLUMEN TUMORAL EN FUNCIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO Y DEL TIEMPO DE BLOQUEO

EC	3 meses		6 meses		
	N	Volumen tumoral	N	Volumen tumoral	
T1	18	$0,55 \pm 0,59$	25	$0,41 \pm 0,97$	$p \text{ N.S.}$
T2	16	$1,50 \pm 0,85$	17	$0,86 \pm 0,9$	$p = 0,04$

EC: Estadio clínico

TABLA IV

ANÁLISIS DEL VOLUMEN TUMORAL DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE PSA Y DEL TIEMPO DE BLOQUEO

PSA ng/ml	3 meses		6 meses		
	N	Volumen tumoral	N	Volumen tumoral	
< 10	18	$0,87 \pm 0,72$	22	$0,38 \pm 0,74$	$p \text{ N.S.}$
> 10	16	$1,09 \pm 0,85$	20	$1,27 \pm 1,85$	$p \text{ N.S.}$

Finalmente, analizamos la relación existente entre el estadio patológico y el tiempo de bloqueo. En la Tabla V se observa que la incidencia de tumor organoconfinado fue semejante en ambos grupos, entre 50 y 60% incluyendo los especímenes sin tumor identificable. La incidencia de márgenes afectados fue de 35,3% en los pacientes tratados durante 3 meses y de 21,4% en los tratados 6 meses. Con relación al tumor confinado al espécimen las diferencias fueron significativas (56 vs 73,7%, p=0,05). Estas diferencias fueron debidas a la mayor incidencia de afectación capsular pero con márgenes negativos en el grupo de pacientes sometidos al bloqueo de 6 meses.

TABLA V
RELACIÓN DEL ESTADIO PATOLÓGICO EN FUNCIÓN
DEL TIEMPO DE BLOQUEO

	3 meses	6 meses
T0	1 (3%)	4 (9,5%)
OC	17 (50%)	20 (47,6%)
PC con M-	1 (3%)	7 (16,6%)
M+	12 (35,3%)	9 (21,4%)
VVSS+	3 (8,7%)	2 (4,8%)

OC: Tumor organoconfinado.

PC: Penetración capsular.

M+: Tumor extracapsular con márgenes afectados.

VVSS+: Afectación de vesículas seminales.

DISCUSIÓN

El número de cánceres de próstata clínicamente localizados diagnosticados en la última década ha ido en aumento debido a la importancia del diagnóstico precoz. El empleo sistemático de la determinación de PSA ha cambiado el perfil del paciente con cáncer de próstata. Esta situación ha producido un incremento de pacientes candidatos a tratamiento radical⁸. Hasta el momento, la prostatectomía radical es considerada la principal maniobra terapéutica curativa en esta neoplasia. Sin embargo, el fallo quirúrgico potencial se produce por la positividad de los márgenes quirúrgicos y/o la extensión extracapsular, circunstancia presente en cerca del 40% en las grandes series⁹. El problema del infraestadiaje ha motivado el desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento. En este sentido el bloqueo hormonal durante 3 meses antes de la

prostatectomía radical, principalmente en estadios clínicos T2, parece reducir la incidencia de la recurrencia local, aunque no ha demostrado ningún beneficio en el periodo libre de progresión bioquímica ni supervivencia. Sin embargo, los cambios de regresión histológica observados, la reducción en la concentración de PSA y la aparente reducción del volumen tumoral son el fundamento teórico de esta modalidad de tratamiento. Estas controversias no permiten por el momento recomendar su empleo fuera de estudios clínicos. No obstante, recientes aportaciones han despertado de nuevo el interés por el bloqueo neoadyuvante obligando a la reconsideración de algunos aspectos.

Volumen tumoral

La estimación del volumen tumoral en las piezas de prostatectomía sometidas a tratamiento hormonal es a menudo complicada. La fibrosis observada en el interior de los focos tumorales y la pérdida de la arquitectura glandular dificultan la identificación exacta de la extensión por lo que es preferible hablar de volumen tumoral aproximado. Han sido comunicados fenómenos intensos de regresión tumoral hasta la desaparición óptica del tumor^{1,2}. En este estudio no se identificaron focos tumorales en 5 pacientes, cuatro de ellos tratados durante 6 meses. Asimismo ocho mostraron tumor residual mínimo (<0,01 cc), siete de ellos tratados igualmente durante 6 meses. No se conocen hasta la fecha las implicaciones clínicas de estos intensos fenómenos de regresión. Aunque se ha comunicado que el tratamiento es capaz de inducir la muerte celular programada mediante apoptosis, se ha observado en el 12,5 a 43% de los casos focos de cáncer residual que parecen no afectados por la depravación hormonal estándar. Estos focos son considerados como zonas con tumor viable⁴. Este hecho justificaría la necesidad de un bloqueo más prolongado en estos pacientes ya que ha sido comunicada la excepcionalidad de la hormonoresistencia en el cáncer de próstata localizado¹⁰.

