

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA

E HISTORIA DE LA CIENCIA

ESTUDIO MORFOMETRICO
DEL CARCINOMA DE PROSTATA
EN ESTADIO B

Memoria que presenta para aspirar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía, el Licenciado D. Juan Pedro Jiménez

Verdejo

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

de 19 91 a 19 92

Folio 123

Número 246

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de Juan Pedro
Quiñero Verdejo, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente
que libremente había elegido: "Estudio morfológico del
anatomía de prótesis en estudio B."

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este
se declaró aprobado por unanimitad

Granada 2 de Noviembre de 1991

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

D. D. JAIME GARCIA GIL

Fdo.: D. MANUEL MARTINEZ TORRES

EL VOCAL.

EL VOCAL.

EL VOCAL.

D. JUAN CARLOS CACHAZA Fdo.: D. MATILLA

Fdo.: D. VIRSEDA

FIRMA DEL GRADUANDO.

D. FRANCISCO NOGALES FERNANDEZ, Doctor en Medicina, Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que D. Juan Pedro Jimenez Verdejo, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral, sobre el tema: "ESTUDIO MORFOMETRICO DEL CARCINOMA DE PROSTATA EN ESTADIO B", y cuenta con mi aprobación para ser presentada, a fin de obtener el Grado de Doctor.

Granada, Septiembre 1991



Fdo.: Prof. Francisco Nogales Fernández

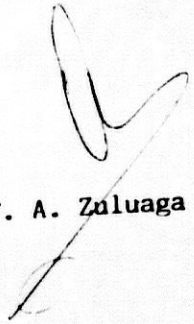
D. ARMANDO ZULUAGA GÓMEZ, DR. EN MEDICINA Y CIRUGÍA
PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA -
UNIVERSIDAD DE GRANADA, Y JEFE DE SERVICIO DE UROLO-
GÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA.

C E R T I F I C A:

Que D. JUAN PEDRO JIMENEZ VERDEJO,
Licenciado en Medicina Y Cirugía y Especialista de -
Urología, ha obtenido y estudiado personalmente, bajo
mi dirección, el material necesario para la realiza-
ción de su Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO MORFOMÉ-
TRICO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA EN ESTADÍO B". Tesis
que ha finalizado con todo aprovechamiento.

Revisada la misma, la encuentro -
conforme para ser juzgada por el Tribunal correspon-
diente.

Granada, Septiembre de 1.991


Fdo: Prof. A. Zuluaga Gómez.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento:

Al Profesor Dr. D. Francisco Nogales Fernández por su dirección y colaboración científica que ha permitido la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Profesor Dr. D. Armando Zuluaga Gómez, por haberme formado como Urólogo y por su constante dirección y apoyo que ha hecho posible la realización de esta memoria.

Al Dr. D. Pedro Fernández Ruiz, por su inestimable ayuda y colaboración desinteresada en la realización del presente trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Granada por su apoyo y colaboración.

A MIS PADRES

A MI ESPOSA

A MIS HIJAS

INDICE

1. INTRODUCCION	
1.1. Estudio embriológico de la próstata	1
1.2. Anatomía de la próstata	2
1.3. Fisiología de la glándula prostática	9
1.4. Historia del carcinoma de próstata	11
1.5. Incidencia y epidemiología	12
1.6. Etiopatogenia	15
1.7. Diagnóstico	22
1.8. Histología	42
1.9. Historia natural	61
1.10. Estadiaje. Clasificaciones	66
1.11. Tratamiento	70
2. OBJETIVOS	85
3. MATERIAL Y METODOS	
3.1. Material	86
3.2. Métodos	87
3.2.1. Estudio clínico y tratamiento	87
3.2.2. Métodos histológicos	90
3.2.3. Método por Análisis de Imagen	91
3.2.4. Análisis Estadístico	95
3.2.5. Reproductibilidad de los datos	99
4. RESULTADOS	101

4.1. Resultados experimentales	101
4.2. Reproductibilidad intraobservador	103
4.3. Análisis de Regresión Múltiple	103
4.4. Análisis de la Varianza	104
4.5. Análisis de Factores	106
4.6. Análisis Discriminante	107
5. FIGURAS, TABLAS Y GRAFICAS	114
6. DISCUSION	168
7. CONCLUSIONES	185
8. BIBLIOGRAFIA	187

INTRODUCCION

1.1. ESTUDIO EMBRIOLOGICO DE LA PROSTATA.

La próstata se desarrolla sobre la diez a doce semana de gestación (LANGMAN, 1.981), (LOWSLEY, 1.956) a partir de evaginaciones epiteliales del seno endodérmico urogenital que se introducen en el mesénquima circundante (MOORE, 1.975), (CUNHA, 1.987).

De estas yemas prostáticas originadas en la uretra prostática se forman cinco grupos separados que dan lugar a los distintos lóbulos prostáticos según las observaciones de LOWSLEY, (LOWSLEY, 1.912).

Del mesénquima circundante se forman las fibras musculares lisas y el estroma (MOORE, 1.975).

Para McNEAL, la próstata central tendría un origen diferente del de la periférica, de forma que ésta consistiría en una cuña de tejido de naturaleza wolffiana rodeada de tejido originado en el seno endodérmico urogenital (McNEAL, 1.981).

1.2. ANATOMIA DE LA PROSTATA.

1.2.1. Anatomía descriptiva.

Refiere GIL-VERNET (1.944), que lo que se conoce comúnmente con el nombre de próstata no es un órgano, sino una región anatómica compleja y difícil de describir ya que en ese espacio confluyen formaciones anatómicas de significación morfológica y funcional diversa, siendo el elemento más importante y característico de la región, la glándula prostática propiamente dicha.

La próstata es un órgano musculoglandular situado en la excavación pélvica, con forma de castaña, de coloración gris-rojiza y cuyo volumen y peso varía con la edad con un desarrollo máximo entre los veinte y treinta años.

Presenta una cara anterior relacionada con la sínfisis púbica, una cara posterior en relación con la ampolla rectal, dos bordes laterales apoyados en los músculos elevadores del ano, cara superior estrechamente relacionada con la vejiga, vesículas seminales y conductos deferentes y el apex prostático que descansa sobre la aponeurosis perineal media.

La próstata presenta una íntima relación con la uretra prostática, aparato esfinteriano uretrovesical, utrículo prostático y conductos eyaculadores.

Alrededor de la glándula, el estroma conjuntivo-vascular compuesto por una serie de capas concéntricas con varios plexos venosos en su interior forma la CAPSULA PROSTATICA ANATOMICA, hecho que hay autores que discuten, como AYALA (1.989), que cree que no hay una verdadera cápsula sino sólo una banda fibromuscular que forma parte del estroma prostático, que está ausente a nivel del apex y que es inseparable de la glándula prostática.

En cirugía, el término de cápsula prostática es otro, constituyendo ésta el acúmulo periférico de elementos glandulares normales rechazados por el crecimiento del adenoma prostático y del que se puede separar, pudiendose denominar por tanto, CAPSULA PROSTATICA QUIRURGICA.

La próstata está situada dentro de un compartimento anatómico compuesto por un fondo, formado por el diafragma urogenital que consta del ligamento arcuatum, el ligamento transverso de Henle y la aponeurosis perineal media; una pared anterior formada por la lámina preprostática u hoja

isquiopreuretroprostática de Farabeuf; una pared posterior que se corresponde con la aponeurosis prostatoperineal de Denonvilliers ; caras laterales que sostienen la próstata mediante la fascia pelviana lateral o láminas sacrorrectogenitopúbicas y pared superior formada por la vejiga.

RELACIONES.

* Anteriores: Se relaciona con la sínfisis púbica, separada por el espacio preprostático en donde se situa el Plexo de Santorini formado por conexiones de las venas prevesicales y vesicales inferiores con las venas pudendas internas.

* Laterales: La próstata se apoya en los músculos elevadores del ano separados por la fascia pelviana lateral donde se sitúan los plexos venosos lateroprostaticos.

* Posteriores: Se relaciona íntimamente con el recto quedando separada por la fascia de Denonvilliers. Al espacio que queda entre la glándula y la aponeurosis se le denomina espacio desplegable de Proust y Gosset.

* Inferiores: El apex está en contacto con el diafragma urogenital, situándose entre el ligamento transversal de

Henle y la aponeurosis perineal media.

* Superiores: La cara superior dividida por la cresta transversal se relaciona en su porción anterior con la vejiga y en la porción posterior se apoyan las vesículas seminales y los conductos deferentes.

IRRIGACION.

* Arterias: La irrigación arterial de la próstata procede de tres vasos: Hemorroidal media, pudenda interna y la más importante que es la genitovesical, rama de la arteria hipogástrica que se divide en la base de la vejiga en arteria vesiculodeferencial y vesicoprostática, desdoblándose ésta en vesical inferior y prostática, dando dos tipos de vasos: uretrales, que entrando a nivel de la unión vesicoprostática posterolateral dan irrigación al cuello vesical y porción periuretral de la próstata y capsulares, que van por la pared lateral de la próstata para irrigar la porción externa de ésta.

* Venas: Las más voluminosas son las lateroprostáticas que al unirse a las vesiculodeferenciales forman la vena genitovesical de Farabeuf que desemboca en la vena iliaca interna. Algunas preprostáticas desembocan en el plexo de

Santorini y otras van a las vesicales inferiores.

* Linfáticos: Naciendo de los plexos periacinosos van a la superficie de la glándula formando la red periprostática desde donde se distribuyen: Unos ascendiendo llegan a los ganglios de la cadena iliaca externa, otros lateralmente desembocan en los ganglios vesicales laterales y ganglios hipogástricos medios, otros posteriormente terminan en los ganglios sacros laterales y otros anteriormente van a los ganglios prevesicales.

INERVACION.

Del plexo pelviano formado por fibras preganglionares eferentes viscerales parasimpáticas originadas de S₂-S₄ y fibras simpáticas provenientes de los centros dorsolumbares (D₁₁-L₂) surge la inervación autónoma de la próstata.

Junto con el plexo pelviano van fibras motoras somáticas que inervan el elevador del ano, músculos coccigeos y estriado uretral.

1.2.2. Distribución de la próstata.

La glándula prostática ha sido estudiada por diferentes

autores que la han dividido en Lóbulos, Regiones o Zonas.

La descripción más clásica es la debida a LOWSLEY (1.912), (1.915), (1.930) y (1.956), basada en estudios embriológicos, el cual divide a la glándula en LOBULOS, describiendo cinco: Medio, situado entre el cuello vesical y los orificios de los conductos eyaculadores y el utrículo prostático, dos laterales que se originan desde los surcos prostáticos y la parte inferior de las paredes laterales de la uretra posterior, formando la mayor parte de la base de la próstata; posterior situado por detrás de los conductos eyaculadores y el utrículo y anterior originado de la pared anterior o ventral de la uretra posterior y que se atrofia en el adulto. (Fig. 1)

Aparte considera que existen glándulas subcervicales, subtrigonales y suburetrales.

Posteriormente GIL-VERNET (1.944) y (1.953), en vez de hablar de lóbulos, los nombra como REGIONES glandulares a partir de un plano horizontal imaginario que pasa por los orificios de los conductos eyaculadores y el utrículo dividiendo a la próstata en una glándula craneal, situada por encima de este plano y en la que se distinguen unas glándulas intraesfinterianas (entre el esfínter interno de la uretra) y subesfinterianas que son las verdaderas

glándulas de la porción craneal; y glándula caudal constituida por el conjunto de acinis glandulares cuyos conductos desembocan por debajo de dicho plano y que se compone de un lóbulo anterior y dos lóbulos posterolaterales que forman casi toda la superficie externa de la glándula. Entre ambas glándulas quedará la glándula intermedia. (Fig. 2) y (Fig. 3).

Cada glándula según GIL-VERNET, tiene un origen embrionario distinto y con reacciones diferentes ante los estímulos hormonales.

Ya GIL-VERNET en 1.944, también dividía la próstata en una zona central, situada alrededor del conducto uretral y otra periférica, alrededor de la porción central en forma de media luna.

La distribución de la próstata más actual y con más significado clinicopatológico es la debida a McNEAL (1.968), (1.972), (1.983) y (1.988), que realiza una distribución ZONAL, dividiendo a la próstata en una zona no glandular, situada en la parte anteromedial y formada por el esfínter preprostático, esfínter estriado, estroma fibromuscular anterior, cápsula prostática, vasos y nervios y zona glandular compuesta por una zona central, zona periférica y

zona de transición, de la que forma parte la región glandular periuretral. (Fig. 4), (Fig. 5), (Fig. 6) y (Fig. 7).

La zona central representa alrededor de un 15% de la masa glandular prostática, la zona periférica constituye un 75% y la zona de transición un 5-10%.

Se considera a la zona periférica como el sitio de origen de la mayoría de los carcinomas.

1.3. FISIOLOGIA DE LA GLANDULA PROSTATICA.

La próstata elabora el LIQUIDO PROSTATICO que contribuye aproximadamente con 0.5 cc al total del líquido seminal.

El líquido prostático tiene un pH de 6.3-6.4 y en su composición se diferencian:

a. Electrolitos: Na, Mg, Ca, Cl, K, y sobre todo Zn (localizado en las células epiteliales y en relación con la acción como factor antimicrobiano del líquido prostático) y Ac. cítrico (encargado de mantener el equilibrio osmótico de la próstata).

b. Carbohidratos: Ac. ascórbico y glucosa.

c. Compuestos nitrogenados:

- Fosforilcolina, sustrato para la fosfatasa ácida prostática

- Poliaminas, como la espermina, cuya oxidación por la diaminoxidasa da el olor característico al semen. No se conoce su acción biológica.

d. Lípidos: Colesterol, fosfolípidos

La relación colesterol/fosfolípidos estabilizarían a los espermatozoides contra el shock térmico y ambiental.

e. Enzimas:

- Proteolíticas: Leucinaaminopeptidasa (arilamilasa), Alfa-amilasa, Lisozima, Seminina (responsable de la licuefacción del semen).

- Fosfatasa ácida: Es una glicoproteína que se puede disociar en dos subunidades que hidrolizan los ésteres monofosfáticos del semen, en concreto la fosforilcolina, aunque se desconoce su acción biológica.

- Betaglucuronidasa, que hidroliza a los conjugados del ácido glucurónico.

- Diaminoxidasa, de acción oxidativa sobre la espermina

- Lactodeshidrogenasa (LDH), con elevación de algunos isoenzimas en el carcinoma de próstata (LDH IV y V).

f. Aminoácidos: Arginina, que por la acción de la arginasa se convierte en ornitina, precursor de la espermina.

g. Células de descamación y cuerpos amiláceos.

En cuanto a las funciones del líquido prostático parece que la principal es favorecer la motilidad de los espermatozoides, además de contribuir a aumentar el volumen total del eyaculado y neutralizar la acidez de la secreción vaginal.

1.4. HISTORIA DEL CARCINOMA DE PROSTATA.

La próstata es un órgano conocido desde la antigüedad, y parece que fué SUSRUTA durante el periodo brahmánico el que realizó el primer estudio sobre la hipertrofia de próstata (PELLINI, 1.982).

En la Medicina Clásica, Hipócrates estudió y describió la sintomatología debida a la obstrucción urinaria baja (NOGUEIRA, 1.983).

En el siglo XVI es importante la figura de FRANCISCO DIAZ, que escribió el libro titulado "Tratado nuevamente impreso de todas las enfermedades de los Riñones, Vexiga y Carnofidades de la verga y Urina", editado en 1.588 y en donde hace una descripción de la situación anatómica de la próstata.

En el siglo XIX, se avanzó de manera importante en el estudio de esta patología, considerándose a LANGSTAFF (1.817) el primero en realizar una descripción de un carcinoma de próstata en la literatura médica y a BELING (1.822) como el autor del primer tratado sobre el cancer de próstata.

A comienzos del siglo XX, los trabajos de ALBARRAN (1.900) y KAUFFMANN (1.902), demostraron una mayor incidencia que la considerada hasta esa fecha de esta patología.

En este siglo, son importantísimas las aportaciones en cuanto al estudio anatomopatológico de la patología prostática en general y el carcinoma de próstata en particular de GIL-VERNET (1.944), injustamente desconocido en la literatura anglosajona.

Otra aportación fundamental en el conocimiento del carcinoma de próstata es la debida a HUGGINS y HODGES (1.941) que demostraron la dependencia hormonal del tumor abriendo nuevas vias en el tratamiento médico de este cancer.

1.5. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA.

1.5.1. Incidencia.

La incidencia estimada por YOUNG (1.981) es de 69 por 100.000 varones/año, aumentando con la edad de forma que si a los 45-50 años es de 5 por 100.000 hab/año a los 80 se llega a los 1000 por 100.000 hab/año (DIAZ-RUBIO, 1.988)

1.5.2. Prevalencia.

Es desconocida, pero según CATALONA (1.988) si se incluyesen los carcinomas incidentales hallados en piezas de prostatectomía o en autopsias sería el cancer de mayor prevalencia en el varón.

En estudios en autopsias el carcinoma de próstata preclínico muestra una prevalencia de un 8-30% en el grupo de 60-69 años de edad y del 20-40% en el de 70-79 años (ADAMI, 1.986).

1.5.3. Mortalidad.

La tasa de mortalidad estimada por YOUNG (1.981) en USA ha sido de 18.8 por 100.000 varones/año, considerándose la tercera causa de muerte en el varón tras el carcinoma de pulmón y el colorrectal (BYAR, 1.987), pensándose que el 10%

de los varones norteamericanos fallecidos por cancer, son de origen prostático (SILVERBERG, 1.983).

Aunque la tasa de mortalidad se ha incrementado a lo largo de los años, lo ha hecho en menor grado que la incidencia (CATALONA, 1.988).

1.5.4. Edad.

Es un hecho reconocido que el carcinoma de próstata es mucho más frecuente en ancianos, de forma que por debajo de los 50 años sólo representa el 1% de los casos, presentando el varón una probabilidad de padecer un carcinoma de próstata del 27% al cumplir los 60 años, sobrepasando el 50% al cumplir los 80 años. (GERMA-LLUCH, 1.988).

Igualmente la mortalidad se correlaciona con la edad, de forma que la edad media más frecuente de fallecimientos por carcinoma de próstata es de 77 años en blancos y 72.4 en negros (YOUNG, 1.981).

Existen estudios que muestran una supervivencia relativa mayor en jóvenes particularmente en enfermedad localizada (ADAMI, 1.986).

1.5.5. Distribución geográfica y Raza.

La incidencia más alta se ha observado en individuos de raza negra en USA, seguido de blancos de USA y Países Escandinavos y nativos de Polinesia, siendo la más baja la que se presenta en Extremo Oriente (ZARIDZE, 1.987)

La mortalidad más alta la presentan las islas del Caribe, aunque sus datos estadísticos no son fiables; correspondiendo a los Países Escandinavos la mayor del mundo occidental (ZARIDZE, 1.987).

En contraste con estos datos del carcinoma clínicamente manifiesto, la prevalencia del cáncer de próstata incidental es similar en la mayoría de las razas y países (HUTCHISON, 1.981).

1.5.6. Religión.

Se ha considerado que existe una menor frecuencia en individuos de religión judía en comparación a individuos de religión católica o protestante (NEWILL, 1.961).

1.6. ETIOPATOGENIA.

1.6.1 Factores endógenos.

a. Herencia y factores genéticos.

Es difícil separar como causa del carcinoma de próstata a los factores genéticos, de los factores ambientales u otros.

Existen estudios, como el de WOOLF (1.960), que sugieren una incidencia mayor del carcinoma en parientes de un paciente afecto de dicha patología, incluso se ha comprobado una mayor asociación a los Ag HLA-A28 y HLA-BW22 y al grupo sanguíneo A (TERASAKI, 1.977) y (BOURKE, 1.962), aunque estudios posteriores como el de BARRY (1.980), no ha identificado una relación entre algún antígeno HLA y el carcinoma.

Hemos visto anteriormente las diferencias raciales y geográficas y como conclusión se puede decir, que los factores ambientales pueden ser mucho más importantes en el desarrollo del carcinoma prostático que los factores genéticos o la herencia.

b. Factores hormonales.

El hecho de considerar los factores hormonales como origen del carcinoma de próstata se ha basado en varias

observaciones:

- La dependencia androgénica de la mayoría de los carcinomas prostáticos.
- No aparición de la enfermedad en eunucos.
- Inducción experimental del carcinoma en ratas Nb mediante la administración de estrógenos y andrógenos. (NOBLE, 1.977)

Sin embargo la hipótesis hormonal del desarrollo del carcinoma de próstata, ha recibido únicamente un soporte ambiguo por parte de los estudios epidemiológicos y las observaciones clínicas, donde los datos sobre los niveles sanguíneos hormonales son conflictivos y de difícil valoración (ZARIDZE, 1.987).

Hoy en día se considera que el papel de los factores hormonales es de tipo permisivo, pero la transformación neoplásica se debe a otros factores o mecanismos (FRANKS, 1.973).

c. Actividad sexual y estado civil.

Según ROTKIN (1.977), los pacientes con cancer de próstata parecen tener unos mayores impulsos sexuales que los casos control pero una menor actividad sexual. Otros estudios lo relacionan con promiscuidad y/o hiperactividad

sexual (STEELE, 1.971).

Sobre el estado civil, LILIENTELD (1.980) considera que la tasa de mortalidad es más elevada en solteros.

d. Inmunodeficiencias.

Es un hecho conocido, que los enfermos con inmunodeficiencias parecen tener un incremento en la incidencia de lesiones malignas; de igual forma que con la edad las tasas de inmunodeficiencias es mayor, siendo a la vez, más frecuente, la aparición de cánceres en el anciano.

CATALONA (1.975), afirma, que los pacientes con carcinoma de próstata muestran una respuesta inmune deficiente, aunque la considera como una manifestación más del tumor, y no como el origen del cáncer.

1.6.2. Factores exógenos o ambientales.

a. Agentes infecciosos.

El papel de agentes infecciosos en el origen del carcinoma de próstata es contradictorio, y tanto los estudios epidemiológicos, virológicos o inmunológicos no han mostrado datos definitivos.

- Virus: Se ha intentado avalar el origen vírico del carcinoma al encontrar algún virus en especímenes de cancer de próstata como Herpes simple tipo 2 (CENTIFANTO, 1.973), partículas C (DMOCHOWSKI, 1.977) o partículas ARN (OHTSUKI, 1.977); aunque según CATALONA (1.984), la etiología vírica es difícil de establecer ya que casi nunca se aísla el virus en el tejido neoplásico y las células transformadas pueden no expresar los antígenos virales.

- Enfermedades de Transmisión Sexual: Existen estudios, (SCHUMAN, 1.977), en los que se ha encontrado una fuerte incidencia en pacientes que previamente habían padecido enfermedades de transmisión sexual. Otros autores (WYNDER, 1.971), no confirman esta asociación.

- Prostatitis: Se ha encontrado una incidencia elevada de prostatitis en piezas de carcinoma de próstata (WYNDER, 1.971) igual que un aumento significativo de litiasis prostáticas.

b. Carcinógenos químicos y ambientales.

Parece que es la exposición a estos carcinógenos, el factor más importante en la etiología del carcinoma de próstata, según demuestran estudios epidemiológicos, y así

se ha comprobado que quienes emigran de regiones de incidencia baja a otras de alta incidencia, en la primera generación aumenta la incidencia. (HAENSZEL, 1.968).

Se han propuesto como carcinógenos implicados a la polución del aire, fertilizantes, sustancias químicas en la industria del caucho, imprenta, pintura y construcción naval (WILLIAMS, 1.977), óxido de cadmio ((KIPLING, 1.967). Sobre la acción del tabaco, parece no estar en relación con el origen del carcinoma (WYNDER, 1.971).

c. Factores dietéticos.

La ingestión de una dieta rica en grasa, se ha asociado con un mayor riesgo de padecer la enfermedad. (ROTKIN, 1.977).

Los beta-carotenos y vitamina A, se han considerado que tienen un efecto protector frente al desarrollo del cancer de próstata (SCHUMAN, 1.977), aunque estudios posteriores indican todo lo contrario (GRAHAM, 1.983).

d. Otros factores.

- Clase social: El nivel socioeconómico no parece

relacionarse con la incidencia del carcinoma.

- Radiación: Se considera en general que la radiación ejerce siempre una acción carcinogénica a largo plazo, pero BEAN (1.973), no demostró una mayor incidencia del carcinoma en autopsias de varones irradiados en Hiroshima y Nagasaki.

- Penetración de espermatozoides en el tejido prostático: El espermatozoide puede provocar en contacto con el tejido prostático fenómenos autoinmunes que pueden estar implicados en la etiología del carcinoma. (ABLIN, 1.974).

- Hiperplasia benigna prostática: La relación entre hiperplasia benigna y carcinoma permanece controvertida.

GREENWALD (1.974), en un estudio prospectivo, demostró que el riesgo relativo de padecer un carcinoma de próstata en el grupo de pacientes con hiperplasia benigna de próstata es de 0.88, no significativo con respecto al grupo control.

Por tanto, comprobamos que el origen del carcinoma prostático sigue siendo desconocido. Hoy parece que los carcinógenos químicos y/o ambientales son los de mayor importancia en la etiología del carcinoma actuando los factores genéticos y hormonales como predisponentes.

1.7. DIAGNOSTICO.

1.7.1. Diagnóstico clínico.

El diagnóstico clínico se basa en la historia clínica y sobre todo en el valor de sospecha del TACTO RECTAL.

En la Historia Clínica, la sintomatología puede deberse

a:

a. Síntomas urológicos:

El 70-80% de los tumores prostáticos se detectan cuando existen síntomas obstructivos (MAGANTO, 1.986).

Aparece una sintomatología clínica clásica de obstrucción urinaria baja, aunque con un curso más rápido. La hematuria no es frecuente, pero su presencia generalmente es un signo de enfermedad localmente avanzada.

Otras manifestaciones descritas son alteraciones de la erección, eyaculación y hemospermias. Así mismo puede aparecer insuficiencia renal por la obstrucción de los meatos.

b. Síntomas generales:

Sugeres de síndrome paraneoplásico como anorexia,

astenia, anemia y adelgazamiento.

c. Síntomas metastásicos:

En un 20% de los pacientes, se descubre el carcinoma de próstata por la presencia de metástasis. (NOGUEIRA, 1.983)

La sintomatología más frecuente suelen ser dolores osteo-articulares o neuralgias; aunque en ocasiones las metástasis óseas debutan con un síndrome de compresión medular.

Exploración física. Tacto rectal.

El tacto rectal sigue teniendo un gran valor en el reconocimiento del carcinoma de próstata y en su detección precoz, aunque no es un buen método de despistaje ya que muestra un 50% de falsos positivos. (CATALONA, 1.984)

Mediante el tacto se pueden valorar el volumen, forma, consistencia, movilidad y sensibilidad de la glándula, aunque infraestima la invasión local en un 25-45% y la afectación de las vesículas seminales en un 6-25%. (BIONDETTI, 1.987), no existiendo correlación entre estadio o grado y precisión del tacto rectal (SPIGELMAN, 1.986).

1.7.2. Histológico y citológico.

La toma de material para la confirmación histológica, ante una sospecha de carcinoma de próstata se realiza mediante varios métodos:

a. Biopsia.

- Aguja o trocar: Las más usadas son las agujas de Vin-Silverman y Tru-cut. Se pueden realizar por vía perineal o transrectal. Tiene una fiabilidad del 75-95% y los falsos negativos son de un 10%. (CATALONA, 1.984)

- RTU: Es un procedimiento terapéutico más que diagnóstico y aunque se considera menos fiable que la punción-biopsia dado el crecimiento periférico del carcinoma, es el método biopsico más frecuente para establecer el diagnóstico de carcinoma.

b. Citología mediante PAAF.

Se suele usar la aguja de Franzen y su fiabilidad en manos experimentadas se superpone a la biopsia convencional.

El diagnóstico citológico se basa en las

características de: Atipia nuclear, presencia de nucleolos prominentes, alteración de la relación N/C y pérdida de la adherencia celular. (ESPOSTI, 1.966)

Se agrupa en tres grados:

- * Grado 1: Muy diferenciado
- * Grado 2: Moderadamente diferenciado
- * Grado 3: Poco diferenciado

1.7.3. Diagnóstico por la imagen.

Las técnicas de diagnóstico por la imagen de mayor valor en el estudio del carcinoma de próstata y su extensión son:

- * Gammagrafía ósea
- * Linfografía
- * Ultrasonidos
- * Tomografía computarizada
- * Resonancia magnética

Otras técnicas que se emplean de forma rutinaria son la Radiografía simple y la serie ósea metastásica, donde podemos observar qué tipo de lesiones óseas aparecen. Las metástasis óseas generalmente son de tipo osteoblástico aunque también pueden ser osteolíticas o mixtas.

