Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/acuro

Original – Cáncer de próstata

Patrón de presentación del cáncer de próstata avanzado en pacientes menores de cincuenta años

J.C. Astigueta^{a,*}, M.A. Abad^b, C. Morante^c, M.R. Pow-Sang^c,
V. Destefano^c y J. Montes^b

^aDepartamento de Urología, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Trujillo, Perú

^bDepartamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

^cDepartamento de Urología Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de mayo de 2009

Aceptado el 14 de septiembre de 2009

On-line el 15 de marzo de 2010

Palabras clave:

Cáncer avanzado de próstata

Adultos jóvenes

Metástasis

R E S U M E N

Objetivo: Identificar las características clínico-patológicas de presentación del cáncer de próstata avanzado en pacientes menores de 50 años.

Material y métodos: Se revisaron retrospectivamente historias clínicas de pacientes menores de 50 años con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado del departamento de Urología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de 1952–2005. Se recopiló datos de filiación, antecedentes, sintomatología, métodos diagnósticos, tratamiento y evolución de la enfermedad. Se analizó estadísticamente y evaluó comparativamente con la información obtenida en la revisión de la literatura.

Resultados: Se encontraron 69 pacientes menores de 50 años con diagnóstico de cáncer de próstata de los cuales 41 (60%) fueron metastásicos. El promedio de edad fue 45,5 años con un rango inferior de 29. Todos refirieron dolor óseo, asociado a otros signos y síntomas como compresión medular (19,5%), edema en miembros inferiores (17%), adenopatías periféricas (36,5%) y tumor abdominal (2,4%). El 100% presentaba metástasis ósea, 14,6% en vísceras sólidas (pulmón e hígado), 48,7% en retroperitoneo y 7,3% en mediastino. Inicialmente, 3 casos fueron catalogados como síndrome linfoproliferativo, uno como tumor retroperitoneal de etiología a determinar y 4 como metástasis de primario no conocido. El promedio del antígeno prostático específico fue 795 ng/ml (3–6.500). Todas las patologías fueron informadas como pobremente diferenciadas o indiferenciadas. La sobrevida promedio fue 16,1 meses (1–84), todos fallecieron por evolución de la enfermedad.

Conclusiones: El cáncer de próstata avanzado en pacientes adultos jóvenes es una patología poco frecuente. La presentación clínica no es la típica, las metástasis pueden simular otras patologías. La evolución es torpida, con pronóstico pobre. En pacientes con factores de riesgo, se debe iniciar el estudio del antígeno prostático específico antes de los 50 años.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jca_astigueta@hotmail.com, jastigueta@irennorte.gob.pe (J.C. Astigueta)

Characteristics of metastatic prostate cancer occurring in patients under 50 years of age

A B S T R A C T

Keywords:

Metastatic prostate cancer

Young men

Metastases

Objective: To identify the clinical features, diagnostic approach, and treatment of metastatic prostate cancer in young adult patients.

Methods: A retrospective review was made of the clinical histories of patients under 50 years of age diagnosed with prostate cancer at the urology department of the National Institute for Neoplastic Diseases from 1952 to 2005. Demographic characteristics and data on history, symptoms, diagnostic procedures, treatment, and disease course were collected. Data were statistically analyzed and compared to information obtained from a literature search.

Results: There were 69 patients aged less than 50 years who had been diagnosed with prostate cancer, 60% of whom had metastatic tumors. Mean patient age was 45.5 years, with a lower range of 29. All patients reported bone pain, associated to other signs and symptoms such as spinal cord compression (19.5%), lower limb edema (17%), peripheral adenopathies (36.5%), and abdominal tumor (2.4%). All patients had bone metastases, of which 14.6% were in solid organs (lung and liver), 48.7% in retroperitoneum, and 7.3% in mediastinum. Initially, three patients were diagnosed a lymphoproliferative syndrome, one patient a retroperitoneal tumor of unknown etiology, and four patients a metastasis from an unknown primary tumor. Mean prostate-specific antigen (PSA) level was 795 ng/mL (3-6500). All pathologies were reported as poorly differentiated or undifferentiated. Mean survival was 16.1 months (1-84), and all patients died due to disease progression.