Duración del bloqueo

La mayoría de los estudios con neoadyuvancia valoran la eficacia del tratamiento durante 3 meses siendo considerada hasta la actualidad la

pauta estándar. Labrie et al.¹¹ y Hellstrom et al.¹² comunican de esta manera una reducción media del volumen tumoral entre el 40 y 50%. No obstante, recientes aportaciones han suscitado la controversia acerca de la duración óptima del tratamiento. Bloqueos más prolongados parecen lograr una mayor regresión histológica tumoral. Van der Kwast et al.⁴ han comunicado menores volúmenes con 6 meses de tratamiento. Esta situación ha sido relacionada con mayores fenómenos de apoptosis y reducción de la actividad proliferativa. Bioquímicamente estos hechos se traducen en que un mayor número de pacientes alcanzan su nivel mínimo de PSA. Gleave et al.³ han demostrado que el 84% de los pacientes consiguen su nadir de PSA con 8 meses de bloqueo frente al 22% con tres meses, consiguiendo una reducción significativa de los márgenes quirúrgicos en su serie. Nuestro grupo ha encontrado mediante análisis de regresión multivariante sobre 200 pacientes una reducción del volumen tumoral aproximada de 0,11 cc por cada mes de bloqueo adicional¹³. Estos resultados sostienen la hipótesis de que bloqueos más prolongados podrían lograr menores volúmenes residuales. Sin embargo, a pesar de estas aproximaciones existen resultados controvertidos sobre el efecto del bloqueo prolongado en el estado de los márgenes quirúrgicos.

Estadio patológico y márgenes quirúrgicos

Van der Kwast et al.⁴ en su estudio comparativo de 6 frente a 3 meses de bloqueo neoadyuvante obtuvieron un volumen tumoral mediano 60% menor en el grupo de bloqueo más prolongado ($p=0,005$), pero esto no se tradujo en una menor proporción de márgenes quirúrgicos positivos o menor afectación seminal. Sin embargo, Gleave et al.³ encuentran una menor proporción de márgenes positivos (4%) en los pacientes tratados durante 8 meses. Con esta duración de tratamiento obtienen 68% de tumores organoconfinados y 92% confinados al espécimen. En nuestro estudio, la proporción de tumores confinados al espécimen fue de 56% en los pacientes tratados durante 3 meses y 73,7% en los tratados durante 6 meses, $p=0,05$. Las discrepancias encontradas en la literatura pueden ser explicadas por el estadio clínico de los pacientes inclui-

dos en los diferentes estudios, el reducido número de pacientes incluidos en los análisis y por último, en la interpretación por parte del patólogo del estado de los márgenes en las próstatas sometidas a bloqueo. En efecto, es conocida la dificultad que en ocasiones presentan estas piezas para la identificación de la afectación del margen quirúrgico debido a los fenómenos de regresión tumoral. Además del concurso de un patólogo experimentado en neoadyuvancia es necesario, en ocasiones, el empleo de técnicas de inmunohistoquímica para el diagnóstico definitivo. No obstante, en la mayoría de los estudios han sido incluidos un número importante de pacientes con estadio clínico T3 con la hipótesis de que el bloqueo podría "rescatar" una proporción de ellos. Actualmente ya ha sido demostrado que con bloqueo estándar de 3 meses el beneficio potencial en relación con el estado de los márgenes en estos pacientes es mínimo quedando por saber el efecto de un bloqueo más prolongado.

Selección de candidatos

Hoy en día se considera que los candidatos a una prostatectomía radical potencialmente curativa son los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. No obstante, tras la cirugía es posible evidenciar un infraestadiaje que oscila alrededor del 20 al 40% según las distintas series. No disponemos en la actualidad de ningún factor pronóstico que permita seleccionar fidedignamente los pacientes con un mayor riesgo de enfermedad localmente avanzada o locoregional, si bien se ha relacionado esta situación con concentraciones crecientes de PSA en el momento del diagnóstico o con mayores grados de Gleason¹⁴. Esta relación ha sido comprobada también en los pacientes sometidos a la neoadyuvancia convencional¹⁵. El volumen tumoral es considerado también un marcador importante de la agresividad del cáncer de próstata. Un tratamiento racional que redujera la carga tumoral podría traducirse en una significativa reducción del estadiaje patológico¹¹. Aceptando estos postulados quedaría por definir que pacientes podrían ser considerados tributarios de bloqueo. En este estudio observamos mayores volúmenes tumorales en los pacientes con tumor palpable (T2) y con PSA inicial superior a 10 ng/ml. El bloqueo pro-

longado produce efectos de regresión tumoral de diferente intensidad. Aunque se observa una reducción tumoral en ambos grupos, es estadísticamente significativa sólo en los pacientes con tumor en estadio clínico T2.