La radiología convencional tiene menor sensibilidad que la gammagrafía ósea en el diagnóstico precoz.

También se realiza rutinariamente la U.I.V., donde podemos observar signos directos de obstrucción baja y repercusión sobre el árbol urinario superior. Se considera que tanto la asimetría en la elevación de la base de la vejiga como la afectación ureteral suelen ser signos de crecimiento prostático con invasión del trigono. Así mismo puede existir desplazamiento medial de los ureteres por masas adenopáticas como signo indirecto.

a. Gammagrafía ósea.

Dado que el 70% de los pacientes con carcinoma de próstata desarrollan metástasis óseas (GRAVES, 1.935), es necesario realizar una detección precoz para instituir el tratamiento adecuado, siendo la gammagrafía ósea el método más sensible en dicha detección (SHAFER, 1.976).

El trazador que se emplea es el Tecnecio-99 polifosfato o difosfonato (^{99m}Tc).

El mecanismo de fijación al tejido óseo del nucleótido es desconocido, habiéndose propuesto su absorción por

cristales de hidroxapatita del hueso o su incorporación al colágeno inmaduro del hueso nuevo en formación.

La imagen patológica, aparece como una lesión caliente por un incremento en la captación del radiofármaco que produciría una asimetría y en concreto en el carcinoma de próstata se caracteriza generalmente por la existencia de focos calientes múltiples, asimétricos, localizados fundamentalmente en el esqueleto central y pelvis.

Otra apariencia es la denominada "superscan", que ocurre en casos de diseminación metastásica difusa y en la que la captación es uniforme, simétrica y global dando apariencia de imagen normal.

La gammagrafía ósea es más sensible y precoz que la radiología convencional en la detección de metástasis óseas, aunque tiene escasa especificidad (SPIRNAK, 1.984) y muestra un 8% de falsos negativos (BALL, 1.979).

b. Linfografía.

Es una prueba de difícil interpretación y no carente de complicaciones.

Son criterios positivos de afectación ganglionar la presencia de defectos de replección >1 cm en gánглиos ilíacos o paraaórticos o gánглиos >2.5 cm ilíacos o paraaórticos (HAYWARD, 1.987).

Presenta una tasa de sensibilidad del 60%, especificidad del 90% y una precisión diagnóstica del 75% (SPELLMAN, 1.977).

c. Ultrasonidos.

Puede realizarse por tres vías: Transabdominal, transrectal y transuretral. La ecografía transrectal parece la técnica más sensible para tipificar la invasión locorregional del tumor. (ANDRIOLE, 1.977)

El mayor beneficio de la ecografía transrectal es la capacidad para identificar la lesión clínicamente insospechada o no palpable o delimitar áreas sospechosas que son palpables (RIFKIN, 1.986), así como indicar su localización aunque por el aspecto puede confundirse con cambios inflamatorios o litiasis prostáticas.

La apariencia del carcinoma presenta un rango desde nódulos hipoecoicos a hiperecoicos (FLEISCHER, 1.989). Los

nódulos pequeños, no invasivos, tienden a ser hipoecoicos, aunque pueden ser isoecoicos con el tejido prostático de alrededor. Cuando existe un aumento o infiltración de la glándula y/o cápsula por proyecciones digitales, el tumor suele ser hiperecoico con márgenes irregulares.

Los ultrasonidos son muy útiles para realizar biopsias prostáticas ecodirigidas y para valorar si el tratamiento es efectivo o no, al determinar el volumen y peso de la próstata, pero no es posible diferenciar ecográficamente una neoplasia progresiva de una regresiva. (EGENDER, 1.988)

La sensibilidad para detectar mediante ecografía el tumor es de un 65% (PERRIN, 1.988), variando si el tumor es posterior (90%) o anterior (22%).

En el estudio de la invasión local, la sensibilidad es del 86%, con una especificidad del 94% y precisión del 90% (SACO, 1.987).

d. Tomografía computarizada (TC).

La tomografía computarizada (TC) se ha utilizado en el carcinoma de próstata para valorar la extensión local y la diseminación regional. La TC muestra una precisión del 47-

75% en el estadiaje clínico. (PLATT, 1.987)

La TC no es segura en la diferenciación del tejido prostático, no pudiendo distinguir el parénquima normal de la cápsula, ni el tejido normal del patológico (MUKAMEL, 1.986), o entre hiperplasia y carcinoma (MORGAN, 1.981).

Presenta limitaciones en determinar la invasión extracapsular, siendo difícil detectar la invasión precoz (BIONDETTI, 1.987), ayudando únicamente cuando la enfermedad está localmente avanzada (BEZZI, 1.988).

La sensibilidad para detectar infiltración de la cápsula varía del 30% para GOLIMBU (1.981) al 55% para HRICAK (1.987), aunque la especificidad es alta (96%) (SALO, 1.987) y la precisión de un 69% (EMORY, 1.983).

La sensibilidad para detectar invasión de vesículas seminales es de un 36%, con una especificidad del 96% y precisión del 76% (SALO, 1.987), aunque DE KERNION (1.987) considera que la TC no es capaz de detectar invasión de vesículas seminales.

En cuanto a la detección de la extensión regional, se consideran adenopatias (+) a aquellas con un tamaño superior

a 1.5 cm de diámetro (PLATT, 1.987), aunque no determina cual es la causa del aumento (GERMA-LLUCH, 1.988). Una TC negativa no excluye infiltración ganglionar (EMORY, 1.983).

La sensibilidad para detectar metástasis linfática es baja (PLATT, 1.987), aunque muestra alta especificidad (BEZZI, 1.988) y la precisión en la evaluación de las metástasis linfáticas llega al 93% (LEVINE, 1.981).

e. Resonancia Magnética (RM).

Su valor en el estudio del carcinoma de próstata está por establecer.

Presenta limitaciones para caracterizar un tejido prostático como benigno o maligno, no pudiendo distinguir entre adenoma, prostatitis y carcinoma (BOCKISCH, 1.988), aunque se puede suponer la malignidad por la zona anatómica alterada (BEZZI, 1.988).

El carcinoma aparece como un nódulo hipointenso heterogéneo, aunque no es específico. (BEZZI, 1.988), siendo posible la medición del volumen tumoral (HRICAK, 1.988).

Presenta una sensibilidad del 44% (BEZZI, 1.988) al 83%

(HRIKAK, 1.988) para definir la invasión extracapsular, con una especificidad del 88-90% y una precisión del 86-89% (HRICAK, 1.988).

Los datos a valorar en la extensión local son la irregularidad en los márgenes de la glándula, anormalidades en el plexo venoso periprostático, invasión de la grasa periprostática e invasión de las vesículas seminales.

En el estudio de la extensión ganglionar no supera a la TC, presentando valores de sensibilidad, especificidad y precisión semejantes (BOCKISCH, 1.988).

1.7.4. Diagnóstico de Laboratorio. Marcadores tumorales.

Los marcadores tumorales son sustancias bioquímicas, que contribuyen significativamente al diagnóstico, estadiaje, valoración del tratamiento y al seguimiento de pacientes con cancer (SCHACHT, 1.984).

Reflejan los cambios fenotípicos que se producen en las células neoplásicas o bien las alteraciones endocrinometabólicas que se producen en el organismo por la presencia del tumor (RUIBAL, 1.981).

a. Marcadores séricos.

* Fosfatasa ácida prostática (PAP).

La consideración de la PAP como marcador del carcinoma de próstata se debe a Gutman & Gutman en 1.936 (GUINAN, 1.987).

Las fosfatasas ácidas son enzimas lisosomiales, capaces de hidrolizar ésteres fosfato de la fosforil-colina y diversos fosfolípidos a un pH<7 (SCHACHT, 1.984).

Aparecen en múltiples órganos: Hematíes, plaquetas, leucocitos, bazo, hígado, riñón, osteoclastos del hueso y próstata siendo su actividad en esta 1.000 veces mayor que en otros órganos.

La PAP está compuesta en un 95% de polipéptidos y en un 5% de carbohidratos. Tiene un PM: 100.000 Dalton. Contiene varios isoenzimas con rango de puntos isoeléctricos entre 4.2-5.5 (CHU, 1.982). La isoenzima 2 es prácticamente exclusiva de la próstata y el semen es el único fluido orgánico que tiene actividad de isoenzima 2 (SCHACHT, 1.984).

Los carcinomas de próstata usualmente retienen la capacidad de secretar PAP, aunque su concentración tisular está disminuida (SCHACHT, 1.984).

El mecanismo de entrada de esta enzima en la sangre tras la transformación maligna permanece desconocido aunque se ha propuesto que se debe a una pérdida de la conexión entre las células y los conductos (CATALONA, 1.984).

La PAP se eleva en otros procesos, bien prostáticos como la hiperplasia benigna de próstata, prostatitis, infarto prostático, manipulaciones terapéuticas como el tacto rectal, cistoscopia o RTU y enfermedades no prostáticas.

La determinación de la PAP se ha realizado por numerosos métodos: Colorimétricos, enzimáticos, cromatográficos, radioinmunoensayo (RIA), contrainmunolectroforesis (CIEP), inmunoensayo fluorescente en fase sólida (SPIF), inmunocolorimetría isotópica, siendo más sensibles las técnicas de inmunoensayo y electroforesis que las enzimáticas.

El valor de la PAP como marcador para el diagnóstico precoz está cuestionado dada la falta de especificidad de la enzima, y su relativa alta incidencia de falsos positivos y

negativos (GRIFFITHS, 1.980).

No se puede usar como test de screening de cancer de próstata en la población general, dado el gran tanto por ciento de falsos positivos (WATSON, 1.980).

Los niveles y la frecuencia de elevación de la PAP aumenta conforme se incrementa el estadio, de forma que la incidencia de PAP elevada es del 7% en el estadio A, 21% en el estadio B, 23% en el estadio C y 48% en estadio D (QUIÑONES, 1.981).

La incidencia de gánglios pélvicos (+) en pacientes con PAP elevada es del 85%, mientras que si es normal es de un 28% (SCRACHT, 1.984); y una elevación persistente es sugerente de enfermedad metastásica, considerando que en el 65-80% de los pacientes con enfermedad diseminada, la PAP está elevada (GERMA-LLUCH, 1.988).

La monitorización de la respuesta al tratamiento por la determinación de la PAP se inició por HUGGINS (1.941), que comprobó la disminución de los niveles de PAP despues de terapia hormonal y aunque se haya cuestionado al no ser un test lo bastante sensible y por la existencia de falsos positivos/negativos, se admite que la disminución o

normalización de unos valores elevados tras tratamiento, comporta una supervivencia prolongada, mientras que su estabilización o reelevación indica fallo terapéutico o progresión (ROBEY, 1.985).

* Antígeno Específico de Próstata (PSA).

Fué purificado por WANG (1.979) en tejido prostático normal.

Es una glicoproteína de un PM: 34.000 dalton con un 7% de carbohidratos y un punto isoeléctrico de 6.9.

Está presente en el citoplasma de las células epiteliales ductales y en el material secretado a la luz de los ductos prostáticos (BAN, 1.984).

Se ha identificado en próstata normal, hipertrofia benigna y carcinoma de próstata, plasma seminal y en el suero de pacientes con cáncer prostático (BAN, 1.984); habiéndose detectado por métodos de inmunodifusión, contrainmunolectroforesis e inmunoensayo enzimático.

Sólo tumores de origen prostático, son capaces de elevar el antígeno prostático específico.

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata presentan niveles elevados de PSA, es decir, que es muy sensible, pero pierde especificidad ya que un 70% de los pacientes con hipertrofia benigna presentan valores elevados (BAN, 1.984), por lo que no puede emplearse como screening de la población general.

También se ha constatado un 25% de falsos positivos (BAN, 1.984).

La concentración sérica de PSA es proporcional al estadio clínico (STAMEY, 1.987), de tal forma que está elevada en el 10% de los casos en estadio A, un 24% en el B, un 53% en el estadio C y en el 92% de los casos en estadio D (GUINAN, 1.987), siendo también proporcional al volumen del tumor (STAMEY, 1.987).

La determinación sérica del PSA se relaciona bien con la respuesta al tratamiento (FERRO, 1.987), siendo más sensible que la PAP en la detección de cáncer residual y extensión a ganglios linfáticos (STAMEY, 1.987).

En general, los niveles de PSA se incrementan cuando la enfermedad progresa, disminuyen cuando la enfermedad regresa y permanecen fluctuantes durante los periodos estables de

la enfermedad (CHU, 1.986).

* Fosfatasa alcalina.

Las fosfatasas alcalinas son una serie de enzimas que hidrolizan esterés fosfato a un pH > 7.

Se localiza intracelularmente en la fracción microsómica (SCHACHT, 1.984) y se distribuye por múltiples órganos de la economía; conociéndose 4 isoenzimas: Hueso, hígado, intestino e isoenzima tumoral o de Regan.

La fosfatasa alcalina es un marcador tumoral no específico, habiéndose comprobado la elevación de sus niveles séricos en el 60% de los pacientes con cáncer de próstata no tratado y en alrededor del 85% de los pacientes con metástasis óseas (GRAYHACK, 1.980), y si los niveles están muy elevados antes del tratamiento, son un signo de mal pronóstico.

* Otros marcadores séricos.

Existen otras sustancias como la LDH, CEA, Seromucoide, Isocítrico-deshidrogenasa, Fosfohexosa-isomerasa, Ribonucleasa, Poliaminas y Creatín-quinasa, que diferentes

investigadores han encontrado elevadas en un porcentaje importante de pacientes con carcinoma de próstata, sobre todo avanzado, pero que debido a diferentes motivos (falta de especificidad, alto coste de realización, etc), no se emplean actualmente para el diagnóstico y/o monitorización del carcinoma de próstata.

En conjunto puede decirse que los marcadores séricos de mayor utilidad son la fosfatasa ácida prostática y el antígeno específico de próstata, siendo el PSA más sensible y la PAP más específica (MOROTE, 1.987), y su determinación simultánea mejora la especificidad (96%) y sensibilidad (80%). (KURIYAMA, 1.982).

b. Marcadores urinarios.

* Hidroxiprolina.

Es un aminoácido constituyente del colágeno, habiéndose observado un incremento en su excreción urinaria en pacientes con carcinoma de próstata con metástasis óseas no tratado (BISHOP, 1.977).

* Otros.

Como el colesterol, isoleucina, espermidina y fibronectina.

c. Marcadores en el líquido prostático.

No se ha detectado ningún marcador específico en el fluido prostático, pero sí se ha observado un aumento de los niveles de LDH, Transferrina, C₃ y C₄, y una disminución de los niveles de Fosfatasa ácida.

d. Marcadores histológicos (Inmunohistoquímica).

Las técnicas inmunohistoquímicas son útiles para reconocer las metástasis de cáncer prostático en pacientes con tumor primitivo oculto o el origen prostático de carcinomas indiferenciados (NADJI, 1.980).

* Fosfatasa ácida prostática (PAP) y (PSAP).

La técnica inmunohistoquímica es útil para identificar la enzima en secciones de tejido.

El método más usado es el de la Inmunoperoxidasa (LI, 1.980), consistente en la unión de un Ac específico al Ag buscado y posteriormente una secuencia de Acs que acaba en

la peroxidasa, que actuaría, por medio del H_2O_2 , sobre un cromógeno visible al microscopio. Se tiñe el citoplasma de las células del epitelio prostático acinar y ductal. (NADJI, 1.981).

La intensidad de la tinción está en relación directa con el grado de diferenciación del tumor, así como con la heterogeneidad de la celularidad tumoral (SCHEVCHUK, 1.987).

Aunque es muy específico para tejido prostático (96%) (JOBSIS, 1.978), se ha demostrado inmunorreacción (+) para tumores no prostáticos como insulinomas y tumor carcinoide (KIMURA, 1.986).

* Antígeno específico de próstata.

Para su detección, también se suele utilizar la técnica de la inmunoperoxidasa mediante el método de peroxidasa-antiperoxidasa.

El PSA se localiza en el citoplasma de las células columnares acinares y en el material de secreción de la luz acinar. No se observa en las células basales acinares ni en los elementos del estroma (SINHA, 1.986).

La extensión e intensidad de la tinción decrece conforme aumenta la indiferenciación (FRIEDMANN, 1.985), y se correlaciona con los grados de Gleason (STEIN, 1.982).

El PSA tiene mayor especificidad tanto cualitativa como cuantitativa con respecto al PAP (SCHEVCHUK, 1.987) y es más específico en casos de carcinomas indiferenciados de diagnóstico incierto (81% frente a 59.3%) (FRIEDMANN, 1.985), aunque KEILLOR (1.987) considera a la PAP mejor para identificar la naturaleza prostática de un tumor indiferenciado (90% frente a 45%) y CHO (1.987) observa mayor tinción para PSAP (Fosfatasa Acida Prostática Específica) que para PSA en metástasis.

1.8. HISTOLOGIA.

1.8.1. Histología de la próstata normal.

La próstata normal está compuesta por un parénquima glandular que contiene glándulas túbulo-acinares con sus conductos dispuestos radialmente y un estroma de tejido conectivo y fibromuscular, con capilares sanguíneos, linfáticos y nervios.

Las fibras elásticas de colágeno y los músculos lisos

y estriados forman una red que rodea y atraviesa la próstata como elementos estructurales de sostén.

El epitelio glandular consta de dos capas : Una luminal, formada por células columnares o glandulares, que se extienden desde la luz de la glándula prostática a la membrana basal, con núcleos uniformes en tamaño y configuración, nucleolos infrecuentes y citoplasma amplio ; y otra, que son las células basales, más poligonales y con un núcleo relativamente grande.

Los conductos periféricos están tapizados por un epitelio cuboideo de una sola capa de células y los conductos centrales están revestidos de un epitelio de transición que se fusiona con el epitelio de la uretra prostática.

1.8.2. Criterios histológicos de carcinoma.

Para MOSTOFI (1.973), el diagnóstico patológico de carcinoma de próstata está basado en uno o más de los siguientes criterios: A. aplasia celular, cambios histoquímicos y ultraestructurales, invasión y alteraciones en la arquitectura, siendo éste, el criterio más importante para reconocer el carcinoma.

Estos criterios son resumidos por PETERSON (1.986) a dos: Uno principal, fundado en las características de las glándulas (formación y aspecto), y otro secundario apoyado en las características citológicas.

En los tumores bien diferenciados, la mayoría de las glándulas están tapizadas por una única capa de células epiteliales neoplásicas de altura uniforme. Conforme son más indiferenciados hay más variaciones en el tamaño de la glándula, configuración, que puede tomar un aspecto de cordones sólidos infiltrantes y patrón de proliferación epitelial (cribiforme, papilar).

La separación entre la proliferación epitelial y el estroma es marcada en los tumores bien diferenciados, mientras que en los poco diferenciados, hay una infiltración irregular por cordones sólidos.

Así mismo puede haber invasión de linfáticos intraprostáticos, vasos y espacio perineural.

Las características citológicas son variables, pueden presentar un mínimo pleomorfismo y/o hiperchromasia nuclear o marcada, uno o dos nucleolos prominentes y citoplasma vacuolado con borde celular irregular.

1.8.3. Grados histológicos y Sistemas de gradación.

La asignación de un grado a un tumor refleja una diferenciación predominante.

BRODERS en 1.926, demostró que el porcentaje de un tumor que mostraba diferenciación, tenía un valor pronóstico predictivo sobre la supervivencia y estableció su Sistema de gradación, basándose en el porcentaje de diferenciación, de la siguiente forma:

- Grado I : 25% del tumor es indiferenciado.
- Grado II : 50% " " " "
- Grado III: 75% " " " "
- Grado IV : No existe diferenciación glandular

Desde esa fecha se han propuesto múltiples sistemas de gradación apoyándose en la idea de BRODERS, aunque no existe acuerdo sobre cual es el mejor.

Casi todos los sistemas pretenden un valor predictivo sobre el potencial biológico del tumor y el pronóstico, debiendo reunir una serie de condiciones básicas:

1. Los criterios diagnósticos aplicados deben correlacionarse con la malignidad tumoral y el pronóstico.
2. Los grados subjetivos deben ser suficientemente

reproducibles.

3. Los grados resultantes obtenidos por biopsia al azar, deben ser suficientemente representativos de la totalidad del tumor. (BOCKING, 1.988).

Haremos una revisión sucinta de las diferentes clasificaciones.

SISTEMA GLEASON

Fué desarrollado por GLEASON en 1.966 y adoptado posteriormente por el grupo VACURG (GLEASON, 1.974).

Este sistema de gradación considera el grado de diferenciación glandular y su relación al estroma prostático, reconociendo cinco patrones histológicos que representan una diferenciación glandular decreciente (Fig. 8) (GLEASON, 1.977).

La variabilidad de patrones histológicos en el tumor se incorpora al grado final al sumar al patrón predominante el patrón secundario con lo que la suma final puede variar de 2 a 10.

Los distintos grados se pueden observar en la TABLA 1.

Este sistema tiene unos altos valores de reproductibilidad y fiabilidad (PETERSON, 1.986), aunque se le achacan limitaciones en el valor predictivo sobre el comportamiento del tumor y en pacientes individuales.

SISTEMA MOSTOFI.

Fué desarrollado por este autor en 1.976 (MOSTOFI, 1.976) y ha sido adoptado por la AFIP.

Valora dos aspectos: Patrón de diferenciación glandular y Grado de anaplasia y clasifica a los carcinomas prostáticos en tres grados (TABLA 1).

Se le achaca una limitada fiabilidad para identificar pacientes con riesgo elevado.

SISTEMA UTZ-FARROW.

Estos autores desarrollaron su sistema en 1.969 (UTZ-FARROW, 1.969), y fué adoptado por la Clínica Mayo.

Estudia siete criterios histológicos: 1. Estructura acinar 2. Estructura celular 3. Características nucleares 4. Presencia de nucleolos 5. Características citoplasmáticas 6.

Actividad mitótica y 7. Grado de invasión.

Con arreglo a estos criterios, distingue 4 grados (TABLA 1).

SISTEMA GAETA.

Ha sido descrito por GAETA (1.980) y seguido por el National Prostatic Cancer Project.

Se basa en el patrón glandular y la citología nuclear y se divide en 4 grupos (TABLA 1).

Es un sistema sencillo, objetivo y reproducible que correlaciona bien el grado tumoral con la mortalidad (GAETA, 1.980).

SISTEMA MD ANDERSON (MDAH).

Fué descrito por BRAWN (1.982) y se basa en la diferenciación glandular y el porcentaje del tumor que produce glándulas (TABLA 1).

El sistema MDAH supera la fiabilidad de otros sistemas para discriminar pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo

de mortalidad asociado al tumor.

SISTEMA BOCKING.

Descrito por este autor (BOCKING, 1.982), basándose en dos factores: Patrón de crecimiento histológico y Grado de anaplasia.

El patrón de crecimiento tiene un valor de 1 a 4 desde el adenocarcinoma bien diferenciado al indiferenciado y el grado de anaplasia de 1 a 3, obteniéndose 3 grados según las sumas (TABLA 1).

Dada esta multiplicidad de sistemas de gradación, casi todos los autores aconsejan asociar al sistema de Gleason, que es el más usado, otro de los restantes, para una mejor valoración pronóstica.

1.8.4. Tipos histológicos.

Una clasificación histológica del carcinoma de próstata uniforme y aceptada mundialmente no existe debido a dos problemas: a) variabilidad de los patrones de proliferación histológica, con el frecuente hallazgo de tumores pluriformes y b) diferentes conceptos sobre la histogénesis

con respecto al sistema glandular de la próstata (KASTENDIECK, 1.986).

Nosotros presentamos dos clasificaciones de los tumores epiteliales de la próstata:

I. SEGUN EL ORIGEN (PETERSON, 1.986).

A. ORIGEN ACINAR O EN CONDUCTO PROXIMAL.

- Adenocarcinoma con patrón papilar, cribiforme, comedo o acinar.
- Carcinoma mucinoso (carcinoma con células en anillo de sello).
- Carcinoma adenoide quístico.
- Tumor carcinoide.
- Carcinoma indiferenciado, tipo células pequeñas.

B. ORIGEN EN CONDUCTO DISTAL.

- Carcinoma de células transicionales.
- " " " escamosas.
- " papilar.
- " ductal con características endometrial.

C. CARCINOMA MIXTO.

II. DESCRIPTIVA (DHOM, 1.977 y 1.990).

A. CARCINOMA DE PROSTATA COMUN.

1. Carcinoma con patrón uniforme.

- a) Adenocarcinoma bien diferenciado.
- b) Adenocarcinoma poco diferenciado.
- c) Carcinoma cribiforme.
- d) Carcinoma sólido/trabecular.

2. Carcinoma con patrón pluriforme.

- a) Principalmente glandular.
- b) Principalmente cribiforme.
- c) Cribiforme/sólido.

B. CARCINOMAS NO COMUNES.

- 1. Adenocarcinoma mucinosos.
- 2. Carcinoma papilar ductal.
- 3. Carcinoma adenoide quístico.
- 4. Carcinoma carcinoide y células pequeñas.
- 5. Carcinoma de células transicionales.
- 6. Carcinoma de células escamosas.

C. CARCINOMA INDIFERENCIADO.

A. ADENOCARCINOMA COMUN.

El adenocarcinoma de origen acinar constituye el 98% de los carcinomas prostáticos (PETERSON, 1.986).

El carcinoma prostático común se manifiesta bajo 3 patrones de crecimiento:

1. Carcinoma glandular.

En este tipo hay que distinguir entre adenocarcinoma bien y poco diferenciado.

Las glándulas están plegadas, con luz estrecha, epitelio más ancho; las células basales no son visibles y algunos productos de secreción pueden existir en la lúmina de los túbulos.

Las glándulas se sitúan entre el estroma fibromuscular y a menudo se distribuyen en el espacio perineural y más raramente entre los linfáticos perivasculares. En el estroma hay signos de inflamación.

Citológicamente se distinguen:

- Carcinoma bien diferenciado: Los núcleos están alineados, y suelen ser del mismo tamaño. Los nucleolos son

parcialmente prominentes con ligero aumento de tamaño. Las figuras de mitosis son raras y el citoplasma es claro y acidófilo.

- Carcinoma poco diferenciado: Las glándulas suelen tener los núcleos distribuidos irregularmente con alto polimorfismo. Nucleolos prominentes. Mitosis ocasionales. El citoplasma es más o menos basófilo y la relación N/C aumenta.

2. Carcinoma cribiforme.

Aparece como masas celulares grandes epiteliales, con luces pequeñas y múltiples, de localización intraductal, al menos un 70% de los casos (McNEAL, 1.986).

La característica fundamental del patrón cribiforme es la existencia de grandes estructuras glandulares con varias luces en su interior (en forma de "criba"). Las células tumorales forman puentes entre ellas y existe bastante reacción inflamatoria y en algunos casos, necrosis.

El aspecto citológico es variable, desde células claras con poca anaplasia nuclear, hasta aquellas con citoplasma basófilo y gran anaplasia, con nucleolos prominentes y

mitosis frecuentes.

3. Anaplásico-sólido.

Las estructuras glandulares o cribiformes están ausentes. Las células forman nudos o cordones con infiltración y destrucción del estroma fibromuscular. No existe reacción inflamatoria, aunque sí necrosis.

Existe una invasión perineural intraprostática que carece de significado pronóstico.

Citológicamente, el aspecto es variable: Algunas células son muy claras, de aspecto hipernefroide, mientras otras son muy basófilas. El núcleo también muestra mucha variación, desde pequeño y moderadamente pleomórfico hasta extraordinariamente polimórfico con grandes nucleolos y numerosas mitosis.

2. CARCINOMA CON PATRON PLURIFORME.

El carcinoma pluriforme sólo puede ser establecido cuando en su desarrollo intervienen más de un patrón básico, aunque generalmente hay un patrón predominante.

B. CARCINOMAS RAROS.

Los carcinomas raros de próstata se originan de tipos de epitelio prostático: Epitelio secretorio, células basales, células endocrinas y epitelio transicional (DHOM, 1.990).

1. Adenocarcinoma mucinoso.

Se origina en el epitelio secretorio (DHOM, 1.990).

Del 60-90% de los adenocarcinomas secretan mucosustancias, pero el diagnóstico de carcinoma mucinoso requiere que al menos un 25% del porcentaje del tumor esté compuesto por lagos de mucina extracelular y también que se excluya un origen extraprostático (EPSTEIN, 1.985).