Conclusions: Advanced prostate cancer is an uncommon condition in young adults. Its clinical presentation is atypical, as metastases may mimic other diseases. The course of disease is indolent, and prognosis is poor. In patients with risk factors, PSA testing should be started before 50 years of age.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata es un importante problema de salud pública a nivel mundial. En Estados Unidos para 1999 se estimaron 179.300 nuevos casos y 37.000 muertes por esta enfermedad; en la Comunidad Europea, 2,6 millones de nuevos casos diagnosticados por año^{1,2}.

Esta patología es predominantemente de la tercera edad, con un 75% de casos nuevos diagnosticados después de los 65 años. Sin embargo, la incidencia en hombres de 50-59 años se ha incrementado notablemente desde la difusión de la prueba del antígeno prostático específico (APE)^{4,5}. La presentación antes de los 50 años es poco frecuente con comunicaciones esporádicas como casos aislados los que por lo general tienen un comportamiento agresivo y pobre respuesta al tratamiento⁶⁻¹⁴. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, es el centro de referencia de patología oncológica más importante del país, por lo que tiene la mayor casuística de neoplasias urológicas y dentro de ellas, del cáncer de próstata³.

El presente trabajo identifica y analiza las principales características clínico-patológicas entre otras relacionadas a la evolución de esta patología en pacientes menores de 50 años con enfermedad metastásica y las compara con la información obtenida en la literatura.

Material y métodos

Muestra

Se revisó retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes del departamento de Urología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde junio de 1952 hasta diciembre del 2005. Se recopiló datos de aquellas que cumplieran con los siguientes criterios: estudio anatómo-patológico de cáncer de próstata y edad menor de 50 años al momento del diagnóstico.

Diagnóstico

Para corroborar el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata, se revisaron con el experto de patología las láminas existentes y en los casos que fue necesario se estudiaron nuevas muestras a partir del taco de parafina.

Estudio epidemiológico y clínico

Se recopiló datos como edad, raza, antecedentes familiares, tiempo de enfermedad, signos, síntomas e información del examen físico.

Estudio imagenológico y laboratorio

La información imagenológica obtenida de los informes fue ratificada evaluando el material existente en los archivos (radiografías, ecografías, tomografías y gammagrafías entre otros). Los datos de marcadores tumorales como el APE utilizado en el estudio diagnóstico y seguimiento de esta patología, sólo se obtuvo de los casos diagnosticados en los últimos 3 lustros.

Tratamiento

Se recopiló de las historias clínicas el tipo de tratamiento, ya sea este cirugía, hormonoterapia, radioterapia y/o quimioterapia, tanto al primario como a las metástasis.

Material anatómopatológico

Se revisó el material existente, clasificándolo según la OMS en el capítulo de Tumores de la Próstata¹⁵. Se evaluó el Gleason, grado de diferenciación, infiltración vascular, infiltración perineural y extensión extraprostática.

Estadía

Se utilizó el sistema de estadía TNM/AJCC 2002 (clasificación de carcinomas de la próstata), basado en el estudio del tamaño del tumor (T), compromiso ganglionar (N), presencia de metástasis (M) y grado de diferenciación (G)¹⁶.

Estado de la enfermedad

Al revisar las historias clínicas se obtuvo la fecha del último control y el estado de la enfermedad.

Análisis estadístico

La información fue codificada y procesada en una computadora personal utilizando el paquete estadístico SPSS 13.0. Se realizó un análisis descriptivo, los resultados se interpretaron y compararon con los obtenidos en la literatura.

Resultados

Prevalencia

Entre junio de 1952 y diciembre del 2005 se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 69 casos de pacientes menores de 50 años con diagnóstico de cáncer de próstata, de los cuales 41 (60%) fueron metastáticos.

Antecedentes

Solo en 2 casos (4,8%), se encontró el antecedente de un familiar de primer grado con cáncer de próstata.

Edad

El cáncer de próstata avanzado en pacientes menores de 50 años, se presentó en promedio a los 45,5 años con un rango inferior de 29 años (fig. 1).

Cuadro clínico, estudios imagenológicos y laboratoriales

La media del tiempo de enfermedad fue 10,6 meses con un rango entre 1-36. El 100% de los pacientes en la primera consulta refirieron como síntoma importante dolor a nivel del esqueleto axial, asociado a otros síntomas y signos como compresión medular en 8 casos (19,5%), aumento de volumen en miembros inferiores en 7 casos (17%), adenopatías inguinales uni o bilaterales y cervicales izquierdas en 9 (21,9%) y 6 casos (14,6%) respectivamente, tumor abdominal gigante en un caso y sintomatología urinaria obstructiva en 12 casos (21,9%).