En resumen, y realizando un análisis crítico del bloqueo neoadyuvante se plantea la necesidad de redefinir que pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento más prolongado y cual debe ser la duración óptima del mismo. Nuestros resultados, coincidentes con otras aportaciones, ponen de manifiesto que la duración del bloqueo puede afectar al volumen tumoral y al estado de los márgenes quirúrgicos. Observamos menor volumen tumoral e incremento en la incidencia de tumor confinado al espécimen con el tratamiento de 6 meses. Los pacientes con tumores palpables podrían beneficiarse en mayor medida de esta modalidad de bloqueo.

REFERENCIAS

1. PREZIOSO D, LOTI T, MONTIRONI R, POLITO M.: Role of neoadjuvant treatment in clinically confined prostate cancer. *Eur Urol* 1999; **35** (suppl 1): 17-22.
2. GOLDSTEIN NS, BEGIN LR, GRODY WW, NOVAK JM, QIAN J, BOTSWICK DG.: Minimal or no residual cancer in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1995; **19** (9): 1002-1009.
3. GLEAVE ME, GOLDENBERG SL, JONES ES, BRUCHovsky N, SULLIVAN LD.: Biochemical and pathological effects of 8 months of neo-adjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *J Urol* 1996; **155**: 213-219.
4. VAN DER KWAST TH, TETU B, CANDAS B, GÓMEZ JL, CUSAN L, LABRIE F.: Prolonged neo-adjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumour volume: three versus six months of endocrine therapy. *Urology* 1999; **53**: 523-529.
5. MONTIRONI R, DIAMANTI L, SANTINELLI A, GALETTI-PRAYER T, ZANOTTI F, SELVAGGI FP, PAGANO F, BONO AV.: Effect of total androgen ablation on pathologic stage and resection limit status of prostate cancer. Initial results of the Italian PROSIT study. *Pathol Res Pract* 1999; **195** (4): 201-208.
6. MONTIRONI R, SCHULMAN CC.: Pathological changes in prostate lesions after androgen manipulation. *J Clin Pathol* 1998; **51** (1): 5-12.
7. SPSS for Windows. Base System User's Guide. Release 6.0. Chicago: SPSS, Inc., 1993.
8. METTLIN C.: Changes in patterns of prostate cancer care in the United States: results of American College of Surgeons Commission on Cancer Studies, 1974-1993. *Prostate* 1997; **32**: 221-226.
9. POUND CR, PARTIN AW, EPSTEIN JI AND WALSH PC.: Prostate specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; **24**: 395-406.
10. LABRIE F, CUSAN L, GÓMEZ JL, BELANGER A, CANDAS B.: Long-term combined androgen blockade alone for localised prostate cancer. *Mol Urol* 1999; **3** (3): 217-226.
11. LABRIE F, CUSAN L, GÓMEZ JL, DIAMON P, SUBURU R, LEMAY M, TETU B, FRADET Y, CANDAS B.: Downstaging by combination therapy with flutamide and an LHRH agonist before radical prostatectomy. *Cancer Surv* 1995; **23**: 149-156.
12. HELLSTROM M, RANEPALE P, WESTER K, BRANDSTEDT S, BUSCH C.: Effect of androgen deprivation on epithelial and mesenchymal tissue components in localised prostate cancer. *Br J Urol* 1997; **79**: 421-426.
13. LORENTE JA, ARANGO O, BIELSA O, CORTADELLAS R, LLORETA-TRULL J, GELABERT-MAS A.: A longer duration of neoadjuvant combined androgen blockade prior to radical prostatectomy may lead to a greater reduction in tumour volume of localised prostate cancer. *Eur Urol* 2003; **43**: 119-123.
14. PARTIN AW, YOO J, CARTER HB, PEARSON JD, CHAN DW, EPSTEIN JI, WALSH PC.: The use of serum prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; **150**: 110-114.
15. LORENTE JA, ARANGO O, BIELSA O, CORTADELLAS R, GELABERT-MAS A.: Factores predictivos de enfermedad localmente avanzada en pacientes con cáncer de próstata tratados con hormonoterapia neoadyuvante y prostatectomía radical. *Actas Urol Esp* 2000; **24**: 651-654.

Dr. J.A. Lorente
Servicio de Urología
Hospital del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona

(Trabajo recibido el 10 enero de 2003)