Este tumor muestra inmunorreactividad al PSA y PAP, y se ha propuesto que este tipo de tumor tiene origen en la parte central de la próstata, presentando niveles normales de PAP, sin desarrollar metástasis óseas y siendo menos agresivo que el adenocarcinoma microacinar normal pero RO (1.988) ha refutado tales impresiones al comprobar la alta frecuencia de metástasis óseas, la elevación de la PAP y la mayor agresividad del tumor.

En cuanto al tratamiento, no responde bien a la terapia hormonal o radioterapia, por lo cual es altamente agresivo (BOSTWICK, 1.990).

2. Adenocarcinoma con células en anillo de sello.

El adenocarcinoma con células en anillo de sello es raro, no presentando ninguna característica clínica propia. Los niveles de PAP suelen estar elevados.

El diagnóstico de esta variedad requiere que el 50% del tumor o más esté compuesto por células en anillo de sello con desplazamiento nuclear y citoplasma claro (RO y EL-NAGGAR, 1.988).

Suele asociarse a otras formas de adenocarcinoma de próstata poco diferenciados y existe una infiltración difusa del estroma prostático, del espacio perineural y perivascular y frecuentemente se extiende por fuera de la cápsula prostática. (BOSTWICK, 1.990).

Las células en anillo de sello resultan de vacuolas o cavidades citoplasmáticas llenas de mucina o lípidos, aunque RO y EL-NAGGAR (1.988), no han demostrado ultraestructuralmente la presencia de mucina o vacuolas lipídicas.

Se suelen presentar en estadios avanzados y tienen mal pronóstico.

3. Carcinoma papilar ductal.

También denominado CARCINOMA ENDOMETRIOIDE, ya que se sugería un origen mülleriano en el utrículo prostático, aunque no existe esa evidencia y hoy en día se puede asegurar que es una variante de adenocarcinoma de acuerdo con factores embriológicos, morfológicos, enzimáticos, inmunológicos y evidencia clínica (BOSTWICK, 1.990), por lo que se ha sugerido que el término endometriode se abandone.

Dentro del adenocarcinoma ductal existen dos grupos:

- Central, primario o A: Localizado en los grandes conductos periuretrales.
- Periférico, secundario o B: Más frecuente.

Histológicamente el tipo primario muestra un crecimiento papilar exuberante, con un componente intraductal focal con células columnares, nucleolo basal y citoplasma moderadamente claro y es así que se le ha denominado carcinoma endometriode. El tipo secundario se caracteriza por un crecimiento papilar intraductal con

papilas pequeñas, con áreas sólidas o de comedo carcinoma.

Las diferencias histológicas parecen en relación con la extensión y localización de los conductos afectados y su patrón de crecimiento (RO y AYALA, 1.988).

Es más agresivo de lo que se creía, siendo hormonorresistente.

4. Carcinoma adenoide quístico.

Se origina en las células basales y tiene un potencial maligno incierto (YOUNG, 1.988).

Histológicamente se caracteriza por la aparición de nidos sólidos irregulares, de patrón cribiforme o cordones de células basaliodes. Existen dos tipos de células: Células basaliodes, con núcleos uniformes y escaso citoplasma y otras de tipo cuboidal o columnar colocadas alrededor de la luz central con citoplasma eosinófilo. Las figuras de mitosis están ausentes.

Los tumores se expanden dentro del estroma presentando éste una alteración mixoide.

5. Tumores neuroendocrinos de próstata.

La diferenciación neuroendocrina de la próstata es un hecho conocido y AZZOPARDI (1.971) considera que el 10% de los tumores prostáticos contienen células argentafín(+), pensándose hoy en día que islotes de patrón carcinoide no son raros de encontrar con un carcinoma de próstata común y que virtualmente todos los carcinomas de próstata contienen células endocrinas dispersas (DNOM, 1.9. .

Histológicamente, la diferenciación neuroendocrina puede variar desde un patrón carcinoide a carcinoma indiferenciado de células pequeñas (oat-cell).

No existe diferenciación glandular, siendo las células pequeñas con cromatina nuclear dispersa y nucleolos pequeños. Ultraestructuralmente existen gránulos neurosecretorios.

Estos tumores pueden mostrar clínicamente síndromes paraneoplásicos. Suelen ser de una agresividad muy alta, en relación directa con la extensión de la diferenciación neuroendocrina. Son resistentes al tratamiento hormonal.

6. Carcinoma de células transicionales.

Se origina en los conductos distales de la próstata y representa menos del 4% del total de los tumores prostáticos.

Histológicamente, los conductos dilatados presentan células uroteliales malignas y existe infiltración en forma de cordones o nidos del estroma.

No responde a terapia hormonal y el pronóstico es muy malo.

7. Carcinoma escamoso.

Tanto el epitelio acinar como el ductal pueden presentar metaplasia escamosa, aunque el carcinoma escamoso asienta generalmente en los conductos periuretrales.

Histológicamente se caracteriza por cordones o nidos invasivos de células malignas escamosas con puentes intercelulares y perlas escamosas. El núcleo es hipercromático con variable pleomorfismo y actividad mitótica. No se beneficia del tratamiento hormonal.

CARCINOMA SARCOMATOIDE.

En todos los caso publicados coexisten acinis con

morfología sarcomatosa con un adenocarcinoma de alto grado.

1.9. HISTORIA NATURAL. ORIGEN Y PATRON DE DISEMINACION TUMORAL.

1.9.1. Origen.

Clásicamente se ha considerado que la lesión inicial del carcinoma prostático se originaba en el epitelio túbulo-acinar del lóbulo posterior (LOWSLEY, 1.912), era de carácter multicéntrico (JEWETT, 1.975) y aparecía en zonas de atrofia epitelial (MOORE, 1.936).

GIL-VERNET (1.944) sugería que el cancer de próstata se forma en tejido glandular prostático, comúnmente a nivel de la región caudal.

Posteriormente McNEAL, con su teoría sobre la distribución zonal de la próstata, ha considerado que el lugar de origen es la zona periférica subcapsular (McNEAL, 1.969), aunque en el estadio A se ha comprobado una proporción importante con origen en la zona de transición (McNEAL, 1.988).

Así mismo sugiere que surge en una zona donde persiste

epitelio activo, donde existe un estímulo androgénico continuado (McNEAL, 1.965 y McNEAL, 1.969), habiendo demostrado LIAVAG (1.968) una relación estadísticamente significativa entre atrofia, proliferación alveolar pequeña y carcinoma, de forma que el carcinoma sólo se desarrolla en próstatas con atrofia localizada, en las que persisten signos de función y crecimiento.

1.9.2. Historia natural.

La historia natural de un tumor es la evolución de las manifestaciones clinicopatológicas de dicha tumoración desde su comienzo hasta el fallecimiento del huesped no tratado (WHITMORE, 1.984), así como el resultado de la interacción entre huesped, tumor y factores ambientales que influyen en su curso (HANASH, 1.987).

En el carcinoma de próstata, su historia natural se encuentra influenciada como en cualquier otra neoplasia, por una serie de factores, unos en relación con el POTENCIAL MALIGNO de la neoplasia y otros con los FACTORES BIOLÓGICOS del huesped.

El POTENCIAL MALIGNO depende de dos factores más o menos independientes:

- Tipo de crecimiento, condicionado por un número de variables como la cinética celular, heterogeneidad de las células tumorales y el tamaño tumoral.

- Potencial metastásico, en el que clínicamente se ha comprobado que el grado histológico, la categoría T y el volumen tumoral se correlacionan con la aparición de metástasis (WHITMORE, 1.984), considerando que sólo tumores > 1 cc tendrían capacidad de metastatizar (McNEAL, 1.969).

También se ha imbecado la importancia de la invasión vascular (KWART, 1.978), infiltración linfática (EPSTEIN, 1.976), características de los bordes del tumor (EPSTEIN, 1.976), etc.

En resumen, y como indica WHITMORE (1.984), el grado histológico a pesar de limitaciones significativas es el mayor indicador práctico sobre el potencial maligno del tumor.

Los FACTORES BIOLÓGICOS del huésped que influyen en la historia natural, constituyen aquellos que se han valorado en la etiopatogenia.

1.9.3. Patrones de diseminación y progresión.

McNEAL (1.969) ha afirmado que la capacidad de diseminación se limita a tumores con un volumen mayor de 1 cc.

El cancer de próstata puede diseminarse por extensión local, invasión linfática o por vía hematógica.

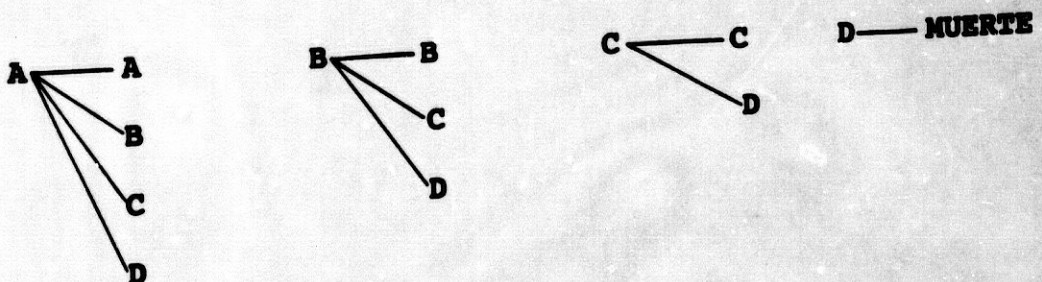
- Extensión local: Parece que las variedades menos activas, por lo general, siguen un trayecto de menor resistencia e infiltran primeramente la uretra y centro glandular y más tardíamente la cápsula y vesículas seminales; mientras que las variedades más activas invaden rápidamente la cápsula y vesículas, de forma que su afectación tiene índice pronóstico, (McNEAL, 1.969) y (McNEAL, 1.986), aunque pueden existir metástasis a distancia aún cuando todavía esté confinado a la glándula. (JEWETT, 1.975) y (WHITMORE, 1.973).

- Invasión linfática: Esta, puede ser la primera y única vía de diseminación detectable, y los ganglios obturadores son el sitio más común de afectación, con un campo secundario que incluye los gánglios inguinales, ilíacos comunes y paraaórticos, y un campo terciario a nivel supraclavicular y/o mediastínico.

- Diseminación hematológica: La incidencia mayor de metástasis a distancia ocurre en el hueso, encontrándose en más del 85% de los pacientes que mueren por cáncer de próstata (JACOBS, 1.983). Se pensaba que se debían a una mayor aferencia de la próstata por los plexos venosos paravertebrales de Batson, ya que el lugar de asiento principal es la columna lumbar, afectando a los cuerpos vertebrales.

Las metástasis viscerales más comunes son las pulmonares, aunque pueden afectar a cualquier órgano de la economía.

Se ha especulado que el patrón de diseminación del carcinoma de próstata comienza por la invasión de los tejidos periprostáticos, seguidamente mediante embolización linfática y por último mediante diseminación hematológica pero la verdadera secuencia de diseminación se desconoce, y ya WHITMORE (1.973) indicó que el carcinoma puede no progresar de forma secuencial de estadios sino que son posibles otras variedades de progresión (Fig. 9)



1.10. ESTADIAJE. CLASIFICACIONES.

No existe ninguna clasificación clínica que logre la precisión de una clasificación patológica, habiéndose desarrollado varios sistemas de estadiaje clínico del carcinoma de próstata.

Fundamentalmente, se usan dos clasificaciones:

- a. Clasificación de WHITMORE-JEWETT (TABLA 2)
- b. " T.N.M. de la U.I.C.C. (TABLA 2)

Clasificación de WHITMORE-JEWETT.

Esta clasificación fué introducida por WHITMORE en 1.956 y es la más aceptada en USA. Posteriormente JEWETT en 1.975 propuso unas modificaciones al dividir los estadios A y B en subestadios. Después se subdividió el estadio D y el C.

Estadio A.

Este estadio se corresponde con el denominado CARCINOMA INCIDENTAL, que es la lesión prostática maligna, clínicamente insospechada descubierta durante la revisión microscópica de piezas quirúrgicas extraídas por hiperplasia

nodular, originándose en una proporción importante en la zona transicional en vez de la zona periférica (McNEAL, 1.988).

Su frecuencia de aparición en nódulos hiperplásicos es de un 9% (PETERSON, 1.986) y se incrementa con la edad.

Representa aproximadamente un 22% del total de los carcinomas diagnosticados antemortem con un rango de 3-53% (PETERSON, 1.986), siendo más frecuente el subestadio A₁.

Aparte del carcinoma incidental hay que considerar el CARCINOMA LATENTE, que se corresponde con una lesión morfológicamente maligna pero biológicamente no agresiva y que es un hallazgo en autopsias.

En el estadio A se ha observado una íntima correlación entre grado de diferenciación, extensión y pronóstico, de forma que los bien diferenciados suelen ser focales y tienen, salvo excepciones, una supervivencia comparable con la población general; mientras que los poco diferenciados suelen ser difusos con evidencia de progresión y tendencia significativa a invadir cápsula prostática y vesículas seminales y metastatizar en ganglios linfáticos pélvicos en un 25% de los casos (WHITMORE, 1.984).

La supervivencia en conjunto es de un 54-80% a los 5 años.

Estadio B.

Se corresponde con el nódulo prostático palpable mediante tacto rectal, y representa un 36% del total de los cánceres de próstata con un rango del 8-48% (PETERSON, 1.986).

En el estudio clínico de este estadio mediante tacto rectal existe un subestadiaje importante por las limitaciones de aquel, considerándose que en un 7-29% hay invasión de la cápsula y en un 11-36% invasión de vesículas seminales.

El tamaño tumoral es el mayor indicador de probabilidad de diseminación local y ganglionar de la enfermedad, de forma que los tumores B₂ tienen mayor frecuencia de invasión que los B₁ y en el 30% de ellos existe afectación ganglionar (McCULLOUGH, 1.980), aunque también es importante el grado de diferenciación celular (SALTSTEIN, 1.977), de forma que un 78-98% de los tumores B₁ son bien diferenciados, bajando esta tasa por debajo del 50% en los B₂, siendo la afectación metastásica de un 20% en bien diferenciados y un 56% en

indiferenciados.

Estadio C.

Engloba a los tumores localmente avanzados y su incidencia media es de un 35% (15-85%), aunque es difícil su valoración clínica debido al subestadiaje en estadios más precoces y que la afectación ganglionar subclínica en éste supera el 50% (FOWLER, 1.981).

Existe elevación de la PAP en un 20-31% de pacientes en este estadio.

La afectación pélvica es más frecuente en tumores poco diferenciados y la supervivencia es menor (15% a los 5 años).

Sobre el valor predictivo en este estadio del grado de diferenciación celular existen controversias. Hay autores como KLEIN (1.979) que lo creen como una característica importante en la evaluación del carcinoma, mientras otros como FOWLER (1.981) y PETERSON (1.986) no le dan apenas valor.

La supervivencia a los 5 años es de un 48.6%, con un

rango de 36-61.5%.

Estadio D.

Se corresponde con la enfermedad metastásica y su incidencia es de 2-46% con una media del 26% del total, aunque hay que considerar la gran cantidad de afectación metastásica ganglionar en los otros estadios.

La presencia de metástasis ganglionares pélvicas supone la aparición de metástasis óseas, sobre todo si la afectación ganglionar es múltiple en un 90% de los pacientes a los 5 años.

Los niveles de PAP suelen estar elevados.

El grado tumoral no tiene importancia en la supervivencia en este estadio, y en pacientes no tratados ésta es de un 5-13% a los 5 años.

1.11. TRATAMIENTO.

El tratamiento del paciente con carcinoma de próstata va a depender del estadio evolutivo del tumor.

1.11.1. Tratamiento hormonal.

En 1.941, HUGGINS y HODGES, demostraron la hormonodependencia androgénica de la mayoría de los carcinomas prostáticos y evidenciaron la mejoría clínica de los pacientes tras someterles a orquiectomía.

BASE FISIOLÓGICA DEL TRATAMIENTO HORMONAL.

El crecimiento y la función de la próstata están regulados por los andrógenos, siendo por tanto, el objetivo del tratamiento hormonal el privar a las células tumorales prostáticas del estímulo androgénico y de sus subproductos.

El principal andrógeno circulante en el varón es la testosterona, el 95% de la cual es de origen testicular, circulando unida en su mayoría a proteínas transportadoras: Albúmina y globulina testosterona-estrógeno-fijadora (GTeF), siendo la forma funcionalmente activa la testosterona libre que supone aproximadamente un 3% del total.

La testosterona libre difunde pasivamente la membrana celular donde por la acción de la 5- α -reductasa se transforma en dihidrotestosterona (DHT).

La DHT se une al receptor androgénico en el citoplasma, activando la producción de AMP_c y formando un complejo que emigra al compartimento nuclear donde activa la transcripción nuclear que provoca la formación de RNA_m que codifica varias proteínas, produciéndose una replicación del DNA y una activación de la mitosis y crecimiento nuclear.

La liberación de la testosterona por los testículos es regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

Aparte de los andrógenos de origen gonadal, existe una pequeña cantidad de origen suprarrenal. La androstendiona y la dehidroepiandrosterona, liberadas por la acción de la ACTH, son periféricamente convertidas en testosterona y DHT.

El tipo de tratamiento hormonal y la forma de activación puede verse en la TABLA 3.

*** TRATAMIENTO HORMONAL CONVENCIONAL.**

Aproximadamente un 80% de los pacientes que reciben tratamiento hormonal convencional responden al tratamiento, aunque la duración de la respuesta es variable (SCOTT, 1.980).

. Estrógenos:

El más utilizado es el Dietilestilbestrol (DES), que actúa inhibiendo la liberación de la LH hipofisiaria. La dosis de 3 mg/día parece ser la más efectiva, aunque presenta una alta incidencia de trombosis venosas profundas y complicaciones cardiovasculares.

Como efectos secundarios pueden aparecer náuseas y vómitos, alteraciones hepáticas, ginecomastia, pérdida de la libido, anorexia, etc.

. Orquiectomía:

Es un procedimiento simple y seguro que provoca en pocas horas una disminución de los niveles séricos de testosterona al nivel de castración, mejorando la sintomatología clínica y presentando una menor morbilidad que otras terapéuticas.

No se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia utilizando cualquier tipo de hormonoterapia (LEPOR, 1.982).

*** NUEVAS ALTERNATIVAS.**

. **Antiandrógenos:**

- Acetato de ciproterona: Es un antiandrógeno esteroideo con efectos progestágenos que tiene una doble acción: Anulando la secreción de testosterona por parte de las células de Leydig del testículo y bloqueando la unión de la DHT al receptor.

Los efectos secundarios son debidos a su acción progestágeno-gluco corticoidea: Disminución de la libido, impotencia, infertilidad, hipoglucemia, retención de líquidos, HTA...

- Flutamida: Es una anilida no esteroidea que inhibe la captación de la testosterona y la unión de la DHT al receptor.

Por su forma de actuación, los niveles séricos de testosterona se mantienen normales e incluso se elevan, por lo que se puede mantener la libido y potencia sexual.

Como efectos secundarios se ha observado ginecomastia, nauseas y vómitos, depresión y alteraciones hepáticas.

- Acetato de Megestrol (Megacé): Es un antiandrógeno

esteroideo que provoca la disminución de los niveles séricos de testosterona al inhibir la liberación de LH hipofisiaria y disminuir la concentración de DHT por bloqueo de la 5- α -reductasa y del receptor androgénico.

Tiene fenómeno "escape" con elevación de la testosterona pasados unos meses de tratamiento.

- Anandron: Es un antiandrógeno sintético que inhibe la translocación nuclear de los receptores androgénicos para la DHT, disminuyendo la captación total de andrógenos en los órganos diana.

- Ketokonazol: Es un derivado imidazólico de acción antifúngica, que bloquea la síntesis androgénica a nivel testicular y suprarrenal al inhibir a la 17,20 desmolasa.

La depresión del nivel de testosterona es muy rápida siendo dosis-dependiente y reversible.

- Espironolactona: Inhibe la síntesis de testosterona por la suprarrenal y a nivel testicular, al producir una deplección del citocromo P₄₅₀ en testículos y suprarrenal.

- Aminoglutetimida: Produce un bloqueo de la función de la

corteza suprarrenal, presentando una alta incidencia de efectos secundarios.

. Análogos de la LH-RH.

Los análogos de la LH-RH estimulan la liberación de LH y FSH por la hipófisis y por consiguiente se produce una liberación de testosterona por las células de Leydig, pero su administración crónica produce una deplección de la LH hipofisiaria seguida por una desensibilización de los receptores de la LH-RH.

La supresión de la LH provoca una reducción de la testosterona sérica, de forma que a las dos semanas está por debajo de los niveles basales y al mes se alcanzan niveles de castración (EISENBERGER, 1.988).

Existen 4 análogos comercializados:

- Acetato de leuprolide
- Buserelina
- Decapeptil
- Goserelina

La incidencia y la duración de la remisión de pacientes tratados con análogos de la LH-RH es similar a la que se podría obtener con la terapia endocrina convencional (SMITH,

1.988), no siendo eficaz cuando los pacientes han fracasado con otras formas de terapia endocrina.

Los efectos secundarios son sustancialmente menores a los de la terapia endocrina clásica (EISENBERGER, 1.988).

*** SUPRESION TOTAL DE ANDROGENOS--> BLOQUEO ANDROGENICO TOTAL**

La supresión total androgénica teóricamente puede obtenerse excluyendo todas las fuentes de producción de andrógenos, o por bloqueo de todos los efectos de los mismos a nivel de las células diana (SMITT, 1.988).

La forma más habitual de realizar esta supresión total es combinando los análogos de la LH-RH con antiandrógenos. Con este tratamiento se han publicado un 25-30% de mejores respuestas que con el tratamiento convencional (LABRIE, 1.983), con respuestas objetivas en el 95% de los casos, y una supervivencia a los dos años del 88%, logrando un incremento de la supervivencia importante comparado con la castración quirúrgica (SCHULZE, 1.986).

1.11.2. Tratamiento quirúrgico.

La cirugía presenta un doble papel en el carcinoma de

próstata:

A) Como técnica diagnóstica.

B) " " terapéutica.

A) Diagnóstica y de estadiaje.

. Linfadenectomía.

Dado el importante subestadiaje que existe en los estadios localizados, la linfadenectomía continua siendo el método de estadiaje preferido por la mayoría de los autores, aunque al no estar exenta de complicaciones (infección de la herida, edema genital y de miembros inferiores y fenómenos tromboembólicos), existen otros autores como LUCIANI (1.988) que propugnan la realización de linfografía pedal+PAAF en determinados casos.

Existen dos técnicas: Standard, y Limitada en la que solo se extirpan los gánglios mediales a las venas ilíacas.

La linfadenectomía en sí, no produce beneficios en los pacientes con afectación ganglionar.

B) Terapéutica.

• Prostatectomía radical.

Esta técnica tiene su indicación princeps en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado, así WALSH (1.980), considera a los pacientes en estadio B₁ como los que obtienen el mayor beneficio de la cirugía radical. A este grupo de pacientes "ideal", se le han añadido por otros autores, como CATALONA (1.984), los pacientes en estadios A₂ y B₂, aunque la alta incidencia de ganglios (+) en estos estadios, hace más discutible esta indicación.

Esta técnica quirúrgica se puede realizar por dos vías de abordaje:

a) Perineal.

b) Retropúbica, hoy en día más usada por la posibilidad de practicar simultáneamente, la linfadenectomía pelviana.

Las complicaciones más comunes aparte de las inmediatas a la cirugía (hemorragia, lesión del recto, lesión de la uretra...) son:

• Impotencia: Hasta hace unos años ocurría en el 90-95% de los pacientes por lesión del plexo nervioso pélvico. Desde la modificación de WALSH (1.983) de preservación de las bandeletas vasculonerviosas lateroprostáticas durante la disección de la cápsula prostática, la tasa de impotencia ha

disminuido, aunque también depende de otros parámetros, como edad y estadio patológico tumoral.

. Incontinencia: Variable según las estadísticas, aunque la persistente se presenta en menos del 10% de los pacientes.

. Estenosis vesicouretral: Se da en un 5-23% de los pacientes.

. Cirugía paliativa (Resección Transuretral).

La resección transuretral tiene una indicación muy específica: La eliminación de la obstrucción urinaria inferior.

Existen discusiones sobre si la realización de la RTU puede favorecer la diseminación de la enfermedad local; así mientras que MCGOWAN (1.980) y SANDLER (1.988) han encontrado una asociación entre la realización de la RTU y un elevado riesgo de diseminación tumoral con disminución de la supervivencia y muerte, otros como FOWLER (1.984) y BABAIAN (1.988) no le dan una influencia significativa a la realización de la RTU en la progresión de la enfermedad.

1.11.3. Tratamiento radioterápico.

a. Radioterapia externa.

La irradiación externa se empezó a emplear en el carcinoma de próstata hace unos 60 años (BAGSHAW, 1.980).

Las fuentes de irradiación son unidades de telecobaltoterapia, y más modernamente aceleradores lineales y el betatron.

La técnica de irradiación trata de que todo el volumen tumoral reciba una dosis suficiente, y ésta varía según el tipo de fuente de irradiación y campos desde 4.5-7.5 Gy, pudiendo estar limitada a la próstata o irradiando también las cadenas pélvicas, aunque, la capacidad de la radioterapia para esterilizar los ganglios linfáticos afectados, depende principalmente del número de células tumorales (BAGSHAW, 1.987).

La radiocurabilidad del tumor depende del volumen tumoral y del estadio, de forma que la radioterapia externa está indicada en pacientes con enfermedad limitada a la próstata (estadios A y B) y cuando existe extensión extracapsular pero sin evidencia de metástasis a distancia

(estadio C) (BAGSHAW, 1.987).

La supervivencia actuarial en carcinomas de próstata limitados a la glándula tras la radioterapia es de un 81% a los 5 años mientras que en el estadio C es de un 61% (BAGSHAW, 1.987), aunque la supervivencia libre de enfermedad es menor: 65 y 55% a los 5 años, respectivamente (BAGSHAW, 1.980).

Los fracasos en el control local de la enfermedad tras radioterapia representan un 15% del total aunque en un 24-74% de los casos, las biopsias prostáticas tras irradiación son positivas (BAGSHAW, 1.987), pero su significado biológico es controvertido, aunque parece cierto que la positividad de la biopsia postradioterapia se correlaciona directamente con la progresión de la enfermedad (BAGSHAW, 1.987).

b. Radioterapia intersticial.

Consiste en el implante prostático de elementos radioactivos, que tienen la ventaja de poder elevar la dosis y disminuir las complicaciones debidas a la irradiación de los órganos pélvicos.

Se utilizan dos isótopos:

. ^{125}I que emite radiación gamma de baja energía (27 Kev), con una vida media de 60 días, lo que facilita una irradiación prolongada ya que la vida útil del isótopo es de un año.

. ^{198}Au que emite radiación gamma y beta de alta energía, con una vida media de 2.7 días. No permite alcanzar dosis tumorocidas por lo que debe completarse con irradiación externa.

También se ha empleado ^{142}Ir , aunque la experiencia es muy limitada.

Para la implantación del isótopo es necesario que el tumor esté localizado en próstata, sea poco voluminoso y no haya sido sometido a cirugía transuretral previa.

1.11.4. Tratamiento quimioterápico.

No se ha determinado fehacientemente la eficacia de los agentes citostáticos en el carcinoma de próstata (GARCIA-GIRALT, 1.988).

De los agentes citostáticos empleados en monoterapia,

parece que la adriamicina es el más activo (IHDE, 1.980).

En cuanto a la poliquimioterapia, se han empleado múltiples protocolos y parece que es más eficaz en pacientes que no han respondido o han escapado a la hormonoterapia, logrando una mejoría de la calidad de vida al aliviar el dolor y mejorar la capacidad funcional (GARCIA-GIRALT, 1.988); pero como indica EISENBERGER (1.989), las decisiones terapéuticas deben basarse en evidencias clínicas de peso que apoyen su uso, y ésto, no se ha logrado en el caso de la quimioterapia en el carcinoma de próstata, donde por tanto su empleo debe considerarse experimental.

Otro tipo de terapéutica ha consistido en la asociación de tratamiento hormonoterápico y citostáticos, como por ejemplo el fosfato de estramuntina que presenta una doble acción: Citotóxica y antigonadotrófica. Según KÖNYVES (1.989), el fosfato de estramuntina es tan efectivo como el tratamiento hormonal convencional como tratamiento primario, así como en pacientes con tumores pobremente diferenciados y presenta una tasa de respuestas entre el 30-35% en pacientes con carcinoma hormonorrefractario.