Los estudios imagenológicos revelaron la presencia de metástasis a nivel retroperitoneal en 20 casos (48,7%), mediastinal en 3 casos (7,3%), hepática en 4 casos (9,75%) y pulmonar en 2 casos (4,8%). El 100% presentó metástasis ósea. En un caso sometido a orquiectomía bilateral como tratamiento, la patología evidenció metástasis testicular (fig. 2).

Ocho casos (19,5%), inicialmente fueron catalogados como patología no prostática, 3 como síndrome linfoproliferativo, uno como tumor retroperitoneal de etiología a determinar y 4 (9,75%) como metástasis de primario desconocido.

El promedio del APE en los casos en los que se pudo obtener (30 pacientes), fue 795 ng/ml, con un rango entre 3-6.500 ng/ml.

Figura 1 – Distribución de número de casos por intervalo de edad.

Figura 2 – Distribución de metástasis.

Características anatomopatológicas

En 7 casos la sospecha diagnóstica inicial se hizo con biopsia de adenopatías periféricas cuyo resultado fue carcinoma poco diferenciado compatible con primario de próstata.

El 100% del resultado de las biopsias de próstata fueron informadas como poco diferenciadas o indiferenciadas. De acuerdo a la clasificación actual, el Gleason predominante fue 9 con un rango entre 7-10.

Tratamiento

Después del diagnóstico, 5 pacientes no regresaron al instituto por lo que solo 36 casos (87,8%) fueron sometidos a manejo hormonal, el mismo que vario de acuerdo a la época de tratamiento, evolucionando desde orquiectomía bilateral asociada a adrenalectomía en los años setenta hasta terapia supresora androgénica oral y/o parenteral en los primeros años de la presente década. En todos los casos con la evolución de la enfermedad se agregó progresivamente terapia paliativa diversa, principalmente para el manejo del dolor, consistente en medicamentos analgésicos, radiofármacos y/o radioterapia.

Estado de enfermedad y sobrevida

La sobrevida en meses se considera desde el ingreso hasta el último control o dato obtenido, en promedio fue de 16,1 meses con un rango entre 1-84 meses. Todos los pacientes fallecieron por evolución de la enfermedad.

Discusión

El cáncer de próstata es el tumor maligno más común en el hombre; aproximadamente uno de cada 6 hombres será diagnosticado de esta patología en algún momento de su vida. Se ha reportado con poca frecuencia en hombres menores de 50 años, la revisión de la literatura muestra una incidencia de 0,8-1,1%¹⁷.

Aunque todavía se desconocen las causas específicas que determinan el inicio y la progresión del cáncer de próstata, abundan las evidencias que sugieren un papel preponderante de los factores genéticos y ambientales en la evolución de la enfermedad^{1,2,4,5,18-20}. Aproximadamente, del 8-10% de todos los cánceres de próstata diagnosticados son debidos a factores genéticos^{1,2}. Gromberg et al, encontró en pacientes con varios familiares con cáncer de próstata y alteraciones en el gen HPC1 localizado en el cromosoma 1q24-25, la siguiente relación: menor edad al diagnóstico, tumor de mayor grado y estadio mas avanzado de la enfermedad^{18,19}. Cabe destacar que la información del componente genetico es relativamente reciente, razón por la que probablemente en la recopilación de la data de las historias clínicas sólo se encontró este dato de 2 casos (4,8%). Otro factor a destacar es la raza, de estudios epidemiológicos desarrollados en Estados Unidos se desprende que el cáncer prostático en la población afroamericana es de 1,5-2 veces mas frecuente que en la población blanca^{4,5}.

Factores factibles de intervención como el consumo de tabaco, fueron evaluados por Roberts et al, encontrando que

el consumo del mismo en pacientes menores de 55 años puede influenciar en la extensión extraprostática²⁰. Otros factores importantes son la dieta y la obesidad, encontrándose que la dieta rica en grasas esta relacionada a niveles elevados de andrógenos circulantes, los mismos que constituyen un mayor riesgo de cáncer de próstata. Rohrmann et al, en su estudio relacionado a obesidad, encontró un mayor riesgo de padecer enfermedad de alto grado cuando se incrementa el índice de masa corporal en pacientes menores de 50 años²¹.