MATERIAL Y METODOS

La realización de este trabajo de investigación clínica ha pretendido alcanzar la consecución total o parcial de los siguientes objetivos:

1. Establecer unos criterios metodológicos en la evaluación morfométrica del carcinoma de próstata.
2. Valorar desde el punto de vista pronóstico y de reproductibilidad el aspecto histológico, según las clasificaciones de Gleason y MD Anderson.
3. Determinar qué parámetros morfométricos nucleares son estadísticamente significativos en el pronóstico evolutivo del tumor.
4. Mostrar si existe algún parámetro morfométrico nucleolar de importancia pronóstica o que diferencie los distintos grupos histológicos.
5. Realizar un Análisis estadístico discriminante, y elaborar una nueva variable, que englobando a las preexistentes nos permita predecir con el mínimo margen de error, el resultado final en cuanto a estabilización o aumento de estadio (variación) y no muerte y muerte (censura).

3.1. MATERIAL.

3.1.1. Casuística.

El estudio se ha realizado sobre preparaciones histológicas de 23 pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata tipo acinar en estadio B clínico en el Hospital Universitario de Granada desde el año 1.976 a 1.988.

El rango de edad de los pacientes ha estado entre 55 y 82 años (GRAFICA 1).

Del total de los casos, el 26% se encontraba en estadio B₁ clínico y el 74% en estadio B₂ clínico (GRAFICA 2).

El seguimiento de los pacientes ha variado desde 2 a 9 años.

3.1.2. Aparataje utilizado.

Aparte del instrumental básico para la realización de la preparación y su visión en el microscopio, se ha utilizado:

a. Video Panasonic AC-6.200. Cámara Panasonic F-10 ccp,

adaptada al microscopio. Monitor Sony KY-20 PS1. Objetivo 100x.

b. Analizador de Imagen IBAS 2000 KONTRON (Fig. 10), que consta de:

- Videomonitor de imagen color KONTRON M-14 de alta resolución (768x560) con pantalla Polaroid cp-50.
- Videomonitor de programación KONTRON M-15 con pantalla Polaroid cp-50.
- Video ITT, sistema VHS digital.
- Procesador de imagen KONTRON SEM IPS.
- Procesador de datos KONTRON SEM IPS.
- Teclado expandido.
- Tablero digitalizador interactivo con lápiz magnético.

3.2. MÉTODOS.

3.2.1. Estudio clínico y tratamiento.

a. Exploraciones.

Las exploraciones efectuadas a los pacientes de forma sistemática han incluido:

- Tacto rectal.
- Hemograma completo con VSG.
- Determinación de Fosfatasa ácida, Fosfatasa ácida prostática y fosfatasa alcalina.
- Antígeno específico de próstata (desde 1.987).
- U.I.V.
- Gammagrafía ósea.
- Linfografía pedal bilateral (hasta 1.984).
- T.C. abdominopélvico (desde 1.984).
- Radiografía de tórax.

b. Selección de los pacientes.

* CRITERIOS DE INCLUSION.

Los pacientes incluidos en este estudio presentaban inicialmente:

- Tacto rectal sospechoso de carcinoma de próstata.
- Determinación de fosfatasas dentro de los valores normales.
- U.I.V.: No ureterohidronefrosis ni alteraciones del suelo vesical.
- Gammagrafía ósea negativa.
- Linfografía negativa.
- T.C. abdominopélvico: Se han seguido los criterios de

HRICAK (1.987) y PLATT (1.987), para valorar el tumor como estadio B:

- * Próstata normal.
 - * No obliteración de la grasa periprostática.
 - * No asimetría en el tamaño de las vesículas seminales, ni alteración de los ángulos vesículo-seminales.
 - * No asimetría de los músculos elevadores del ano.
 - * No existencia de masa en el suelo vesical ni alteración de la pared vesical.
 - * No existencia de adenopatías >1.5 cm.
- Radiografía de tórax normal.
 - Biopsia de próstata positiva para carcinoma.

c. Tratamiento.

Todos los pacientes una vez estadiados clínicamente, han sido sometidos a tratamiento de tipo conservador mediante terapéutica hormonal.

El tratamiento quirúrgico sólo se ha empleado en casos de sintomatología obstructiva y ha consistido en la realización de una RTU de próstata.

Hacemos hincapié en que aunque no totalmente aceptado; hoy en día y merced a las modificaciones técnicas introducidas en la cirugía radical, que han disminuido la

tasa de complicaciones graves, parece que la Prostatectomía radical es el método que más alta tasa de curaciones y supervivencia logra en este estadio, considerando a la Radioterapia como una alternativa válida.

Nuestra casuística, aunque no ha sido sometida a estas terapéuticas, es un grupo homogéneo en cuanto al tratamiento que han seguido, además de tratarse de un estudio retrospectivo.

3.2.2. Métodos histológicos.

Las muestras fueron fijadas en formol al 10% e incluidas en parafina.

El material para el presente estudio se han recogido del archivo del Departamento de Anatomía Patológica.

Se han realizado nuevos cortes de 3 μ de grosor. Las preparaciones se han teñido de hematoxilina-eosina.

Seguidamente se ha llevado a cabo la gradación histológica por dos observadores mediante dos clasificaciones:

- Clasificación de GLEASON.
- " " M.D. ANDERSON.

Tras gradar la muestra, y mediante la clasificación de Gleason se han marcado las áreas con Gleason más alto.

3.2.3. Método por Análisis de Imagen con IBAS 2000 KONTRON.

a. Análisis de Imagen.

Las zonas previamente seleccionadas con Gleason más alto se grabaron en película de video mediante la videocámara Panasonic F-10 ccp.

La imagen era observada en el monitor Sony KX-20 PS1 que la recogía desde el microscopio con un objetivo (100x) bajo inmersión de aceite, con una magnificación total de 1.125.

De cada paciente se han grabado un total de 50 núcleos, midiendo un máximo de 10 núcleos por cada campo, por tanto se han grabado como mínimo 5 campos.

Posteriormente las imágenes almacenadas en la película de vídeo se introdujeron en el Analizador de Imagen IBAS 2000 a través de un vídeo IIT Digital.

En el Analizador de Imagen IBAS 2000 y mediante el programa informático adecuado, previamente confeccionado

(IPS) (Fig. 11), se han realizado los siguientes pasos:

1. Introducción del código para la identificación del/s núcleo/s y nucleolo/s a medir.
2. Captación de la imagen a partir del video.
3. Activación del video y selección de la imagen.
4. Almacenamiento de la imagen en forma de Matriz de Representación numérica formada por PIXEL tras la conversión de la señal analógica en señal digital.
5. Generación de una nueva Imagen Digital en escala de grises (Fig. 12).
6. Fase interactiva, que consta de varios pasos:
 - a. Delimitación del contorno del núcleo o nucleolo con lápiz magnético sobre el Tablero Digitalizador (Fig. 13).
 - b. Sustracción de la imagen deseada borrando el ruido (Fig. 14).
 - c. Generación de las siguientes medidas para cada núcleo o nucleolo: Area, Perímetro, Centro de gravedad en el eje X, Centro de gravedad en el eje Y, Diámetro máximo y mínimo (Fig. 15).

7. Salida de los datos medidos a periférico (impresora) (Fig. 16).

El total de núcleos medidos han sido 1.150 y un número menor de nucleolos.

b. Parámetros finales obtenidos.

A partir de los datos obtenidos en el IBAS 2000, y manipulando estos se han logrado los siguientes parámetros:

- Area nuclear

- Perímetro nuclear

- Tamaño nuclear: $2\sqrt{A/\pi}$ (BOON, 1.981) y (BAAK, 1.985)

- Factor de Redondez Nuclear (NRF): $\frac{P}{\sqrt{A/\pi}}$

(DIAMOND, 1.982), (CLARK, 1.982) y (EPSTEIN, 1.984)

NRF = 1: Círculo

NRF > 1: Elipse (mayor irregularidad)

- Factor de Ondulación: $\frac{2P^2}{\pi^2 (D_{\max}^2 + D_{\min}^2)}$

(BOCKING, 1.984)

F. Ondulación = 1: Círculo

" > 1: Mayor irregularidad del contorno

- Factor de Elongación: $\frac{D_{\max}}{D_{\min}}$ (BOCKING, 1.984)

F. Elongación = 1: Círculo

" > 1: Elipse

- Factor Elipsoidal: $\frac{D_{\min}}{D_{\max}}$ (TOSI ,1.986)

Factor Elipsoidal = 1: Círculo

" < 1: Elipse

- Area nucleolar

- Perímetro nucleolar

- Factor de Redondez Nucleolar: $\frac{P / 2\pi}{\sqrt{A / \pi}}$

Las unidades de medida en que se han obtenido los resultados ha sido en Unidades arbitrarias "PIXEL".

Para transformar dicha unidad en μ se realizó el siguiente experimento:

Se grabó en una cinta de video con la videocámara, la imagen de una gradilla de conteo de hematies vista al microscopio y en concreto el lado de uno de los cuadrados de las divisiones de la gradilla, que tiene una equivalencia de una vigésima de milímetro.

Fué medida con el lápiz magnético esa imagen y dió un valor de 478 pixel.

Se realizó la siguiente regla de tres:

Si 0.05 mm ----- 478 pixel

0.001 mm (1 μ)----- x

De donde: $x = 9.56$ pixel

Por tanto $1 \mu = 9.56$ Pixel

Y $1 \mu^2 = 91.3936$ Pixel

3.2.4. Análisis Estadístico.

a. Análisis de Regresión.

La evaluación de la relación entre las variables cuantitativas se ha llevado a cabo mediante el cálculo del Coeficiente de Pearson.

En variables cualitativas (grados histológicos, censura, variación, censura-variación) se ha calculado el Coeficiente de Correlación de Spearman.

Se ha efectuado un Análisis de Regresión Múltiple hallándose los Coeficientes de Correlación entre cada dos variables.

Para $n=23$, son significativos los Coeficientes de Correlación $r>0.4$ a un nivel de probabilidad $p<0.05$.

b. Análisis de la Varianza (ANOVA).

Para averiguar las posibles diferencias entre distintos grupos, se ha realizado un Análisis de la Varianza, y a continuación aplicando un Test-t-student ($p<0.05$) se ha determinado las diferencias entre cada dos variables.

c. Análisis de Factores.

Para establecer los grupos de variables relacionadas entre sí, se ha utilizado el Análisis de Factores.

Se han distribuido en tres Factores en los que se incluyen los conjuntos de variables que tienen un comportamiento similar.

Las variables que se encuentran en un mismo Factor están relacionadas entre sí y son independientes de las de otro Factor.

Con este Análisis de Factores se puede determinar la Varianza Explicada (capacidad de los distintos factores considerados para explicar la desviación de cada una de las

variables y la dispersión de los datos) y comprobar qué factor tiene mayor repercusión en esta varianza.

d. Análisis Discriminante.

El Análisis Discriminante consiste en elaborar una variable que englobando a las preexistentes nos permita predecir con el mínimo margen de error el resultado final en cuanto a variación y/o censura.

La Función Discriminante constituye un eje en el espacio que permite una separación óptima de los datos respecto a los dos grupos considerados (variación o censura).

La realización del Análisis de Factores previo permite suprimir ciertas variables, de modo que su eliminación no implique una disminución considerable de la capacidad de predicción y por tanto permita optimizar la Función Discriminante.

Se efectúa previamente un Análisis de la Varianza, de manera que los resultados de este análisis permiten la confección de una Tabla de Probabilidad de Pertenencia de los casos a cada grupo (Clasificación de Geysser).

Posteriormente se realiza una Tabla de aciertos y fallos, basándonos en la mayor probabilidad dentro de cada grupo en relación con los datos experimentales. Contrastando los resultados con una distribución aleatoria podemos conocer el porcentaje de aciertos.

Al efectuar el Análisis Discriminante se obtienen una serie de Coeficientes $(C_i)_{uno}$ para cada variable.

La Ecuación de la Función Discriminante (Fd) viene expresada de la siguiente forma:

$$Fd = C_1(V_1 - \bar{V}_1) + C_2(V_2 - \bar{V}_2) + \dots + C_n(V_n - \bar{V}_n)$$

En general: $\sum_{i=1}^n C_i(V_i - \bar{V}_i)$

donde: V_i = Valor de la variable a contrastar

\bar{V}_i = Valor medio de la variable experimental

En los cálculos efectuados para la determinación de la ecuación discriminante se expresa la correlación que cada una de las variables por separado tiene con dicha ecuación discriminante (Factor Structure).

Para la extrapolación de los resultados a partir de la función discriminante se sustituyen los valores obtenidos

por cada variable en la ecuación general y el resultado es un valor que se encuentra comprendido entre -2 y +2, teniendo en cuenta que las dos posibilidades tanto para la variación como para la censura son positivo (>0) o negativo (<0).

La probabilidad de acierto en los resultados viene expresada dentro de cada uno de los análisis efectuados.

3.2.5. Reproducibilidad de los Datos.

Para comprobar la Sensibilidad y Reproducibilidad de los valores morfométricos obtenidos se ha realizado un ensayo intraobservador.

El ensayo ha consistido en el trazado manual del perímetro de un núcleo situado lo más centralmente posible en la pantalla del monitor, según las recomendaciones de MOHLER (1.988), y midiendo el área y el perímetro. Dicho núcleo se ha medido varias veces durante la misma sesión de trabajo y en distintos días un total de 50 veces.

Se ha realizado una correlación lineal entre las dos variables y además se ha efectuado un test-t-Student comparando los datos de cada variable con los de una distribución normal ($X=1$; $SD=0.5$) para lo que previamente se

ha procedido a la racionalización de las variables aplicando la transformación:

$$\frac{x_i - \bar{x}}{SD}$$

RESULTADOS

4.1. Resultados experimentales.

En la TABLAS 4a y 4b mostramos los resultados obtenidos en el análisis morfométrico en cada uno de los pacientes.

Los resultados representan la media (\bar{X}) y la desviación standard (SD_{n-1}) de los distintos parámetros obtenidos en cada uno de los pacientes.

Area nuclear: El rango de los valores de la media del área nuclear ha estado entre 20 y 65 μ^2 con una distribución bimodal entre 20-30 μ^2 y entre 35-40 μ^2 . (Gráfica 3).

Perímetro nuclear: Ha presentado un rango entre 20 y 30 μ , siendo el valor modal el intervalo entre 22.1-24 μ . (Gráfica 4).

N.R.F. nuclear: Muestra un rango entre 1.30 y 1.50, siendo la moda el intervalo entre 1.21-1.23. (Gráfica 5).

Factor de Ondulación: El rango de valores ha estado entre 1.24 y 1.38 con una moda en el intervalo 1.30-1.32 definido como $V_{\min} < X < V_{\max}$ (Gráfica 6).

Factor de Elongación: Ha mostrado un rango entre 1.30 y 1.80

con una distribución bimodal entre los intervalos 1.30-1.35 y 1.36-1.40 (Gráfica 7).

Factor Elipsoidal: Los valores se han situado en un rango entre 0.59 y 0.79 con una moda en el intervalo 0.71-0.73 (Gráfica 8).

Tamaño Nuclear: El rango de los valores ha estado entre 0.59 y $0.95 \mu^2$, mostrando una distribución bimodal entre los intervalos $0.61-0.65 \mu^2$ y entre $0.70-0.75 \mu^2$ (Gráfica 9).

Area nucleolar: Rango entre 0.1 y $9 \mu^2$ con una moda entre $2.1-3 \mu^2$. (Gráfica 10).

Perímetro nucleolar: Ha mostrado un rango entre 4 y 13μ con una moda en el intervalo $6.1-7 \mu$ (Gráfica 11).

N.R.F. nucleolar: El rango de valores se ha situado entre 1.19 y 1.36 con una moda en el intervalo 1.25-1.27 (Gráfica 12).

En la TABLA 5 mostramos los datos experimentales de los pacientes con respecto a las variables:

CENSURA: No muerte= 0

Muerte= 1

VARIACION: Estabilización= 0

Aumento de estadio= 1

CENSURA+VARIACION: Se han realizado 4 grupos:

Censura= 0 y Variación= 0 : 1

" = 0 y " = 1 : 2

" = 1 y " = 0 : 3

" = 1 y " = 1 : 4

Estos resultados los podemos ver así mismo en la Gráfica 13.

4.2. Reproducibilidad intraobservador.

La reproducibilidad intraobservador alcanza un coeficiente de correlación $r = 0.892$ para $p < 0.05$ (Gráfica 14).

4.3. Análisis de Regresión Múltiple.

Como resultados del Análisis de Regresión Múltiple se ha obtenido una matriz de correlación.

Se ha observado correlación significativa entre las variables:

* MD Anderson con Gleason (Gráfica 15).

- * MD Anderson con NRF nucleolar (Gráfica 16).
- * MD Anderson con Variación (Gráfica 17).
- * MD Anderson con Variación+Censura (Gráfica 18).
- * Gleason con NRF nucleolar (Gráfica 19).
- * Gleason con Variación (Gráfica 20).
- * Gleason con Variación+Censura (Gráfica 21).
- * Area nuclear con Area nucleolar (Gráfica 22).
- * Area nuclear con Perímetro nucleolar (Gráfica 23).
- * Area nuclear con Variación+Censura (Gráfica 24).
- * Perímetro nuclear con Area nucleolar (Gráfica 25).
- * Perímetro nuclear con Perímetro nucleolar (Gráfica 26).
- * NRF nuclear con NRF nucleolar (Gráfica 27).

4.4. Análisis de la Varianza (ANOVA).

Según el Análisis de la Varianza (ANOVA), en cuanto a la diferenciación por Estadios (Estadio B_1 o Estadio B_2) no se han encontrado diferencias significativas en ninguna de las variables estando los valores F representados en la TABLA 6.

Igualmente, mediante la aplicación del test-t-student no se han encontrado diferencias significativas entre B_1 y B_2 .

Como vemos en la TABLA 6 los valores del Area nuclear, Perímetro nuclear y Tamaño Nuclear son los que tienen un valor más alto de F por lo que serían los que con más probabilidad se diferenciarían entre B₁ y B₂. Sin embargo mediante la aplicación del test-t-student no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Así mismo se ha realizado un Análisis de la Varianza y test-t-student para diferenciar los posibles grupos en cuanto al grado según la clasificación de Gleason. De los 5 grados, existen 3 grupos válidos en nuestra serie, ya que del grado 1 no existe ninguno y del grado 2 solamente existe un caso, por lo que solamente consideramos válidos los grados 3,4 y 5. (Gráfica 28).

El análisis de la varianza no indica diferencias significativas entre los distintos grados de Gleason en todos y cada uno de los parámetros (TABLA 7).

A la variable que presentaba un mayor valor de F (NRF nucleolar) se le ha aplicado un test-t-student observandose que existen diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grados 3 y 5 y entre los grados 4 y 5 (TABLA 7).

A la Clasificación MD Anderson cuyo porcentaje según grados en los pacientes estudiados se presenta en la GRAFICA

29, se le ha aplicado así mismo el Análisis de la Varianza (TABLA 8), que indica diferencias significativas en la variable NRF nucleolar y mediante el test-t-student muestra diferencias significativas entre los grupos II y IV.

En cuanto a la Censura no existen diferencias significativas mediante el ANOVA con respecto a ninguna variable (TABLA 9).

En la Variación, existen diferencias significativas mediante el ANOVA con respecto al Factor de Ondulación (TABLA 10).

En la variable Censura+Variación no existen diferencias significativas cuando se aplica el análisis de la varianza con respecto a ninguna variable (TABLA 11).

4.5. Análisis de Factores.

En el Análisis de Factores se han agrupado todas las variables en 3 grupos. Dentro de cada uno, las variables están relacionadas entre sí, siendo su comportamiento diferente a las variables de los otros dos factores, obteniéndose una Matriz de Factores (TABLA 12).

Cada Factor incluye variables que presentan ciertas características comunes observándose que en el Factor 1 (F1) se agrupan las variables indicativas de TAMAÑO, pudiéndose subdividir en dos grupos de variables: Tamaño nuclear y Tamaño nucleolar; mientras que en el Factor 2 (F2) se agrupan las variables indicativas de medidas de FORMA o de proporción nuclear y en el Factor 3 (F3) se agrupan las restantes.

Con los tres Factores se llega a una Varianza explicada del 87.33%, correspondiendo al F1 el 42.66%, al F2 el 29.23% y al F3 el 15.44%, por tanto la mayor proporción de la Varianza explicada corresponde al Factor 1 que supone prácticamente el 50% de la Varianza explicada total. Esto indica que el conjunto de variables incluidas en el F1 son las responsables de la mayor parte de la dispersión de los datos obtenidos.

En las GRAFICAS (30) y (31), están representadas las posiciones que ocupan cada una de las variables con respecto a un eje de coordenadas en el que se relacionan los factores uno a uno. La mayor proximidad indica una mayor representatividad en ese Factor.

4.6. Análisis discriminante.

El análisis de Factores ha servido para eliminar ciertas variables redundantes en el cálculo de la Función discriminante y ver si su eliminación contribuye a un aumento en la capacidad de predicción de la Ecuación discriminante.

Se ha realizado con las diez variables y con ocho tras eliminar la variable Tamaño nuclear y la variable Factor Elipsoidal.

Con el Análisis de la Varianza previo se ha obtenido una Matriz de Medias y Desviaciones Típicas.

Para el caso de la CENSURA, se ha realizado con ocho y diez variables.

* Con ocho variables, según permanezcan vivos (G0) o hayan fallecido (G1) se ha obtenido la TABLA 13 que muestra las Matrices de Medias y Desviaciones Típicas, así como las Medias y Desviaciones Típicas considerando las variables completas.

Según los resultados del análisis de la varianza se ha efectuado la Tabla de probabilidades de pertenencia de los casos a cada grupo (Clasificación de Geysser) (TABLA 14).

Comparando los resultados obtenidos según la máxima probabilidad dentro de cada caso, con el resultado experimental se obtiene un total de 18 aciertos y 5 fallos, lo que significa una proporción de aciertos del 78.26%.

Seguidamente se ha realizado el análisis discriminante obteniéndose los Vectores de Coeficientes para cada variable (TABLA 15), siendo por lo tanto la ecuación discriminante :

$$F_d: -0.139(V_4-37.465) + 0.269(V_5-26.276) - 27.651(V_6-1.232) \\ +19.086(V_7-1.305) +11.159(V_8-1.457) + 1.102(V_{11}-2.631) - \\ 1.016(V_{12}-6744) + 9.173(V_{13}-1.260).$$

Los coeficientes de correlación de cada una de las variables con la Función discriminante se presentan en la TABLA 16, observándose que las variables del Factor 1 son las más representativas y las que mayor peso tienen en el cálculo de la ecuación discriminante.

La representación de los casos observados se puede ver en la Gráfica (32) en la que la supervivencia se encuentra generalmente con signo (+) y la muerte con signo (-).

En la Gráfica (33), se representa la posición de los valores medios o centroides para cada opción observándose

que la posibilidad muerte se situa en el lado negativo y la posibilidad supervivencia se situa en el lado positivo.

* Realizando este mismo análisis para el total de las diez variables, se ha obtenido la Matriz de medias y Desviaciones típicas para cada grupo y las medias y desviaciones típicas de las variables completas (TABLA 17), la Clasificación de Geysser (TABLA 18), habiendo obtenido un total de 18 aciertos y 5 fallos, lo que significa una proporción de aciertos del 78.26%.

Los vectores de coeficientes se representan en la TABLA 19 y la Ecuación de la Función discriminante es:

$$F_d: 0.509(V_4-37.465) + 0.849(V_5-26.276) - 31.741(V_6-1.232) \\ + 14.323(V_7-1.305) + 14.880(V_8-1.457) + 17.334(V_9-0.706) - \\ 91.052(V_{10}-0.708) - 0.039(V_{11}-2.631) + 0.045(V_{12}-6.744) \\ + 11.811(V_{13}-1.260).$$

Los coeficientes de correlación de cada una de las variables con la función discriminante se presentan en la TABLA 20.

Observamos, que se ha obtenido un idéntico nivel de aciertos para las ocho o diez variables, por lo tanto es

recomendable eliminar estas dos variables en el caso de la censura, optimizando la Ecuación discriminante al tener menos variables.

En el caso de la VARIACION, igualmente se ha realizado el análisis de la varianza previamente, obteniéndose una matriz de medias y desviaciones típicas y las Medias y Desviaciones típicas para las variables completas para diez variables (TABLA 21) y para ocho variables (TABLA 25).

Seguidamente se ha calculado la Tabla de probabilidades de pertenencia de los casos a cada grupo (Clasificación de Geysser) para diez variables (TABLA 22) y ocho variables (TABLA 26).

Comparando los resultados obtenidos según la máxima probabilidad dentro de cada caso con el resultado experimental, se obtiene un total de 20 aciertos y 3 fallos cuando se realiza con diez variables, lo que significa una proporción de aciertos del 86.96%. Por el contrario, cuando se realiza con ocho variables se obtienen 18 aciertos y 5 fallos, que supone una proporción de aciertos del 78.26%.

Al realizar el Análisis discriminante (para diez variables, ya que su proporción de aciertos es más alta) se

obtienen los Vectores de coeficientes para cada variable (TABLA 23).

La Ecuación de la función discriminante viene representada por:

$$F_d: -0.434(V_4-37.465) - 0.666(V_5-26.276) + 18.633 (V_6-1.232) \\ + 6.818(V_7-1.305) + 25.587 (V_8-1.457) + 60.593(V_9-0.706) \\ + 76.861(V_{10}-0.708) + 1.805(V_{11}-2.631) - 1.722(V_{12}-6.744) \\ + 12.521(V_{13}-1.260).$$

Los coeficientes de correlación de cada una de las variables con la función discriminante se presentan en la TABLA 24, observandose que las Variables del Factor 1 son las más representativas.

La representación gráfica de los casos observados se puede ver en la GRAFICA (34), en la que la opción estabilidad se encuentra generalmente con signo negativo y la opción progresión con signo positivo.

En la GRAFICA (35) se representa la posición de los valores medios o centroides para cada opción, observandose que la estabilidad se encuentra en el lado negativo y la progresión en el lado positivo.

Para intentar optimizar la Ecuación de la función discriminante se ha realizado para las siguientes cuatro Variables: Area nuclear, Factor de Ondulación, Factor de Elongación, que son los más representativos de los Factores 1, 2 y 3, eliminando las posibles redundantes y la Variable NRF nucleolar debido a su mayor coeficiente de correlación con la variación.

Al obtener la ecuación de la función discriminante para la variación se llega a un nivel de predicción del 69.57%, observándose en la GRAFICA (36) que existe una agrupación de datos en los extremos; sin embargo en la zona central se aprecia un gran solapamiento de los resultados.

GRAFICAS

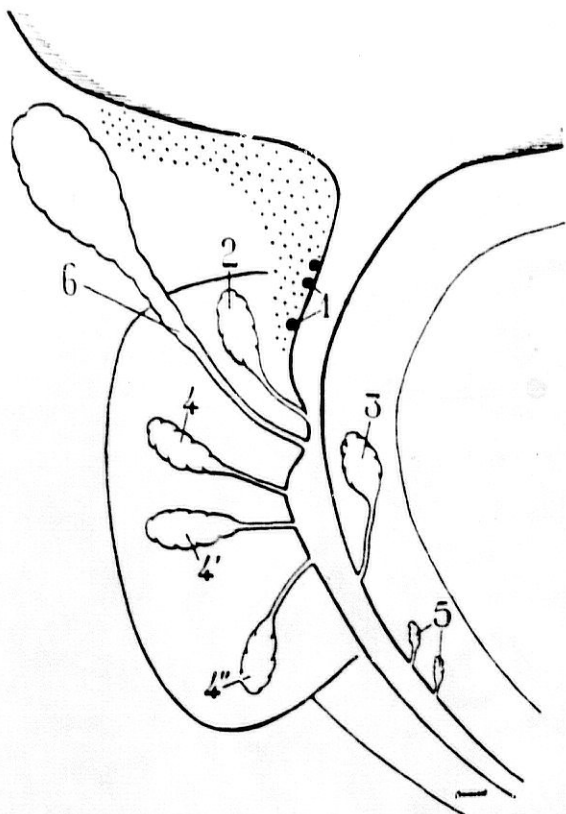


FIGURA 1

Distribución lobular de la Próstata (LOWSLEY)

Tomado de LOWSLEY & KIRWIN. *Clinical Urology*.

Williams & Wilkins. Baltimore 1956.



CORTE SAGITAL

1. Glándulas submucosas intraesfinter
2. Porción media de la glándula craneal
3. Lóbulo anterior de la glándula caudal
4. Conducto superior
- 4'. Conducto medio
- 4''. Conducto inferior de la glándula caudal
5. Glándula de Littre
6. Conducto eyaculador

FIGURA 2.

Tomado de GIL-VERNET. Biología y Patología de la Próstata. Tom. II. Vol. I. Ed. Paz Montalvo 1953

CORTE FRONTAL.

1. Lóbulo subesfinteriano
2. Glándula intermedia
3. Porción ascend de la gl. caudal
4. " media " "
5. " inferior de la gl. caudal.
6. Utrículo prostático.
7. Cresta uretral.
8. Orificios de los cond. excretores
9. " de las glándula prostática.

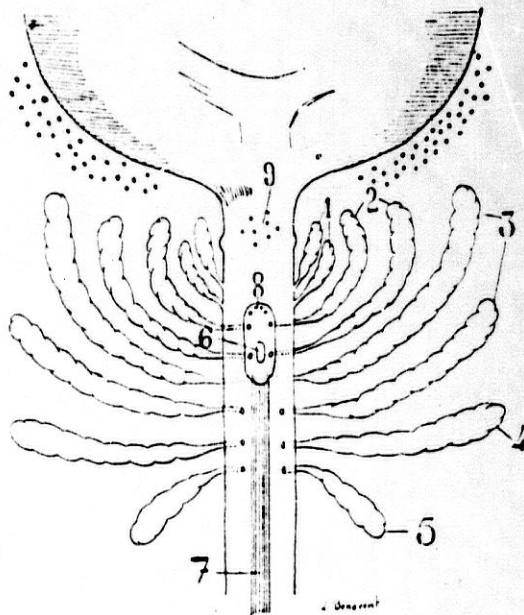


FIGURA 3

Tomado de GIL-VERNET. Biología y Patología de la próstata. Tom. II: Vol. I.

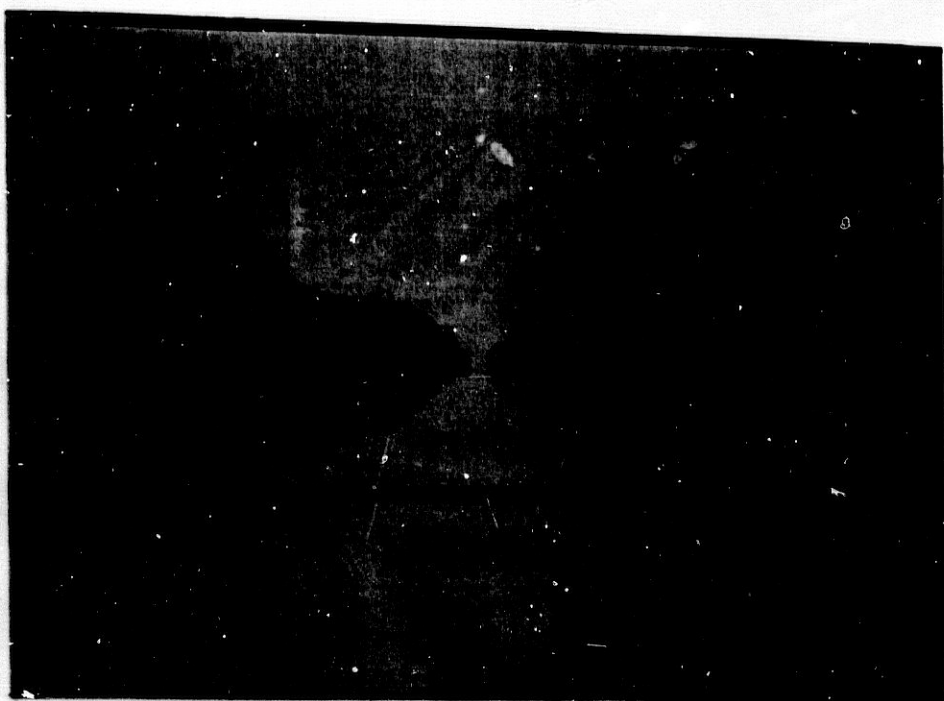


FIGURA 4

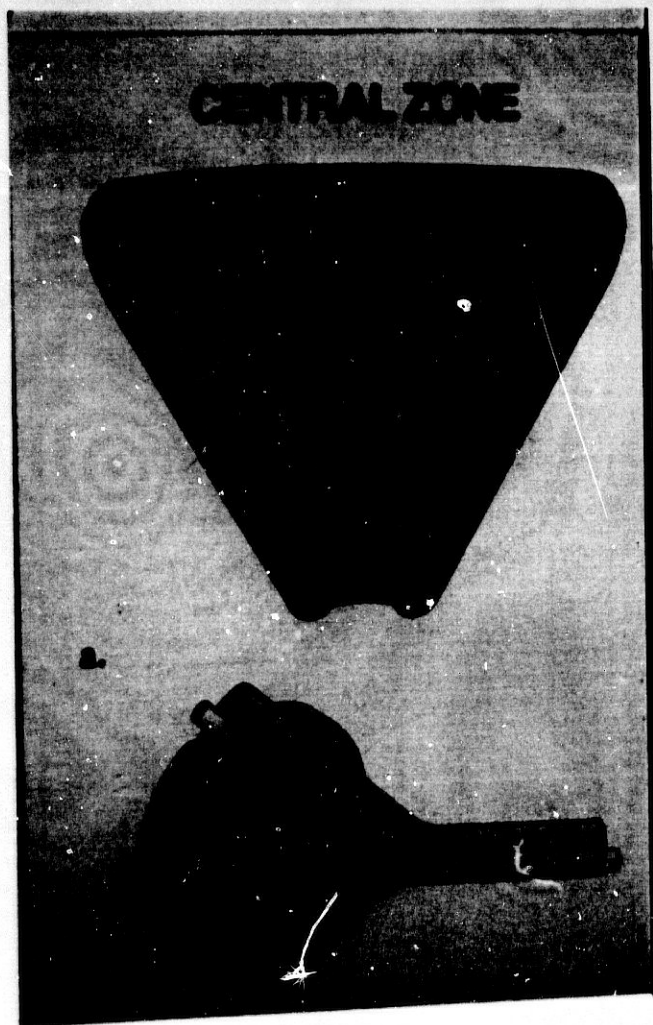


FIGURA 5

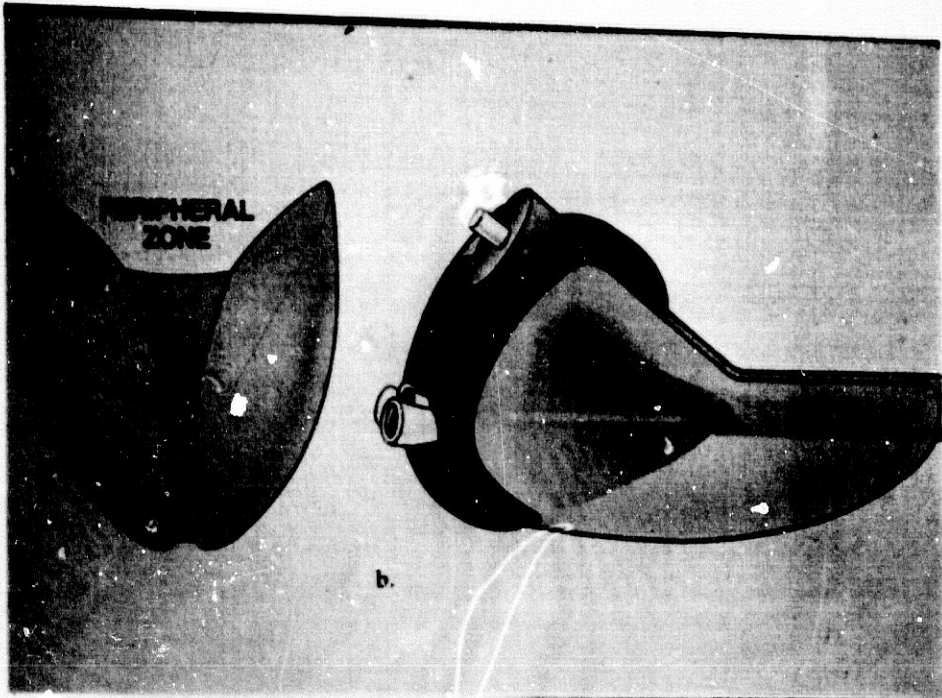


FIGURA 6



FIGURA 7

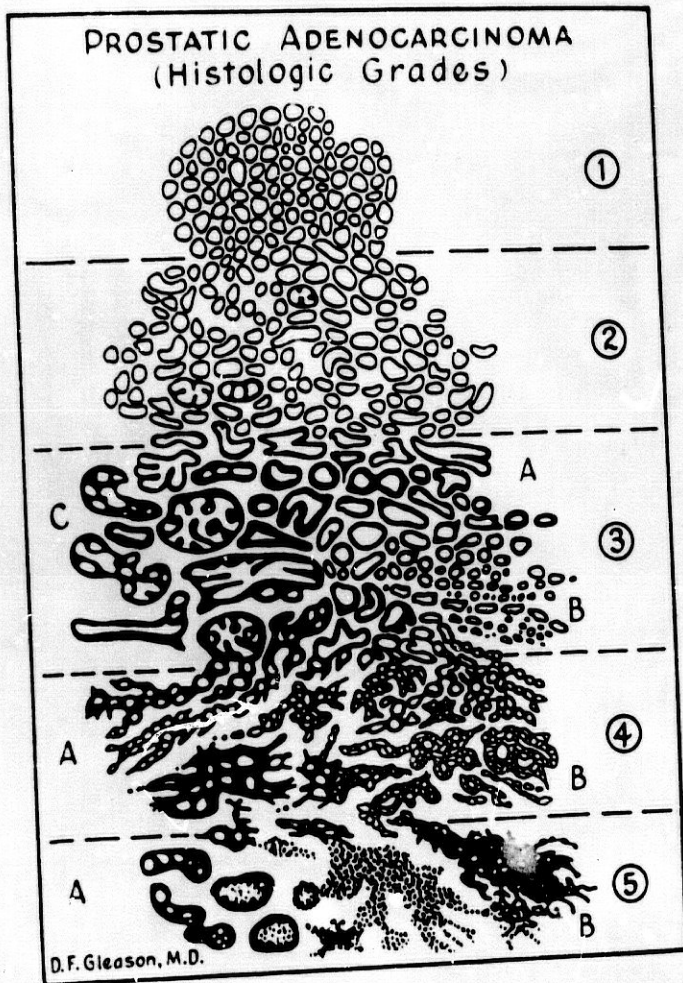


FIGURA 8

Grados de GLEASON

Tomado de PETERSON. Urologic Pathology
Ed. Lippincott. Philadelphia 1986

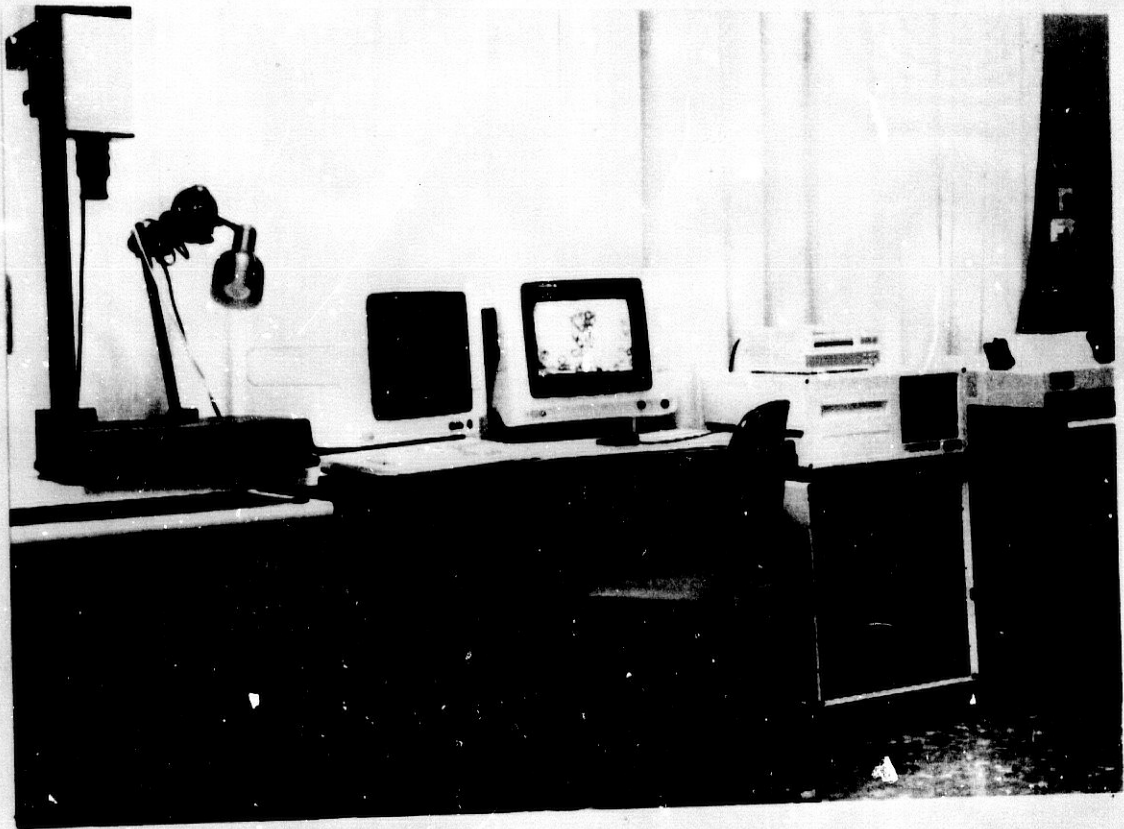


FIGURA 10

ANALIZADOR DE IMAGEN IBAS 2000 KONTRON

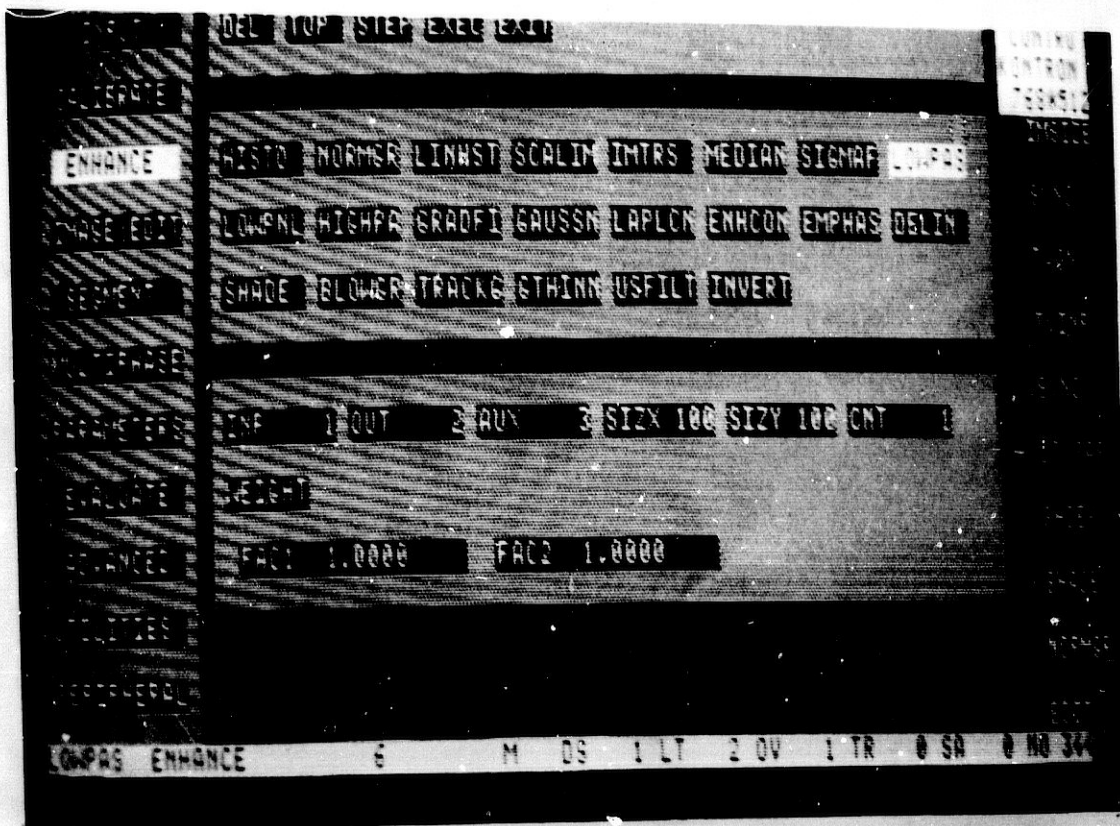


FIGURA 11



FIGURA 12

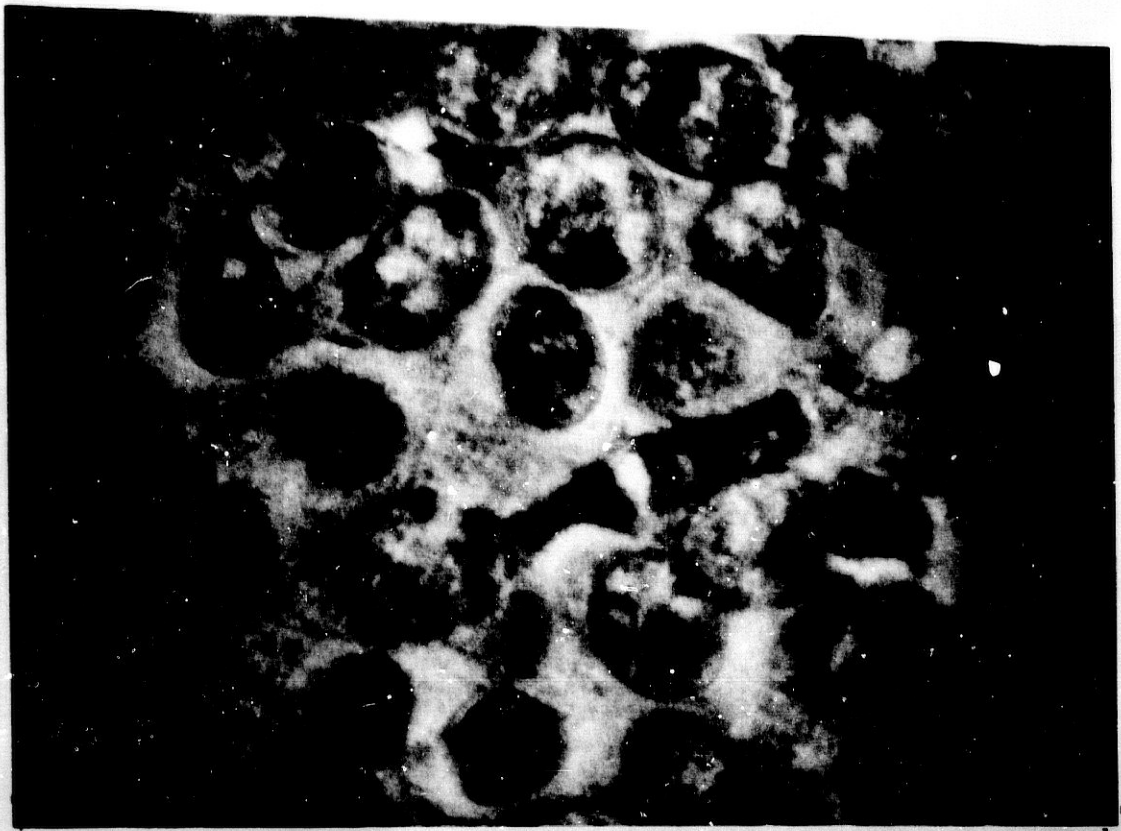


FIGURA 13



FIGURA 14

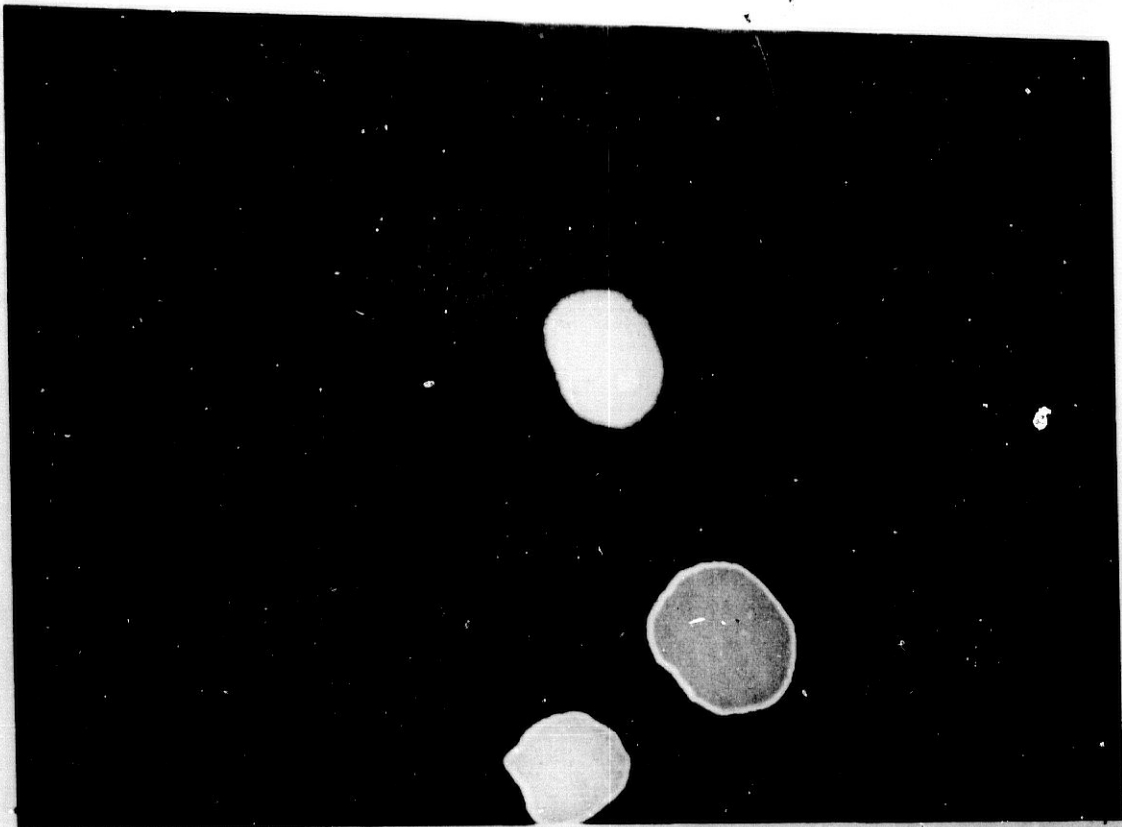


FIGURA 15

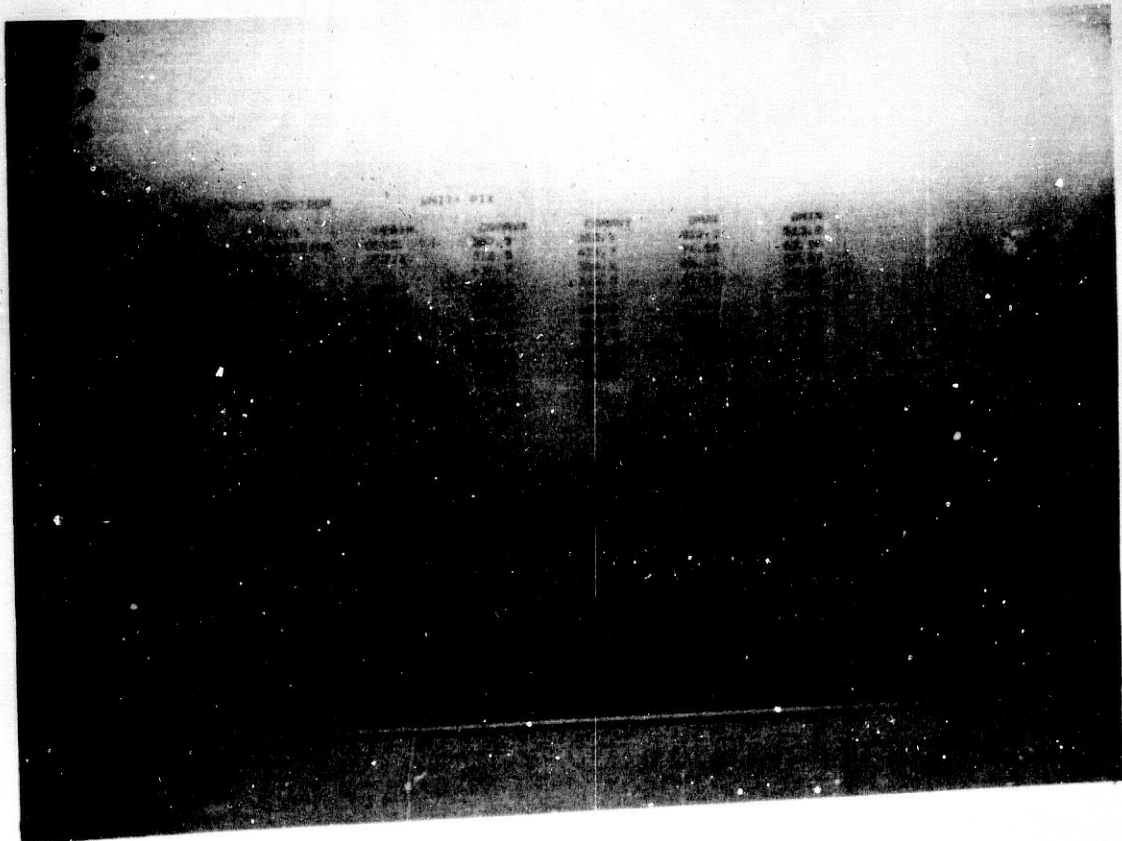


FIGURA 16

TABLA 1

<u>GLEASON</u>	<u>MOSTOFI</u>	<u>UTZ-FARROW</u>	<u>GAETA</u>	<u>MD. ANDERSON</u>	<u>BOCKING</u>
PATRON 1: Glándulas uniformes, separadas, sencillas, redondas. Margen tumoral bien definido.	GRADO I: Tumor con glándulas bien diferenciadas con ligera anaplasia nuclear.	GRADO I: Acinis pequeños y agrupados. Células bajas y cuboideas. Núcleos alargados e hiper cromáticos. Nucleolos prominentes. Actividad mitótica poco frecuente. Mínima invasión.	GRADO I: Glándulas bien definidas. Estroma escaso. Núcleo de tamaño normal y uniforme.	GRADO I: 75-100% del tumor forma glándulas (con excepción del patrón predominante cribiforme-papilar)	GRADO I (2-3): Tumor bien diferenciado con mínima anaplasia.
PATRON 2: Glándulas únicas, separadas, redondas, menos uniformes y disposición más irregular. Margen menos definido.	GRADO II: Tumor compuesto por glándulas con células con moderada anaplasia nuclear.	GRADO II: Acinis más pequeños. Núcleos más pleomórficos. Hiper cromasia.	GRADO II: Moderado aumento del estroma y ligero pleomorfismo.	GRADO II: 50-75% del tumor forma glándulas (incluyendo tumor cribiforme-papilar).	GRADO II (4-5): Tumor poco diferenciado con anaplasia moderada. Tumor con patrón cribiforme y moderada anaplasia.
PATRON 3: Glándulas irregulares únicas, separadas, de tamaño variable. Masas amplias con patrón cribiforme o papilar. Margen tumoral poco definido.	GRADO III: Tumor compuesto por glándulas con células con marcada anaplasia nuclear o tumores indiferenciados.	GRADO III: Disminución del aspecto glandular. Pleomorfismo. Mitosis frecuentes.	GRADO III: Pérdida de la organización nuclear con áreas cribiformes o escitras. Marcado pleomorfismo nuclear.	GRADO III: 25-50% del tumor forma glándulas	GRADO III (6-7): Tumor cribiforme con marcada anaplasia o tumor indiferenciado con marcada anaplasia.
PATRON 4: Glándulas fundidas con cordones infiltrantes. Glándulas pequeñas con patrón papilar, cribiforme o sólido. Células pequeñas, oscuras o claras.		GRADO IV: Pérdida de formación glandular. Cordones o masa infiltrantes. Núcleo con gran pleomorfismo. Mitosis muy frecuentes.	GRADO IV: Ausencia de formación glandular. Pleomorfismo nuclear con abundante actividad mitótica.	GRADO IV: 0-25% del tumor forma glándulas.	
PATRON 5: Pocas o ninguna glándula en masas con patrón de comedocarcinoma. Carcinoma amilástico infiltrante difuso.					