Al revisar la data se encontró un paciente de 29 años el cual presentaba síndrome consuntivo, masa abdomino-pélvica de 20 × 25 cm, dolor lumbar y aumento de volumen del miembro inferior derecho; fue sometido a biopsia informada como Adenocarcinoma pobremente diferenciado. Al tacto rectal se palpó una próstata pétrea, el APE fue 3,1 ng/ml, los estudios de extensión revelaron múltiples metástasis óseas; recibió tratamiento hormonal y radioterapia paliativa, falleciendo a los 16 meses del diagnóstico. En la revisión de la literatura se encontró el reporte de caso de un menor de 11 años con múltiples metástasis y rápida evolución al óbito; tras la autopsia se considero su origen en las células basales inmaduras de la próstata⁸.

La sintomatología por cáncer de próstata avanzado es variada e inespecífica y está relacionada con la evolución y localización de las metástasis existentes. Nosotros encontramos que al momento del diagnóstico, todos los pacientes presentaban dolor óseo, asociado a compresión medular en 8 casos (19,5%), aumento de volumen en miembros inferiores en 7 casos (17%), adenopatías inguinales y cervicales en 9 (21,9%) y 6 (14,6%) casos respectivamente, tumor abdominal gigante en un caso y sintomatología urinaria obstructiva en 12 casos (21,9%). Si bien es cierto que el mecanismo de metástasis ósea inicialmente se da a través del plexo venoso vertebral de Batson, diseminándose al esqueleto axial, particularmente a la columna vertebral, pelvis y costillas, también se extiende al esqueleto apendicular (húmero y fémur)^{5,22}.

Los estudios imagenológicos revelaron la presencia de metástasis a nivel retroperitoneal en 20 casos (48,7%), mediastinal en 3 casos (7,2%), hepática en 4 casos (9,75%) y pulmonar en 2 casos (4,8%). El 100% presentó metástasis ósea. Los reportes existentes en la literatura, presentan en su gran mayoría casos con enfermedad avanzada, en los que se hizo el diagnóstico con ayuda de estudios imagenológicos, laboratoriales y anatomo-patológicos, estos últimos en biopsias de metástasis (adenopatías periféricas) y/o de la próstata, como por ejemplo, los casos publicados por Ahn et al quien reportó un paciente de 34 años con linfadenopatías generalizadas que simularon inicialmente un Linfoma maligno; y el caso de Kanto et al, que reporta un paciente de 43 años con imágenes patológicas en la radiografía de pulmón que impresionaron como primario de pulmón^{10,12}.

Los primeros reportes de la utilidad del APE se dieron a finales de la década de los 80s. En nuestro estudio el promedio del APE en los treinta casos en los que se pudo obtener fue 795 ng/ml, con un rango entre 3-6.500 ng/ml, solo 2 pacientes presentaron valores menores de 4 ng/ml y los demás mayores a 22 ng/ml.

Los estudios tradicionales existentes como los de Tjaden o de Jonson, presentan sus experiencias con 56-26 pacientes

menores de 50 años, respectivamente, reportando comportamientos biológicos agresivos y pobres respuestas al tratamiento^{6,7}. Contrariamente, después del inicio de la era del APE se han publicado trabajos como los de Smith et al, quienes concluyen que los pacientes menores de 50 años tienen mejores resultados en tiempo libre de enfermedad comparado con pacientes mayores²³. También existen algunos informes que han puesto de manifiesto que no existe diferencia en las tasas de recurrencia de la enfermedad entre pacientes jóvenes y mayores²⁴. Más recientemente, los estudios del Johns Hopkins Hospital, han demostrado que los hombres jóvenes en la era del APE tienen mejores resultados pos tratamiento quirúrgico^{25,26}.