TABLA 2

CLASIFICACION INM

CORRELACION

WHITMORE-JEWETT	TMM
A ₁	T _{0a}
A ₂	T _{0b}
B ₁	T _{1a} , T _{1b}
B ₂	T _{1c} , T ₂
C ₁	T ₃
C ₂	T ₄
D ₁	T ₀ - T ₄ , N ₊ , M ₀
D ₂	T ₀ - T ₄ , N ₊ , M ₁

T (TUMOR PRIMARIO)

- * T₀: TUMOR NO PALPABLE INCIDENTAL
- T_{0a}: < 3 focos en un lóbulo prostático
- T_{0b}: > 3 focos y abarca ambos lóbulos
- * T₁: TUMOR PALPABLE INTRACAPSULAR
 - T_{1a}: Núdulo <1 cm en un lóbulo prostático
 - T_{1b}: " >1 cm en un "
 - T_{1c}: Induración de ambos lóbulos prostáticos.
- * T₂: TUMOR INVASIVO QUE NO SOBREPASA CAPSULA
- * T₃: RUPTURA CAPSULAR con o sin afectación de vesículas seminales.
- * T₄: TUMOR FIJO O INVASIVO DE ESTRUCTURAS VECINAS.

M (METASTASIS EN GANGLIOS LINFATICOS)

- * N₀: No evidencia de afectación linfática regional
 - * N₁: Metástasis única en ganglio linfático homolateral
 - * N₂: Metástasis linfáticas múltiples y/o en región contralateral
 - * N₃: Ganglios regionales fijos
 - * N₄: Metástasis en ganglios linfáticos yuxtaregionales
- M (METASTASIS)**
- * M₀: No evidencia de metástasis a distancia
 - * M₁: Evidencia de metástasis a distancia

CLASIFICACION DE WHITMORE-JEWETT

ESTADIO A: LESION NO PALPABLE INCIDENTAL

- * A₁: FOCAL: Lesiones de bajo grado o que constituyen <5% del total del tejido resecaado o aparece en <3 muestras de tejido.
- * A₂: DIFUSO: Lesiones de alto grado o que constituyen >5% del total del tejido resecaado o aparece en >3 muestras.

ESTADIO B: TUMOR CONFINADO A LA PROSTATA

- * B₁: Tumor clínicamente palpable confinado a un lóbulo de la próstata, <1.5 cm de diámetro y que constituye <25% del total del tejido resecaado.
- * B₂: Tumor clínicamente palpable que ocupa más de un lóbulo, >1.5 cm de diámetro, y constituye >25% del total del tejido resecaado.

ESTADIO C: RUPTURA CAPSULAR E INVASION LOCAL

- * C₁: Tumor que infiltra la cápsula y pesa <70 gramos.
- * C₂: Tumor que invade estructuras vecinas: vesículas seminales, trigono, cuello vesical y ureteres terminales y pesa >70 gramos.

ESTADIO D: TUMOR METASTASICO

- * D₀: No evidencia clínica de metástasis pero elevación persistente de PAP.
- * D₁: Afectación ganglionar pélvica por debajo de bifurcación aórtica.
- * D₂: Afectación ganglionar por encima de bifurcación aórtica y/o metástasis a distancia.

TABLA 3

NIVELES DE ACTUACION DEL TRATAMIENTO HORMONAL (MAGANTO 1986)

1. Supresión de la liberación de la LH hipofisiaria.
 - a. Estrógenos
 - * DES
 - b. Progestágenos
 - * Megestrol
 - * Medroxiprogesterona
 - c. Agonistas y antagonistas de la LH-RH
 - * Leuporolide
 - * Buserelina
 - * Decapeptil
 - * Goserelina
2. Ablación de las funciones endocrinas.
 - a. Orquiectomía bilateral
 - b. Suprarrenelectomía bilateral
 - c. Hipofisectomía
3. Inhibición enzimática de la síntesis androgénica (esteroidogénesis).
 - a. Inhibición o bloqueo enzimático de la síntesis androgénica
 - * Aminoglutetimida
 - * Espironolactona
 - * Ketokonazol
 - * Acetato de ciproterona
 - b. Inhibición o bloqueo enzimático por conversión en los tejidos periféricos
 - * 4-MA
4. Inhibición de la acción androgénica en tejidos efectores (inhibición intracelular)
 - a. Antiandrógenos esteroideos
 - * Acetato de ciproterona
 - * Megestrol
 - b. Antiandrógenos puros
 - * Flutamida
 - * Anandron
 - * Cimetidina
5. Inhibición del sinergismo androgénico (antiproláctínicos).
 - * L-DOPA
 - * Bromocriptina
 - * Lisurida

TABLA 4a

CASO	ESTADIO	MDAH	GLEASON	AR NU	PE NU	MR	FON	FELO	FEL	TNU	ARnu	PEnu	nr f
1	B2	II	4+3	\bar{X} 26.8611 SD 8.54186	22.5322 3.60747	1.2402 .08543	1.3064 .01236	1.3978 .23984	.7332 .1077	.6052 .0999	2.3145 1.2381	6.4007 1.9249	1.2474 .11650
2	B2	I	3+2	\bar{X} 26.9699 SD 8.72997	22.8721 4.25552	1.2552 .65635	1.3041 .11097	1.5598 .29952	.6479 .1136	.6053 .0974	1.3423 .65635	5.1610 1.4044	1.2924 .12562
3	B1	II	4+5	\bar{X} 21.4498 SD 5.58998	20.5612 2.96114	1.2616 .07669	1.2909 .09292	1.5631 .30156	.6608 .1147	.5424 .0686	1.1800 .81691	4.5594 1.5548	1.2455 .10764
4	B2	IV	5+3	\bar{X} 29.2836 SD 8.74459	25.6646 3.27106	1.2475 .08588	1.2864 .10997	1.5829 .35765	.6587 .1263	.6328 .0869	2.1973 1.2596	6.3324 1.7640	1.2745 .13108
5	B2	III	4+5	\bar{X} 34.1260 SD 9.03771	24.6520 3.16757	1.2023 .04494	1.2493 .07625	1.4535 .01809	.6986 .0846	.5847 .0908	3.2184 1.7434	7.5002 2.1737	1.2328 .06136
6	B2	III	4+5	\bar{X} 27.9314 SD 7.16325	23.0960 3.46571	1.2399 .06793	1.3425 .10424	1.3480 .22199	.7586 .1067	.6199 .0758	1.3057 .49521	4.9809 .89543	1.2650 .10978
7	B2	IV	5+4	\bar{X} 39.6148 SD 13.0585	27.9025 4.59902	1.2616 .06925	1.3158 .11185	1.5739 .27176	.6529 .1067	.7281 .1170	2.2943 1.4129	6.5388 1.8978	1.2728 .06689
8	B2	III	4+5	\bar{X} 47.7779 SD 20.6686	29.0581 6.67119	1.2135 .05888	1.2805 .08489	1.3793 .22388	.7394 .0949	.7935 .1784	2.3846 1.4722	6.5042 2.2089	1.2510 .1052
9	B1	I	2+3	\bar{X} 49.1631 SD 11.7615	31.1257 3.73943	1.2633 .09844	1.3697 .09351	1.5771 .40	.6691 .1351	.8221 .0960	3.0881 1.2785	7.2118 1.6863	1.2709 .10684
10	B2	I	3+4	\bar{X} 39.4358 SD 12.7072	26.8518 4.52317	1.2210 .06310	1.3073 .08425	1.3225 .0804	.7711 .1006	.7321 .1168	2.7524 1.3484	6.9629 1.5505	1.2127 .06466
11	B2	II	4+3	\bar{X} 37.0588 SD 10.5739	27.7905 4.18702	1.3073 .10166	1.3057 .11943	1.7683 .42371	.5958 .1325	.7120 .1006	2.6643 1.3726	7.1616 2.3828	1.2609 .06866
12	B2	II	3+5	\bar{X} 29.9062 SD 7.42599	23.3675 2.98505	1.2149 .04554	1.2930 .07721	1.3987 .21577	.7310 .1085	.6405 .0800	2.4087 .95665	6.5961 1.3319	1.2265 .06552

TABLA 4b

CASO	ESTADIO	MDAH	GLEASON	AR NU	PE NU	NRF	FON	FEL0	FEL	TNU	ARnu	PEnu	nrf	
13	B1	III	5+3	X	42.9056	28.1410	1.2259	1.3197	1.4301	.7137	.7640	2.0467	6.3002	1.2814
				SD	13.1368	4.62302	.09356	.09356	.22387	.0971	.1191	1.1355	1.7672	.08110
14	B2	I	3+4	X	23.7633	20.6594	1.2104	1.2524	1.4907	.6907	.5693	1.6439	5.5648	1.2668
				SD	7.17178	2.88719	.05298	.10026	.27052	.1155	.0835	.79738	1.2734	.04978
15	B2	IV	5+4	X	31.2768	23.7150	1.2133	1.3107	1.3581	.7497	.6557	.93004	4.1560	1.2668
				SD	10.1203	3.77874	.05727	.07814	.18939	.0936	.1077	.51953	1.1155	.10367
16	B1	IV	4+4	X	50.4407	29.5154	1.1966	1.3107	1.3337	.7582	.8331	2.4583	6.8259	1.2654
				SD	11.2613	3.23953	.03845	.08131	.14867	.0785	.0936	1.0857	1.5569	.11711
17	B2	II	5+4	X	32.6073	24.2376	1.2147	1.3015	1.3353	.7621	.6643	3.3142	7.7443	1.2451
				SD	11.2613	4.28344	.05872	.08185	.18649	.0963	.1137	1.9778	2.5290	.09974
18	B1	III	5+3	X	37.7157	26.3123	1.2201	1.2786	1.4236	.7184	.7219	2.0316	6.1650	1.2711
				SD	10.3618	3.65851	.05272	.07637	.22748	.1043	.0963	1.1844	1.9711	.08819
19	B2	I	3+4	X	55.7651	32.7928	1.2311	1.3276	1.4236	.7179	.8727	2.0347	6.1779	1.2495
				SD	15.8991	4.99066	.07229	.10333	.21973	.1043	.1243	.92626	1.3853	.08234
20	B2	III	4+5	X	39.1451	27.7043	1.2649	1.3327	1.4857	.6925	.7292	3.3095	7.9098	1.2625
				SD	12.7175	4.72274	.07057	.07763	.27360	.1105	.1174	1.6572	2.2403	.09650
21	B2	II	3+5	X	43.0049	28.3857	1.2294	1.3201	1.3927	.7307	.7683	5.0381	9.7138	1.2469
				SD	10.3386	3.81223	.05164	.07803	.19691	.0942	.0944	1.8666	1.9534	.08233
22	B1	II	4+5	X	65.0259	34.4579	1.1187	1.2970	1.3925	.7314	.9429	8.9299	12.426	1.2229
				SD	17.6633	4.74796	.07007	.12329	.20068	.0914	.1310	4.7660	3.3695	.06741
23	B2	IV	5+4	X	30.4872	24.9682	1.2892	1.3198	1.5356	.5731	.6425	1.6254	5.7370	1.3572
				SD	10.8602	5.02544	.07482	.10976	.30155	.1169	.1097	1.0863	1.7732	.16678

MDAH: Clasificación MD Anderson AR NU: Area nuclear PE NU: Perímetro nuclear NRF: Factor de Redondez Nuclear rUN: Factor de Ondulación FELO: F. Elongación FEL: Factor Elipsofidal TNU: Tamaño nuclear ARnu: Area nuclear PEnu: Perímetro nuclear nrf: Factor de Redondez nuclear

TABLA 5

<u>CASO</u>	<u>CENSURA</u>	<u>VARIACION</u>	<u>CENSURA+VARIACION</u>
1	0	0	1
2	0	0	1
3	0	0	1
4	1	1	4
5	1	0	3
6	1	1	4
7	0	1	2
8	0	0	1
9	0	0	1
10	0	0	1
11	0	1	2
12	1	0	3
13	1	1	4
14	0	0	1
15	0	1	2
16	1	1	4
17	1	1	4
18	1	1	4
19	1	1	4
20	1	0	3
21	0	1	2
22	1	1	4
23	0	1	2

TABLA 6

ESTADIOS

VARIABLE	GL1	GL2	B	W	F	S2b	Ri	VAREX
AR NUC	1	21	395.990	104.061	3.805	32.437	.238	.113
PE NUC	1	21	34.969	12.461	2.806	2.501	.167	.076
N.R.F.	1	21	0.000	.001	.016	-0.000	-.123	-.047
F.OND.	1	21	0.000	.001	.330	-0.000	-.080	-.031
F.ELON	1	21	0.000	.013	.016	-.001	-.123	-.047
F.ELIP	1	21	.000	.002	.014	-0.000	-.123	-.047
TNU	1	21	.032	.009	3.586	.003	.223	.105
AR nuc	1	21	3.516	2.640	1.332	.097	.036	.015
PE nuc	1	21	2.794	3.008	.929	-.024	-.008	-.003
NRF nu	1	21	0.000	.001	.004	-0.000	-.124	-.047

TABLA 7

GLEASON

VARIABLE	GL1	GL2	B	W	F	S2b	Ri	VAREX
AR NUC	2	19	32.788	124.875	.263	-13.155	-.118	-.076
PE NUC	2	19	2.330	14.074	.166	-1.678	-.135	-.086
N.R.F.	2	19	.002	.001	1.283	0.000	.039	.026
F.OND.	2	19	0.000	.001	.059	-0.000	-.155	-.098
F.ELON	2	19	.002	.013	.145	-.002	-.139	-.089
F.ELIP	2	19	0.000	.002	.085	-0.000	-.150	-.095
TNU	2	19	.002	.011	.185	-.001	-.132	-.084
AR nuc	2	19	2.079	2.873	.724	-.113	-.041	-.027
PE nuc	2	19	1.975	3.212	.615	-.177	-.058	-.038
NRF nu	2	19	.002	.001	3.461*	0.000	.260	.190

VARIABLE: NRF NUCLEOLAR

GLEASON		G3	G4	G5
	G3			*
	G4			*

TABLA 8

ANDERSON

VARIABLE	GL1	GL2	B	W	F	S2b	Ri	VAREX
AR NUC	3	19	9.807	134.308	.073	-20.750	-.183	-.145
PE NUC	3	19	1.160	15.430	.075	-2.378	-.182	-.144
N.R.F.	3	19	.001	.001	.552	-0.000	-.081	-.065
F.OND.	3	19	0.000	.001	.225	-0.000	-.148	-.118
F.ELON	3	19	.004	.013	.296	-.002	-.133	-.106
F.ELIP	3	19	.001	.002	.250	-0.000	-.143	-.114
TNU	3	19	.001	.012	.082	-.002	-.181	-.143
AR nuc	3	19	3.993	2.473	1.615	.253	.093	.077
PE nuc	3	19	4.114	2.822	1.458	.215	.071	.059
NRF nu	3	19	.002	.001	3.116*	0.000	.261	.224

VARIABLE: NRF NUCLEOLAR

ANDERSON	I	II	III	IV
I		-	-	-
II			-	*
III				-

TABLA 9

CENSURA

VARIABLE	GL1	GL2	B	W	F	S2b	Ri	VAREX
AR NUC	1	21	186.676	114.028	1.637	6.604	.055	.028
PE NUC	1	21	13.794	13.469	1.024	.030	.002	.001
N.R.F.	1	21	.001	.001	.880	-0.000	-.011	-.005
F.OND.	1	21	0.000	.001	.108	-0.000	-.088	-.042
F.ELON	1	21	.031	.011	2.833	.002	.143	.077
F.ELIP	1	21	.005	.002	2.567	0.000	.125	.066
TNU	1	21	.018	.010	1.802	.001	.068	.035
AR nuc	1	21	3.241	2.653	1.221	.053	.020	.010
PE nuc	1	21	3.958	2.952	1.341	.091	.030	.015
NRF nu	1	21	.001	.001	.860	-0.000	-.013	-.006

TABLA 10

VARIACION

VARIABLE	GL1	GL2	B	W	F	S2b	Ri	VAREX
AR NUC	1	21	193.152	113.720	1.690	7.943	.065	.031
PE NUC	1	21	30.022	12.696	2.365	1.733	.120	.058
N.R.F.	1	21	.004	.001	2.827	0.000	.154	.077
F.OND.	1	21	.003	.001	4.262*	0.000	.246	.129
F.ELON	1	21	.006	.012	.462	-.001	-.057	-.025
F.ELIP	1	21	0.000	.002	.236	-0.000	-.083	-.036
T NU	1	21	.018	.010	1.811	.001	.075	.036
AR nuc	1	21	.537	2.782	.193	-.224	-.088	-.038
PE nuc	1	21	.354	3.124	.113	-.277	-.097	-.042
NRF nu	1	21	.002	.001	2.111	0.000	.100	.048

TABLA 11

CEW/VAR

VARIABLE	GL1	GL2	B	W	F	S2b	Ri	VAREX
AR NUC	3	19	119.394	117.005	1.020	.398	.003	.003
PE NUC	3	19	12.231	13.682	.894	-.242	-.018	-.015
N.R.F.	3	19	.002	.001	1.365	0.000	.057	.047
F.OND.	3	19	0.000	.001	.524	-0.000	-.086	-.069
F.ELON	3	19	.015	.012	1.259	0.000	.041	.034
F.ELIP	3	19	.002	.002	1.191	0.000	.031	.025
T NU	3	19	.011	.010	1.071	0.000	.012	.010
AR nuc	3	19	1.246	2.906	.429	-.277	-.105	-.084
PE nuc	3	19	1.635	3.213	.509	-.263	-.089	-.072
NRF nu	3	19	.001	.001	1.497	0.000	.077	.063

TABLA 12

MATRIZ REORDENADA DE FACTORES ROTADOS (VARIMAX)

	F1	F2	F3
AR NUC	.926	.171	.221
PE NUC	.924	.041	.306
T NU	.921	.177	.243
PE nuc	.887	.012	-.301
AR nuc	.864	.048	-.345
F.ELIP	.085	.971	.039
F.ELON	-.070	-.967	-.018
N.R.F.	-.056	-.873	.310
F. OND	.235	-.026	.827
NRF nu	-.323	-.467	.592
VARIANZA EXPLICADA	42.66%	29.23%	15.44%
VARIANZA EXPLICADA ACUMULADA: 87.33%			

TABLA 13

MATRIZ DE MEDIAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
G0	34.738	25.535	1.239	1.307	1.492	2.271	6.347	1.265
G1	40.441	27.085	1.225	1.303	1.418	3.023	7.178	1.254

MATRIZ DE DESVIACIONES TIPICAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
G0	9.278	3.470	.048	.028	.128	1.103	1.498	.035
G1	12.032	3.878	.020	.027	.073	2.058	1.932	.020

MEDIAS Y DESVIACIONES TIPICAS DE LAS VARIABLES COMPLETAS

	<u>MEDIAS</u>	<u>DESV. TIPICAS</u>
V4	37.465	10.594
V5	26.276	3.591
V6	1.232	.036
V7	1.305	.026
V8	1.457	.107
V11	2.631	1.601
V12	6.744	1.693
V13	1.260	.028

V4: Area nuclear V5: Perímetro nuclear V6: N.R.F.
V7: F. Ondulación V8: F. Elongación V11: Area nucleolar
V12: Per. nucleolar V13: NRF nucleolar

TABLA 14

CLASIFICACION DE GEYSER

	<u>G0</u>	<u>G1</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
1	.760	.240	0	0
2	.689	.311	0	0
3	.495	.505	1	1
4	.248	.752	1	1
5	.380	.620	1	1
6	.312	.688	1	1
7	.387	.613	1	0
8	.831	.169	0	0
9	.777	.223	0	1
10	.368	.632	1	1
11	.549	.451	0	1
12	.667	.333	0	0
13	.192	.808	1	0
14	.661	.339	0	0
15	.773	.227	0	0
16	.383	.617	1	1
17	.624	.376	0	0
18	.654	.346	0	0
19	.247	.753	1	1
20	.331	.669	1	1
21	.437	.563	1	1
22	.284	.716	1	0
23	.684	.316	0	0

X: Resultados según máx. probabilidad
 0: > 500 en la Columna G0
 1: > 500 en la Columna G1

Y: Resultados reales

TABLA 15

VECTORES DE COEFICIENTES

V4	-.139
V5	.269
V6	-27.651
V7	19.086
V8	11.159
V11	1.102
V12	-1.016
V13	9.173

TABLA 16

FUNCIONES DISCRIMINANTES (FACTOR STRUCTURE)

V4	-.512
V5	-.411
V6	.382
V7	.137
V8	.657
V11	-.447
V12	-.467
V13	.378

V4: Area nuclear V5: Per. nuclear V6: N.R.F.
 V7: F. Ondulación V8: F. Elongación V11: Area nucleolar
 V12: Per. nucleolar V13: NRF nucleolar

TABLA 17

MATRIZ DE MEDIAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V9</u>	<u>V10</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
G0	34.738	25.535	1.239	1.307	1.492	.692	.681	2.271	6.347	1.265
G1	40.441	27.085	1.225	1.303	1.418	.721	.736	3.023	7.178	1.254

MATRIZ DE DESVIACIONES TÍPICAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V9</u>	<u>V10</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
G0	9.278	3.470	.048	.028	.128	.052	.091	1.103	1.498	.035
G1	12.032	3.878	.020	.027	.073	.032	.106	2.058	1.932	.020

MEDIAS Y DESVIACIONES TÍPICAS DE LAS VARIABLES COMPLETAS

	<u>MEDIAS</u>	<u>DESV. TIP.</u>
V4	37.465	10.594
V5	26.276	3.591
V6	1.232	.036
V7	1.305	.098
V8	1.457	.107
V9	.706	.044
V10	.708	.098
V11	2.631	1.601
V12	6.744	1.693
V13	1.260	.028

V4: Area nuclear V5: Per. nuclear V6: N.R.F.
V7: F. Ondulación V8: F. Elongación V9: F. Elipsoidal
V10: Tamaño nuclear V11: Area nucleolar
V12: Per nucleolar V13: NRF nucleolar

TABLA 18

CLASIFICACION DE GEYSER

	<u>G0</u>	<u>G1</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
1	.837	.163	0	0
2	.700	.300	0	0
3	.394	.606	1	1
4	.169	.831	1	1
5	.207	.793	1	1
6	.317	.683	1	1
7	.505	.495	0	0
8	.790	.210	0	0
9	.787	.213	0	1
10	.211	.789	1	1
11	.557	.443	0	1
12	.690	.310	0	0
13	.355	.645	1	0
14	.760	.240	0	0
15	.720	.280	0	0
16	.330	.670	1	1
17	.767	.233	0	0
18	.403	.597	1	0
19	.314	.686	1	1
20	.462	.538	1	1
21	.433	.567	1	1
22	.205	.795	1	0
23	.787	.213	0	0

X: Resultados máxima probabilidad
0: > 500 en la Columna G0
1: > 500 en la Columna G1

Y: Resultados reales

TABLA 19

VECTORES DE COEFICIENTES

V4	.509
V5	.849
V6	-31.741
V7	14.323
V8	14.880
V9	17.334
V10	-91.052
V11	-.039
V12	.045
V13	11.811

TABLA 20

FUNCIONES DISCRIMINANTES (FACTOR STRUCTURE)

V4	-.449
V5	-.360
V6	.335
V7	.120
V8	.576
V9	-.552
V10	-.470
V11	-.392
V12	-.409
V13	.332

V4: Area nuclear V5: Per. nuclear V6: N.R.F.
V7: F. Ondulación V8: F. Elongación V9: F. Elipsoidal
V10: Tamaño nuclear V11: Area nucleolar
V12: Per. nucleolar V13: NRF nucleolar

TABLA 21

MATRIZ DE MEDIAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V9</u>	<u>V10</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
GO	33.497	24.712	1.215	1.290	1.435	.713	.670	2.421	6.575	1.248
G1	39.581	27.111	1.241	1.313	1.468	.703	.728	2.742	6.835	1.266

MATRIZ DE DESVIACIONES TÍPICAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V9</u>	<u>V10</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
GO	8.156	2.898	.044	.029	.076	.038	.078	.688	.914	.025
G1	11.718	3.853	.031	.023	.125	.049	.108	1.984	2.066	.030

MEDIAS Y DESVIACIONES TÍPICAS DE LAS VARIABLES COMPLETAS

	<u>MEDIAS</u>	<u>DESV. TIP.</u>
V4	37.465	10.594
V5	26.276	3.591
V6	1.232	.036
V7	1.305	.026
V8	1.457	.107
V9	.706	.044
V10	.708	.098
V11	2.631	1.601
V12	6.744	1.693
V13	1.260	.028

V4: Area nuclear V5: Per. nuclear V6: N.R.F.
V7: F. Ondulación V8: F. Elongación V9: F. Elipsoidal
V10: Tamaño nuclear V11: Area nucleolar
V12: Per. nucleolar V13: NRF nucleolar

TABLA 22

CLASIFICACION DE GEYSER

	<u>G0</u>	<u>G1</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
1	.612	.338	0	0
2	.043	.957	1	0
3	.126	.874	1	1
4	.109	.891	1	1
5	.157	.843	1	1
6	.089	.911	1	1
7	.641	.359	0	0
8	.676	.324	0	0
9	.264	.736	1	1
10	.870	.130	0	1
11	.072	.928	1	1
12	.650	.350	0	0
13	.506	.494	0	0
14	.862	.138	0	0
15	.053	.947	1	1
16	.782	.218	0	0
17	.903	.097	0	0
18	.038	.962	1	1
19	.624	.376	0	1
20	.305	.695	1	1
21	.650	.350	0	0
22	.424	.576	1	1
23	.085	.915	1	1

X: Resultados según máx probabilidad
 0: > 500 en la Columna G0
 1: > 500 en la Columna G1

Y: Resultados reales

TABLA 23

VECTORES DE COEFICIENTES

V4	-.434
V5	-.666
V6	18.633
V7	6.818
V8	25.587
V9	60.593
V10	76.861
V11	1.805
V12	-1.722
V13	12.521

TABLA 24

FUNCIONES DISCRIMINANTES (FACTOR STRUCTURE)

V4	.363
V5	.423
V6	.458
V7	.546
V8	.195
V9	-.140
V10	.374
V11	.127
V12	.097
V13	.402

V4: Area nuclear V5: Per. nuclear V6: N.R.F.
 V7: F. Ondulación V8: F. Elongación V9: F. Elipsoidal
 V10: Tamaño nuclear V11: Area nucleolar
 V12: Per. nucleolar V13: NRF nucleolar

TABLA 25

MATRIZ DE MEDIAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
G0	33.497	24.712	1.215	1.290	1.435	2.421	6.575	1.248
G1	39.581	27.111	1.241	1.313	1.468	2.742	6.835	1.266

MATRIZ DE DESVIACIONES TIPICAS

	<u>V4</u>	<u>V5</u>	<u>V6</u>	<u>V7</u>	<u>V8</u>	<u>V11</u>	<u>V12</u>	<u>V13</u>
G0	8.156	2.898	.044	.029	.076	.688	.914	.025
G1	11.718	3.853	.031	.023	.125	1.984	2.066	.030

MEDIAS Y DESVIACIONES TIPICAS DE LAS VARIABLES COMPLETAS

	<u>MEDIAS</u>	<u>DESV. TIP.</u>
V4	37.465	10.594
V5	26.276	3.591
V6	1.232	.036
V7	1.305	.026
V8	1.457	.107
V11	2.631	1.601
V12	6.744	1.693
V13	1.260	.028

V4: Area nuclear V5: Per. nuclear V6: N.R.F.
V7: F. Ondulación V8: F. Elongación V11: Area nucleolar
V12: Per. nucleolar V13: NRF nucleolar

TABLA 26

CLASIFICACION DE GEYSER

	<u>G0</u>	<u>G1</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	
1	.575	.425	0	0	
2	.112	.888	1	0	
3	.192	.808	1	1	
4	.330	.670	1	1	
5	.495	.505	1	1	
6	.158	.842	1	1	
7	.543	.457	0	0	
8	.249	.751	1	0	
9	.497	.503	1	1	X: Resultados según máx probabilidad
10	.867	.133	0	1	0: >500 en la Columna G0
11	.206	.794	1	1	1: >500 en la Columna G1
12	.178	.822	1	0	
13	.593	.407	0	0	Y: Resultados reales
14	.784	.216	0	0	
15	.290	.710	1	1	
16	.762	.238	0	0	
17	.805	.195	0	0	
18	.215	.785	1	1	
19	.322	.678	1	1	
20	.148	.852	1	1	
21	.238	.762	1	0	
22	.578	.422	0	0	
23	.128	.872	1	1	

TABLA 27

VECTORES DE COEFICIENTES

V4	.070
V5	-.054
V6	11.408
V7	15.623
V8	-.031
V11	1.027
V12	-1.006
V13	11.391

V4: Area nuclear
 V7: F. Ondulación

V5: Per. nuclear
 V8: F. Elongación

V12: Per. nucleolar

TABLA 28

FUNCIONES DISCRIMINANTES (FACTOR STRUCTURE)

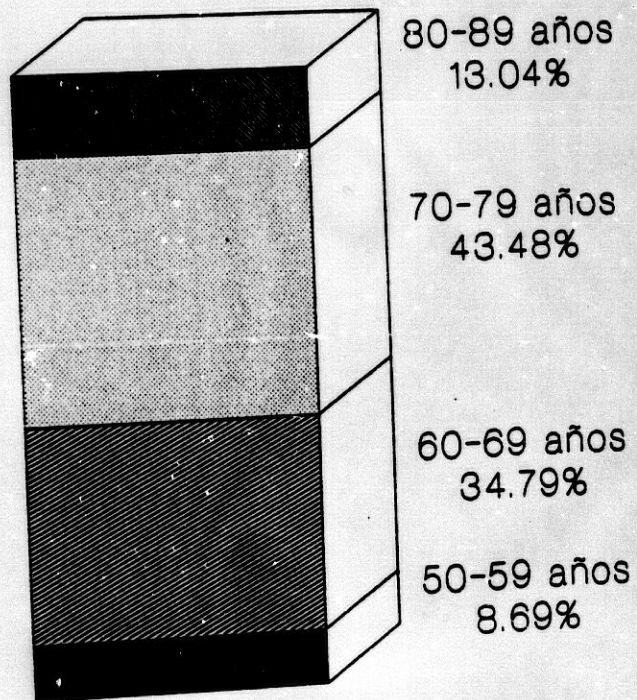
V4	.441
V5	.513
V6	.556
V7	.663
V8	.237
V11	.154
V12	.118
V13	.488

V6: N.R.F.

V11: Area nucleolar

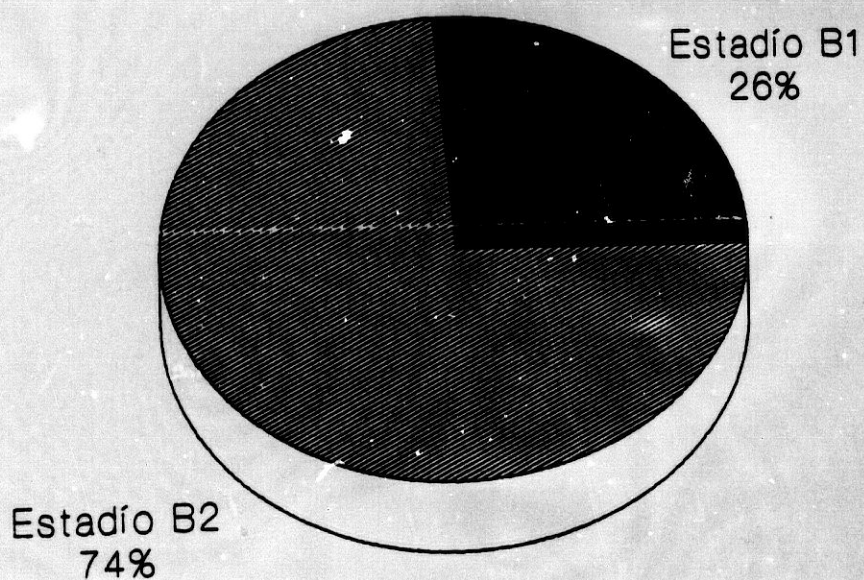
V13: NRF nucleolar

Distribución de edades entre los pacientes



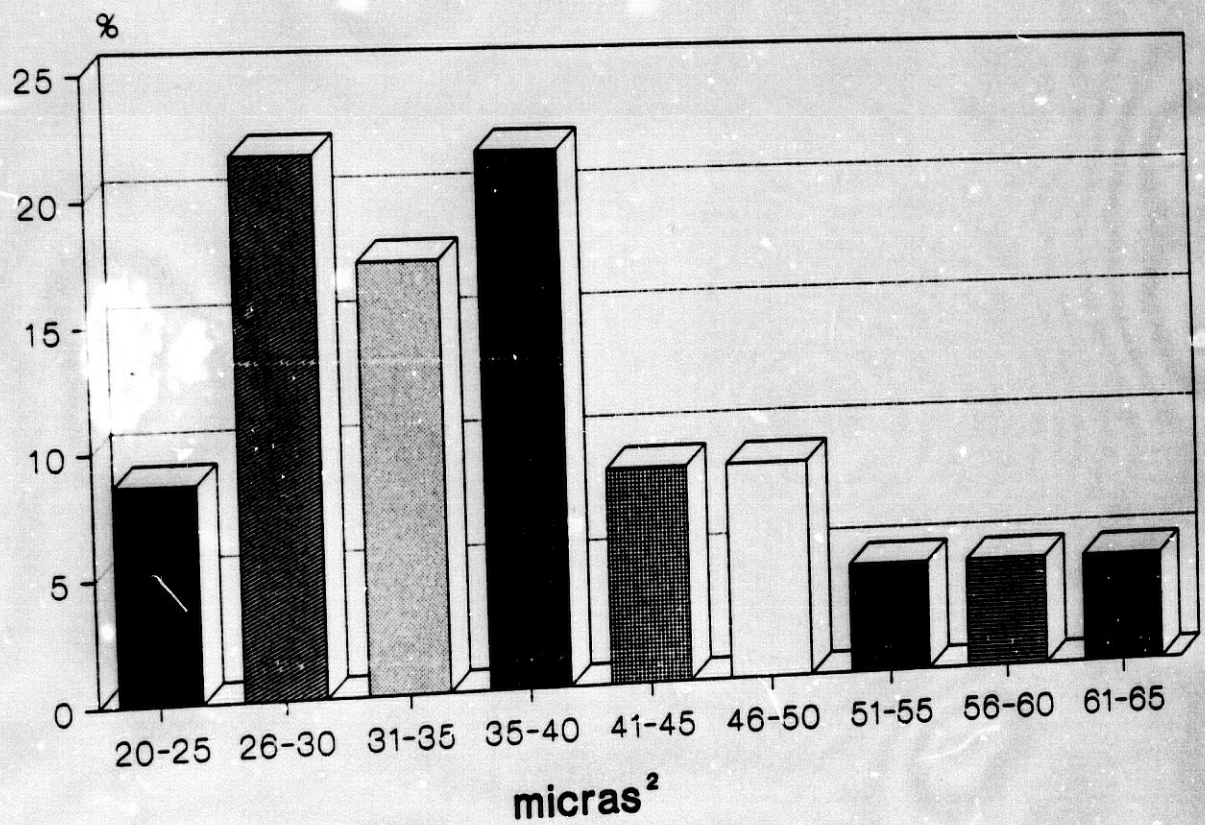
GRAFICA 1

Porcentaje de casos según el Estadío



GRAFICA 2

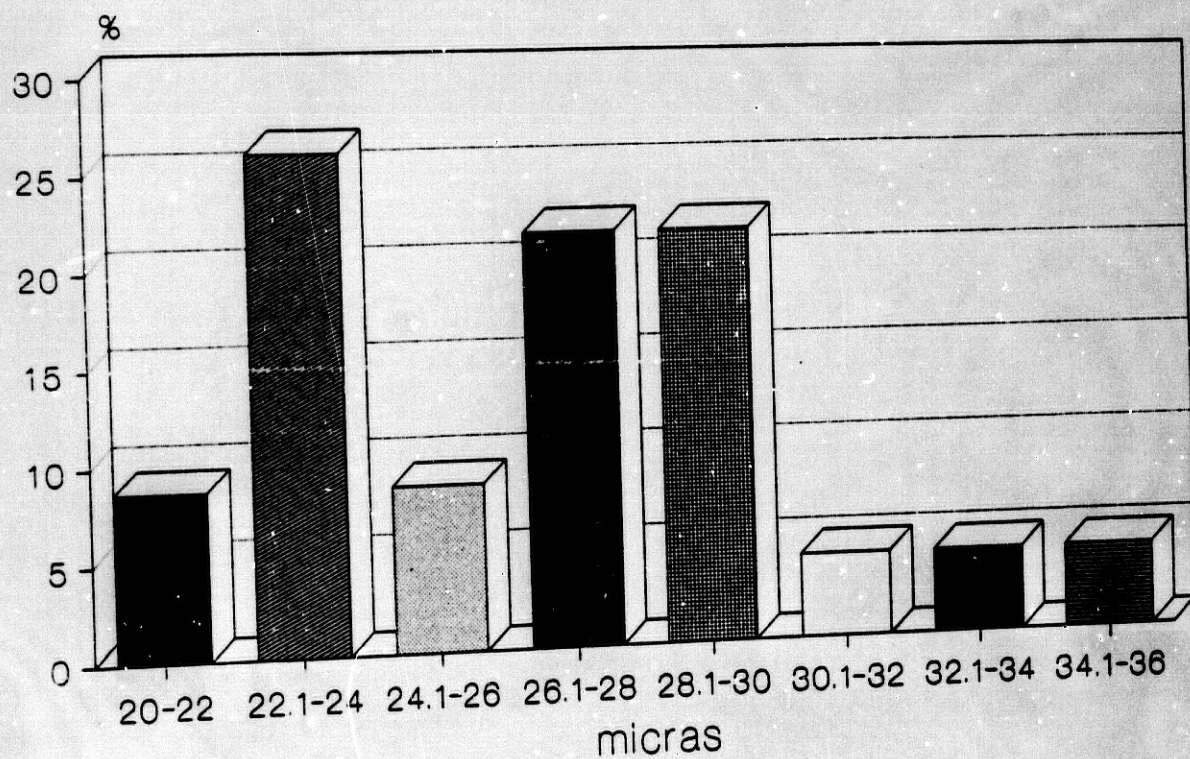
Area Nuclear Valores Medios



GRAFICA 3

Perímetro Nuclear

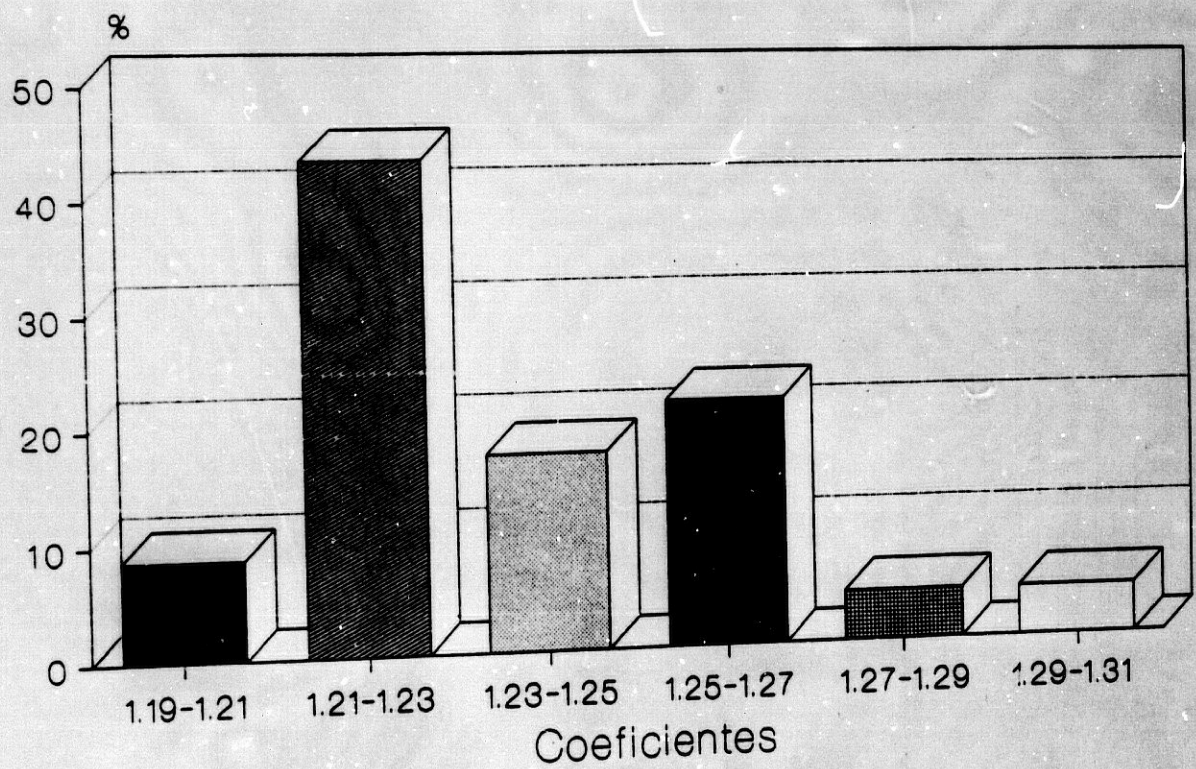
Valores Medios



GRAFICA 4

Factor de Redondez Nuclear

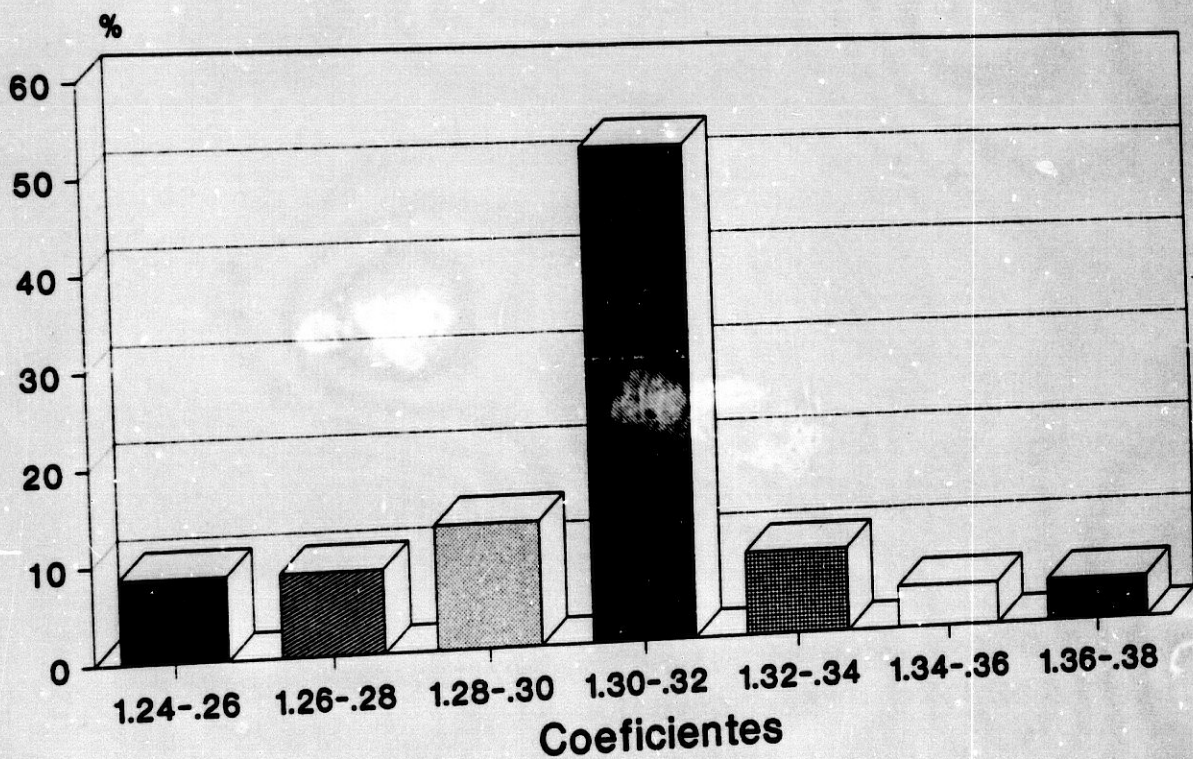
Valores Medios



Intervalo definido como $V_{min} < x < V_{max}$

GRAFICA 5

Factor de Ondulación Valores Medios

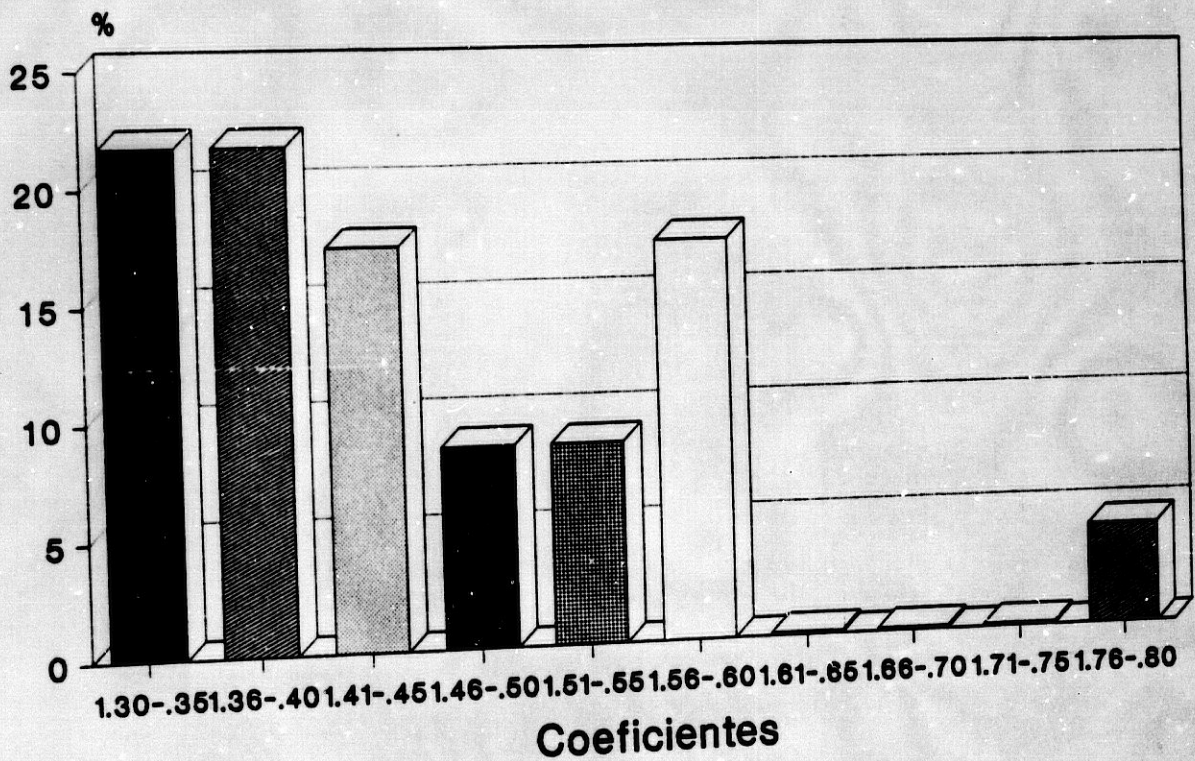


Intervalo definido como $V_{min} \times V_{max}$

GRAFICA 6

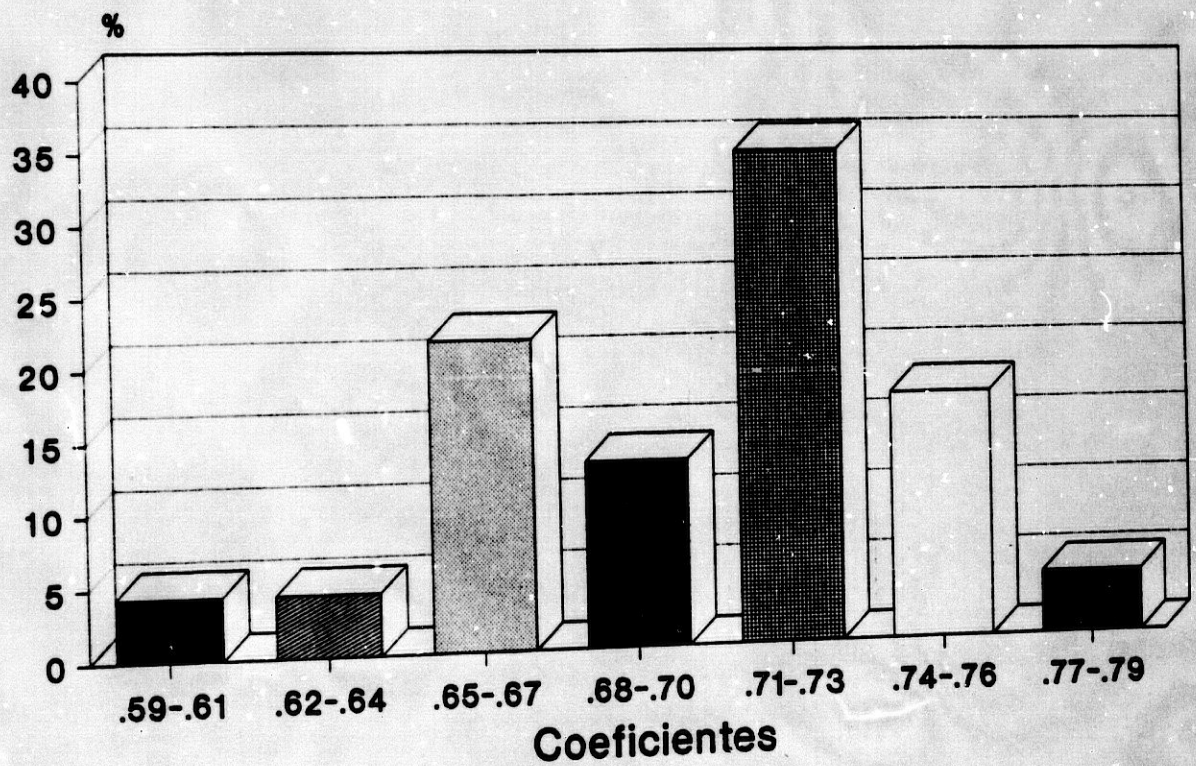
Factor de Elongación

Valores Medios



GRAFICA 7

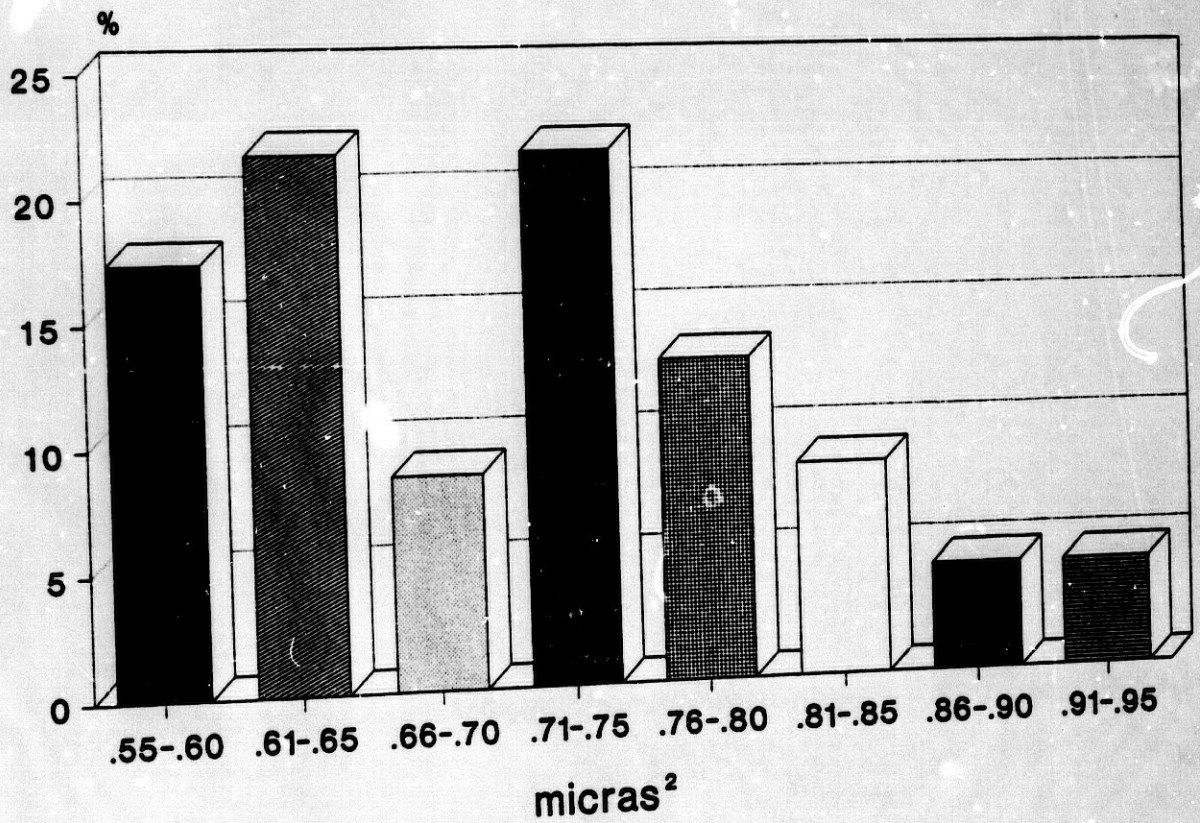