Hasta antes de la era del APE (fines de la década de los 80s e inicio de los 90s), la mayoría de cánceres de próstata en hombres jóvenes se detectaban debido a un síntoma, examen clínico patológico o resultado de estudio imagenológico anormal²⁷. Como resultado, se encontró que los hombres jóvenes a menudo tenían la enfermedad más avanzada en el momento de su diagnóstico, por lo que aparentemente respondían peor al tratamiento. Los diferentes reportes de casos condujeron con sus conclusiones a la creencia generalizada de que el cáncer de la próstata tiende a ser muy agresivo en hombres menores de 50 años y por lo tanto no son buenos candidatos para tratamiento quirúrgico. En la mayoría de los casos se trataba de pacientes con enfermedad localmente avanzada y/o enfermedad metastásica, razón por la que los resultados fueron, prácticamente en todos los casos, nefastos^{6,7}.

La prueba de APE esta produciendo un cambio radical en la detección del cáncer de próstata, por ejemplo, en los Estados Unidos, el número de casos diagnosticados aumentó en un 30% al año entre 1989-92¹⁷. Así mismo, existen reportes como los de Cochran et al, que observaron un incremento del número de pacientes detectados de hasta a un 4% en este grupo de edad²⁸.

En 7 casos la sospecha diagnóstica inicial se realizó por biopsia de adenopatías periféricas informadas como carcinoma poco diferenciado compatible con primario de próstata. El 100% de las patologías de la biopsia de próstata fueron informadas como pobremente diferenciadas o indiferenciadas, de acuerdo a la clasificación el Gleason predominante fue 9/10, datos consistentes con los encontrados en la literatura⁶⁻¹⁵.

Los pacientes fueron sometidos a manejo hormonal el cual vario de acuerdo a la época, desde orquiectomía bilateral asociada a adrenalectomía en los años setenta hasta terapia supresora androgénica oral y/o parenteral en los últimos casos. Con la evolución de la enfermedad el tratamiento se fue complementando progresivamente con terapia paliativa, principalmente para el manejo del dolor, consistente en medicamentos analgésicos (Aines, opioides), radiofármacos y/o radioterapia. Actualmente existen diversos estudios en los que concomitantemente al manejo hormonal o desarrollo de refractariedad al mismo se inicia quimioterapia²⁹⁻³¹.

Aun no tenemos la suficiente data para concluir si las pruebas de APE y el diagnóstico precoz mejoren la «suerte» de los hombres, evitando desarrollar síntomas clínicos y/o reduciendo la tasa de mortalidad por cáncer de próstata. Inclusive, a algunos grupos de investigación les preocupa que el tratamiento pueda hacer más daño que bien para los

hombres con enfermedad indolente. Se necesitan más investigaciones para resolver estas cuestiones, pero en general los estudios sugieren que la enfermedad en sí no es necesariamente más agresiva en los hombres jóvenes.

Por tanto, el diagnóstico basado en el uso del tacto rectal y el análisis de APE, incluidas sus variantes y parámetros como la velocidad de APE con puntos de corte tan bajos como 0,4 ng/ml deben recomendarse también en paciente menores de 50 años si existe antecedente familiar o es parte de un grupo de riesgo^{32,33}.

Definitivamente aun no se ha dicho todo sobre el comportamiento y manejo de esta patología en este grupo poblacional, quedando mucho por investigar en la búsqueda de diagnósticos precoces y la mejoría de la sobrevida libre de enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelzang N, Scardino P, Shipley W, Coffey D. Prostate Cancer. En: Comprehensive textbook of Genitourinary Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 525-875.
2. Heidenreich A, Aus G, Abbou C, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. Guidelines on Prostate Cancer. En: European Association of Urology Guidelines. 2007. p. 1-113.
3. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1990-1993. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Centro de Investigación en Cáncer "Maes Héller". Lima 1998.
4. Resel L, Moreno J. Cancer de Prostata. En: Tratado de Urología Oncológica. Grupo Saned; 2003. p. 689-931.
5. Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. Carcinoma de Próstata. En: Campbell Urología. Saunders Philadelphia: Elsevier Science; 2002. p. 3285-535.
6. Tjaden H, Culp D, Flocks R. Clinical adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age. J Urol. 1965;93: 618-21.
7. Johnson D, Laniers J, Ayala A. Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. J Surg Oncol. 1972;4:207-16.
8. Shimada H, Misugi K, Sasaki Y, Iizuta A, Nishihira H. Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. Cancer. 1980;46: 2534-42.
9. Yamamoto S, Senzaki A, Yamagiwa K, Tanaka T, Oda T. Prostatic carcinoma in young adult: a case report. Hinyokika kiyo. 1990;36:617-22.
10. Ahn MJ, Oh SJ, Lee YY, Jung TJ, Kim IS, Choi IY, et al. A case of Prostate Cancer in 34 year old man presenting with generalized lymphadenopathy mimicking malignant lymphoma. J Korean Med Sci. 1997;12:262-5.
11. D'Aprile M, Santini D, Di Cosimo S, Gravante G, Vincenzi B, Spoto S, et al. Atypical case of metastatic undifferentiated prostate carcinoma in a 36 years old man: Clinical report and literature review. Clin Ter. 2000;151:371-4.
12. Kanto S, Ohyama C, Okada Y, Mitsukawa S, Takemoto J, Hoshi S, et al. Clinica features of prostate cancer patients younger than 50 years: report of seven cases. Int J Urol. 2002;9:91-4.
13. Sasaki H, Miki J, Hasegawa T, Hasegawa N, Ikemoto I, Ohishi Y. Prostatic cancer in a young adult: A report of 2 cases. Hinyokika Kiyo. 2004;50:57-9.

14. Valenzuela R, Landa M, Brindis M. Adenocarcinoma de próstata metastático en paciente joven. Reporte de un caso y revisión en la literatura. *Rev Mex Urol*. 2006;66:88-91.
15. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. Tumours of the prostate. En: *Tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon France: WHO IARC press; 2004. p. 155-210.
16. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D, editors. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer staging manual*, sixth edition. Springer-Verlag New York Inc.; 2002. p. 309-13.
17. Moul J. Population screening for prostate cancer and emerging concepts for young men. *Clin Prostate Cancer*. 2003;2:87-97.
18. Visakorpi T. The molecular genetics of Prostate Cancer. *Urology*. 2003;62:1-8.
19. Gronberg H, Isaacs S, Smit J, Carpten J, Bova G, Freije D, et al. Characteristic of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA*. 1997;278:1251-5.
20. Roberts W, Platz E, Walsh P. Association of cigarette smoking with extraprostatic prostate cancer in young men. *J Urol*. 2003;169:512-6.
21. Rohrmann S, Roberts W, Walsh P. Family history of prostate cancer and obesity in relation to high-grade disease and extraprostatic extension in young men with prostate cancer. *Prostate*. 2003;55:140-6.
22. Kantoff P, Saad F, Smith M. En: *Management of skeletal Complications of prostate cancer and other genitourinary malignancies*. *Oncology News International*; 2004. p. 1-22.
23. Smith C, Bauer J, Connelly R, Seay T, Kane C, Foley J, et al. Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the department of defense center for prostate disease research multicenter prostate cancer database. *J Urol*. 2000;164:1964-7.
24. Aprikian A, Zhang Z, Fair W. Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients. *Cancer*. 1994;74:1768-77.
25. Riopel M, Polascik T, Partin A. Radical prostatectomy in men less than 50 years old. *Semin Urol Oncol*. 1995;1:80-3.
26. Ruska K, Partin A, Epstein J. Adenocarcinoma of the prostate in men younger than 40 years of age: diagnosis and treatment with emphasis on radical prostatectomy findings. *Urology*. 1999;53:1179-83.
27. Stamey T, Yang N, Hay A, Mc Neal J, Freiha F. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317:909-16.
28. Cochran J, Kadesky M. A private practice experience with adenocarcinoma of the prostate in men less than 50 years old. *J Urol*. 1981;125:220-1.
29. Ryan C, Lin A, Small E. Angiogenesis inhibition plus chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer: History and rationale. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2006;24:250-4.
30. Chen M, Tanner M, Levine A, Levina E, Ohouo P, Buttyan R. Androgenic regulation of hedgehog signaling pathway components in prostate cancer cells. *Cell Cycle*. 2009;8:149-57.
31. Ansari J, Hussain S, Zarkar A, Tanguay J, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncol Rep*. 2008;20:891-6.
32. Loeb S, Roehl K, Catalona W, Nadler R. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol*. 2007;177:899-902.
33. Loeb S, Nadler R, Roehl K, Antenor J, Catalona W. Risk of prostate cancer for young men with a prostate specific antigen less than their age specific median. *J Urol*. 2007;177:1745-8.