Factor Elipsoidal Valores Medios



GRAFICA 8

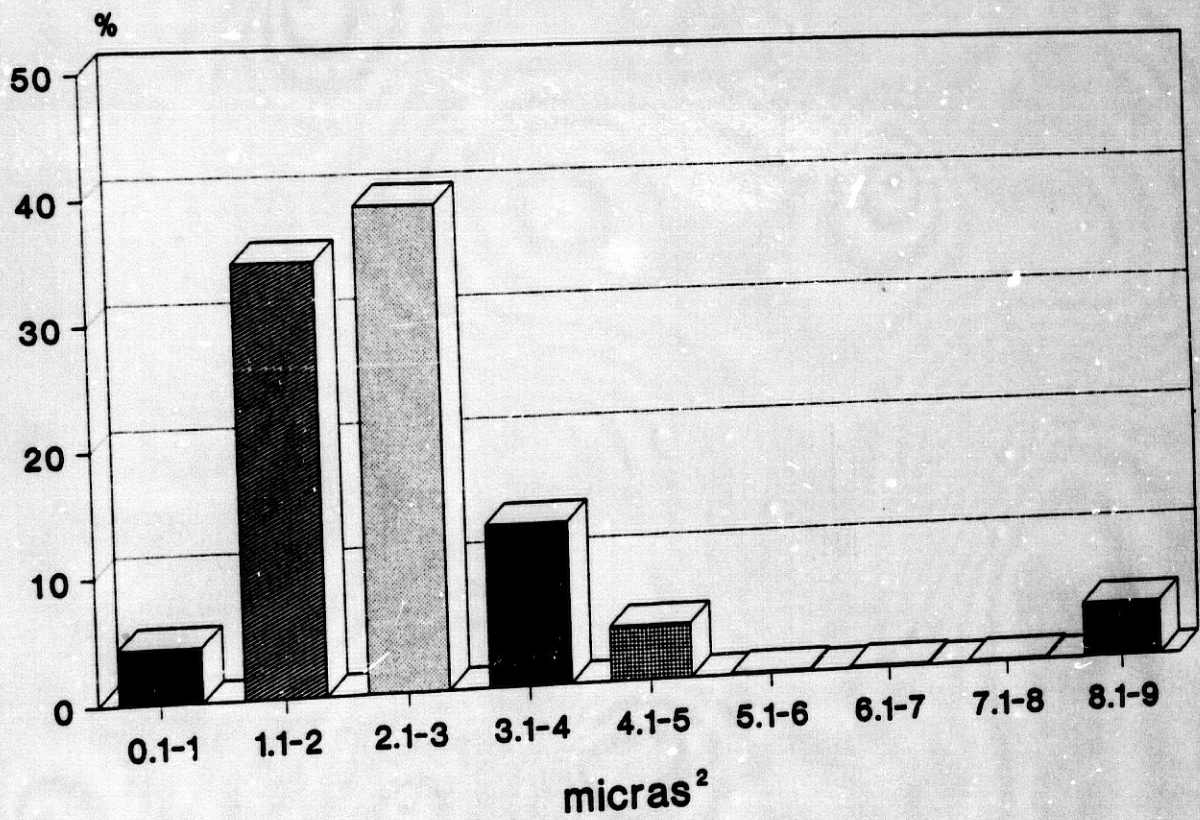
Tamaño Nuclear

Valores Medios



GRAFICA 9

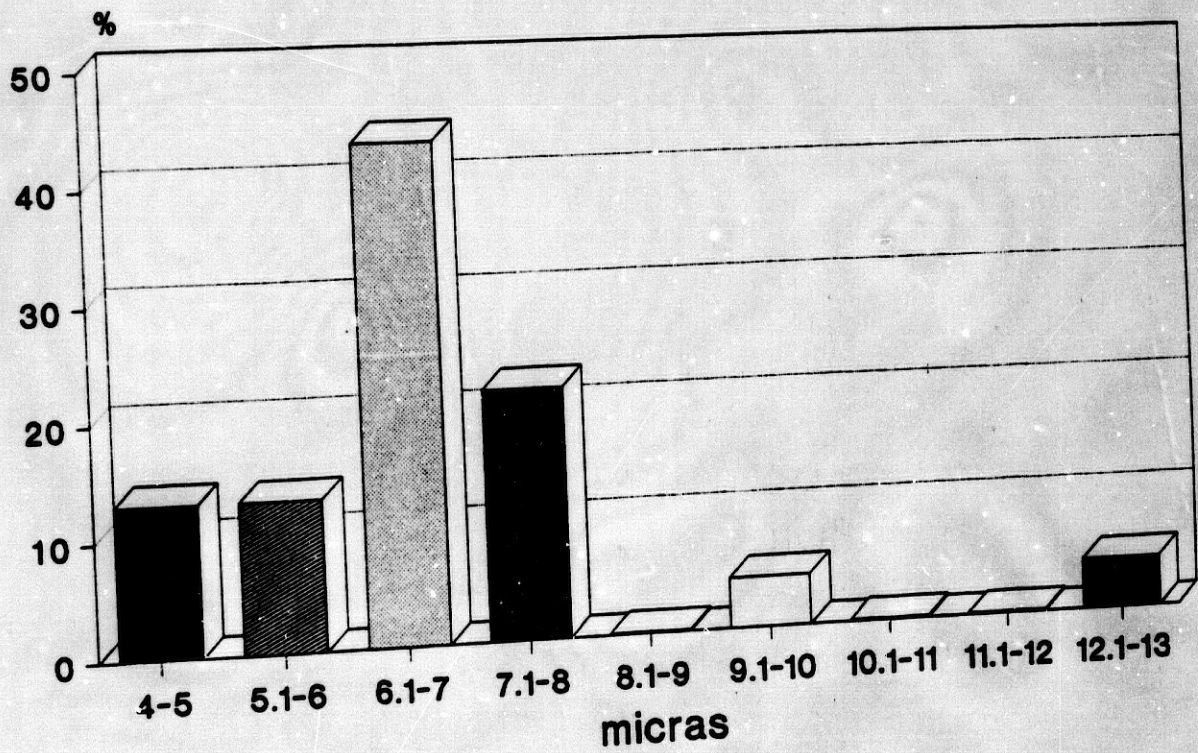
Area Nucleolar Valores Medios



GRAFICA 10

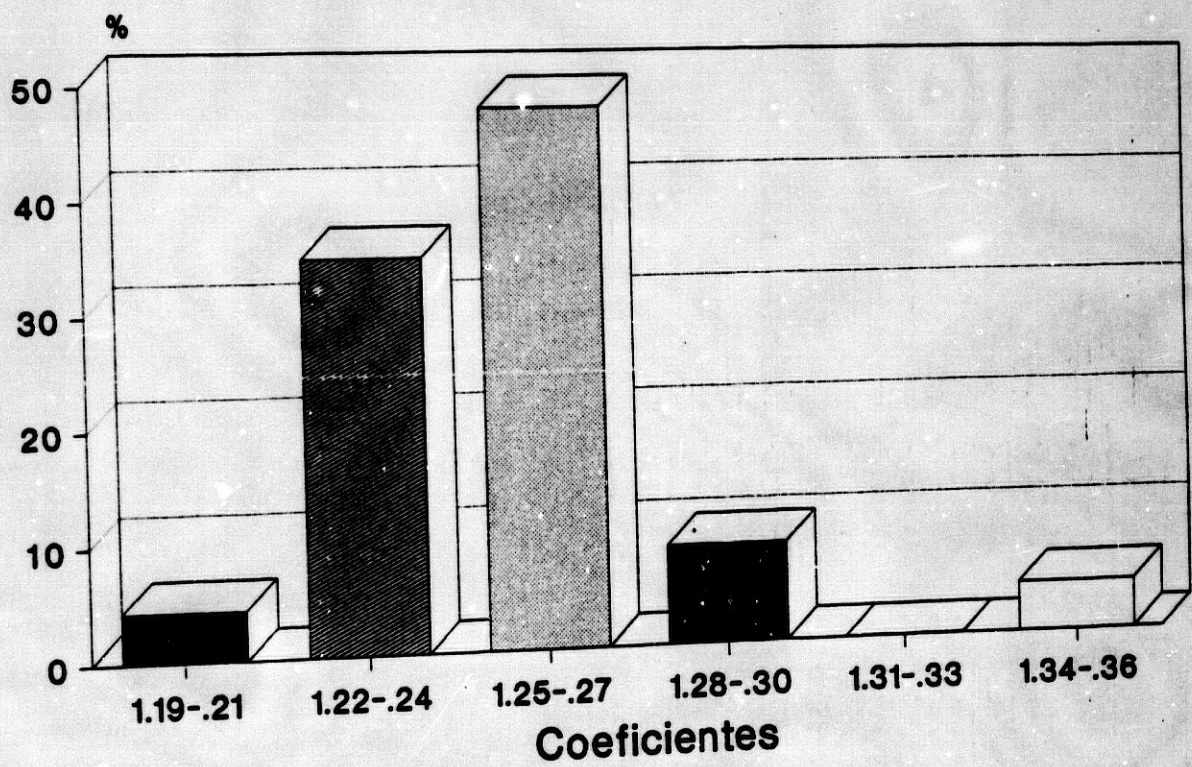
Perímetro Nucleolar

Valores Medios



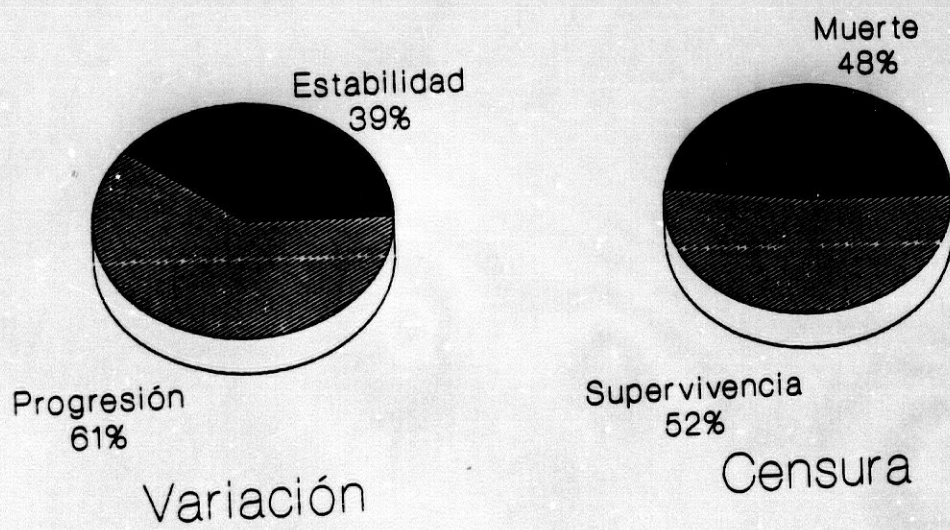
GRAFICA 11

Factor de Redondez Nucleolar Valores Medios



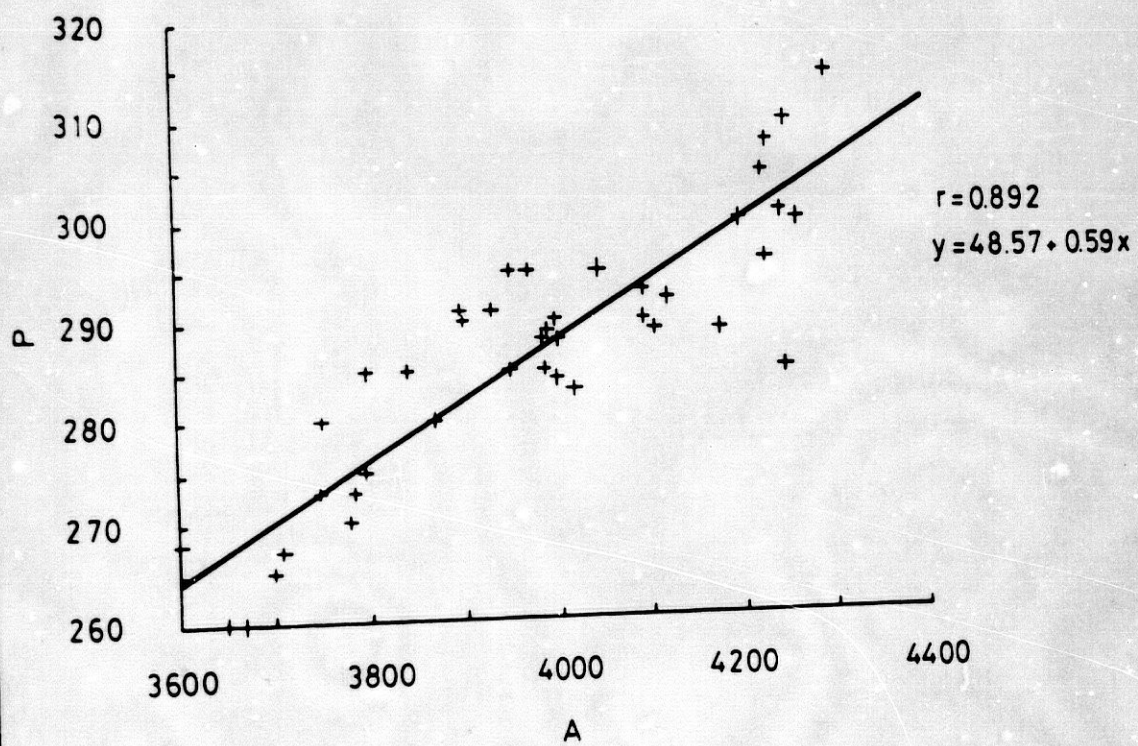
GRAFICA 12

Evolución de los pacientes



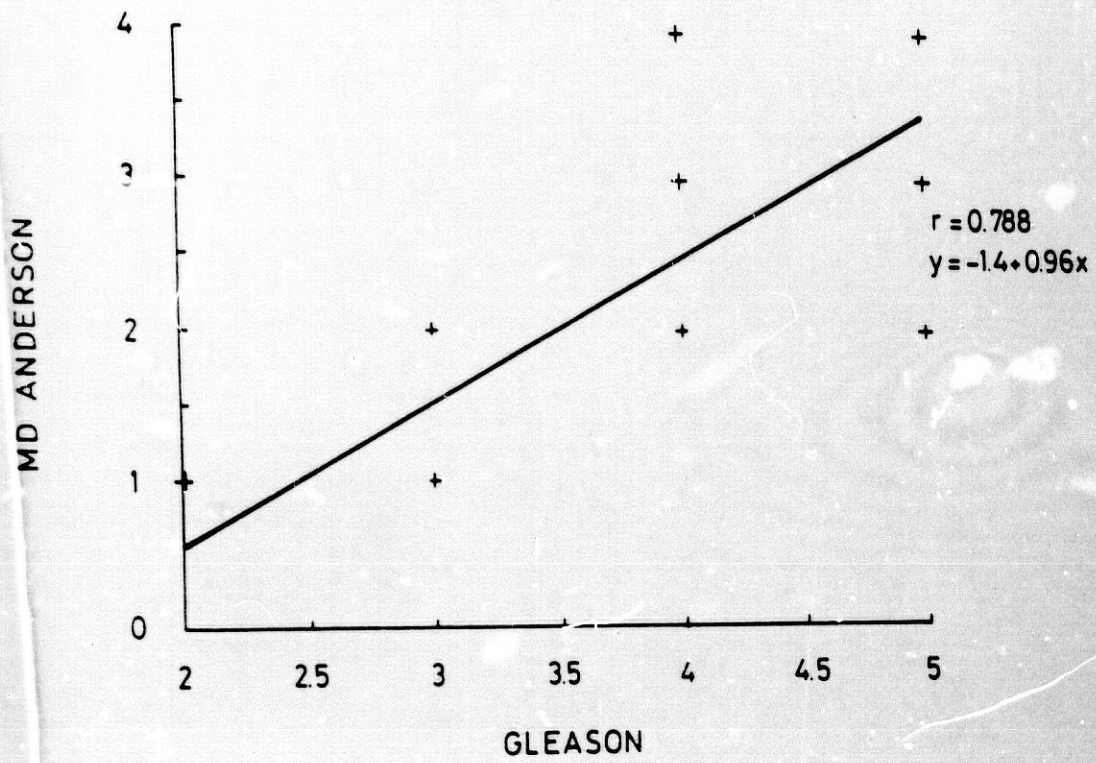
Grafica 13

GRAFICA 14

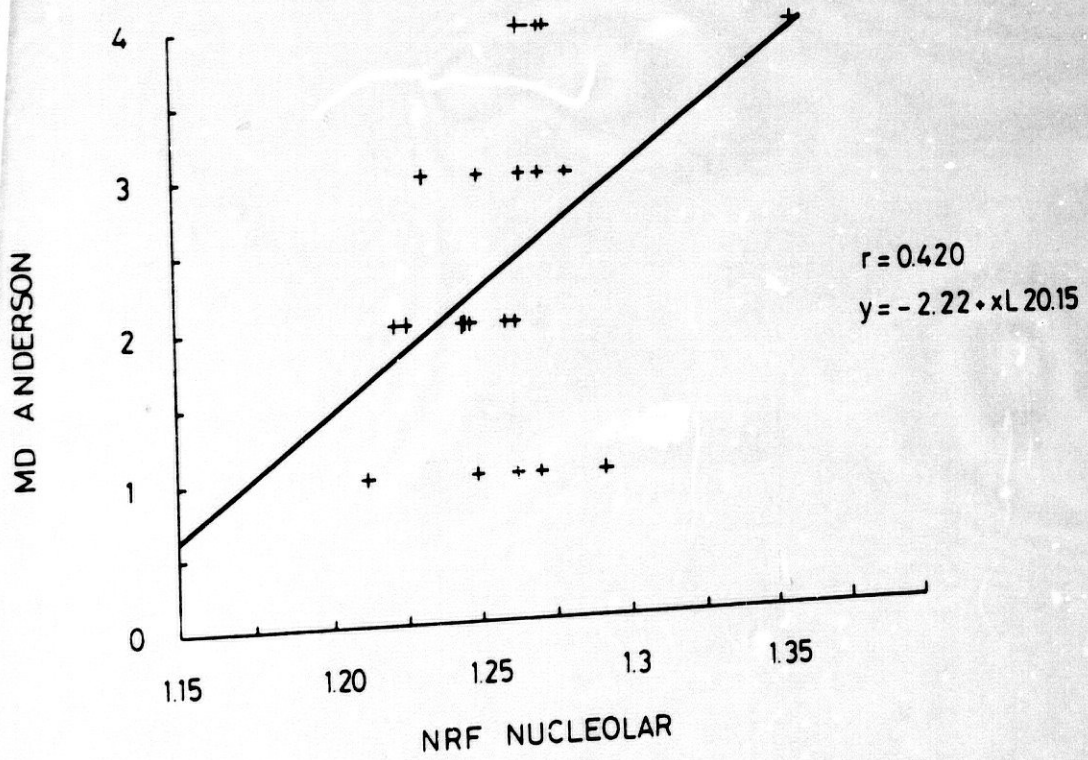


REPRODUCTIBILIDAD

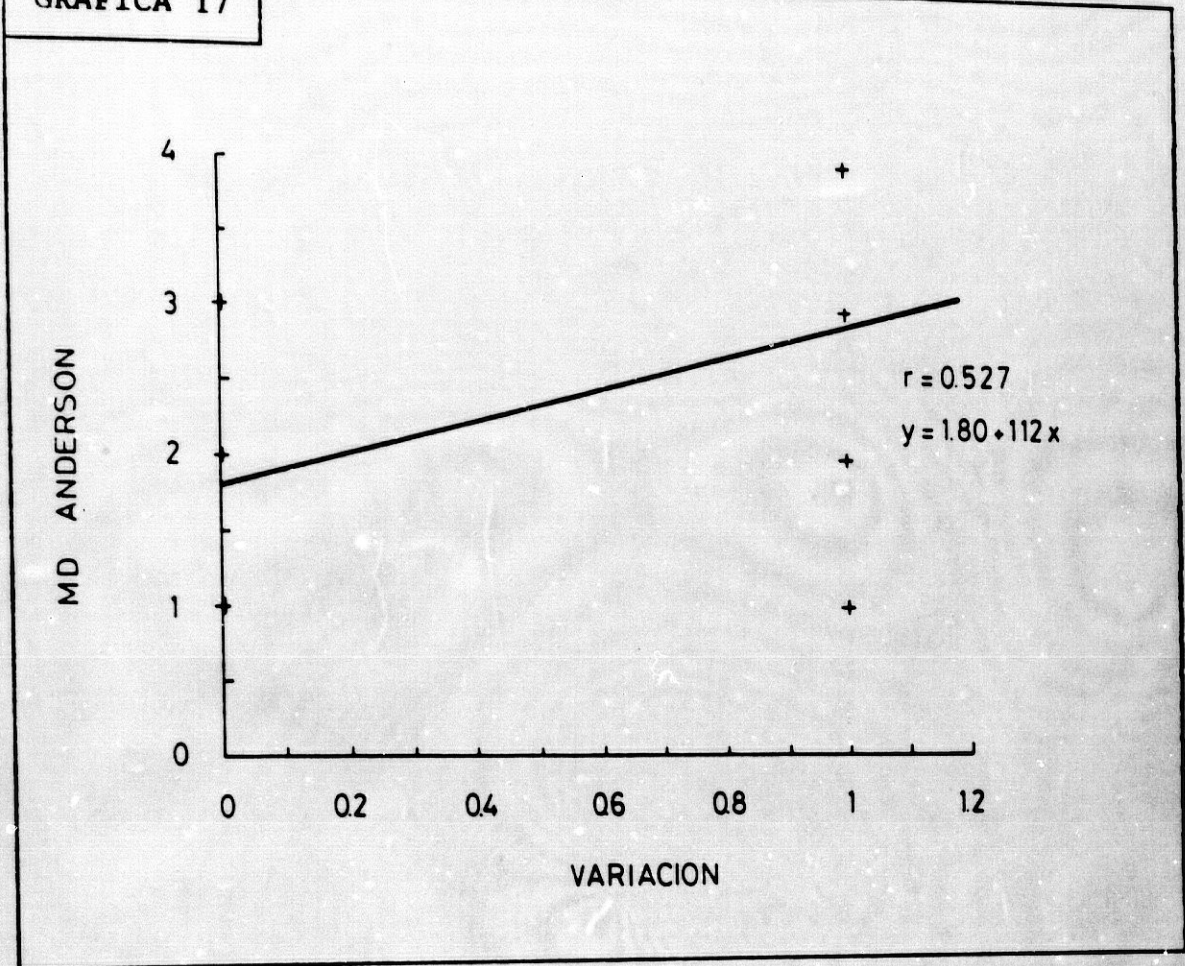
GRAFICA 15



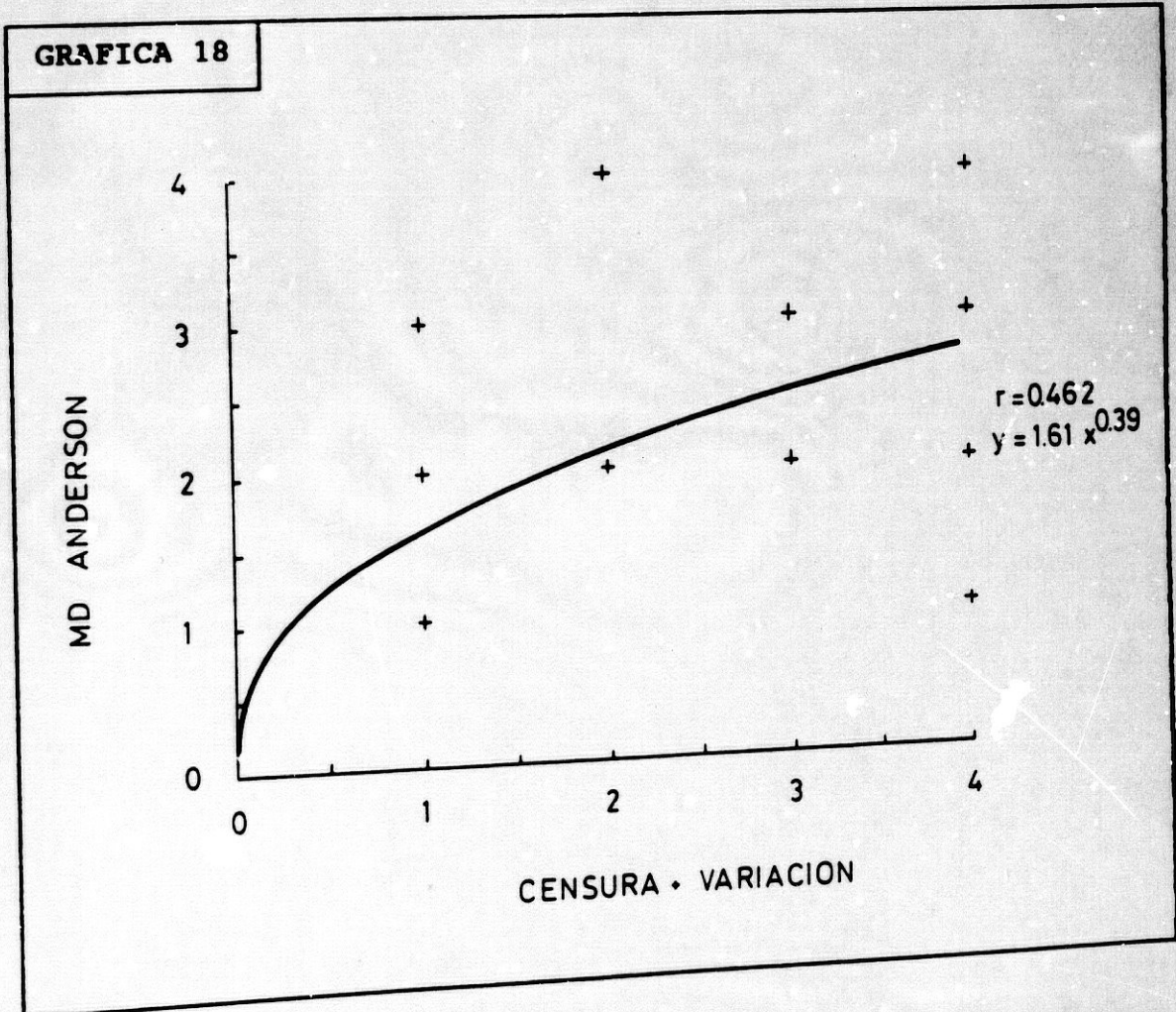
GRAFICA 16



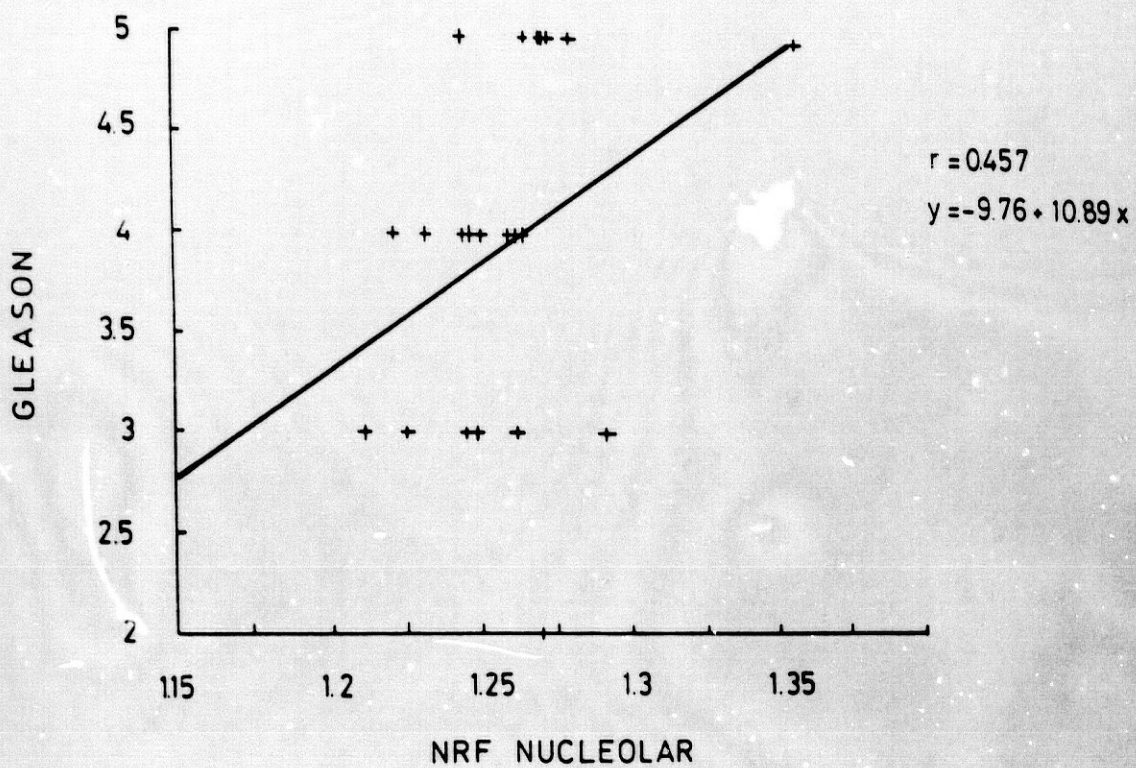
GRAFICA 17



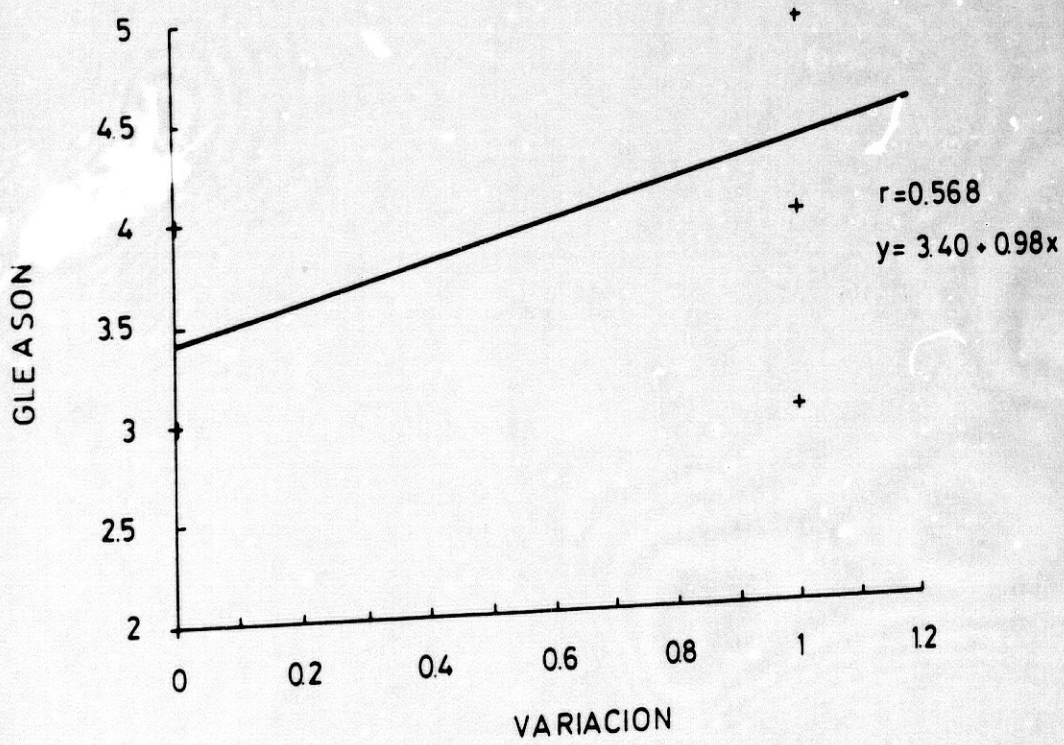
GRAFICA 18



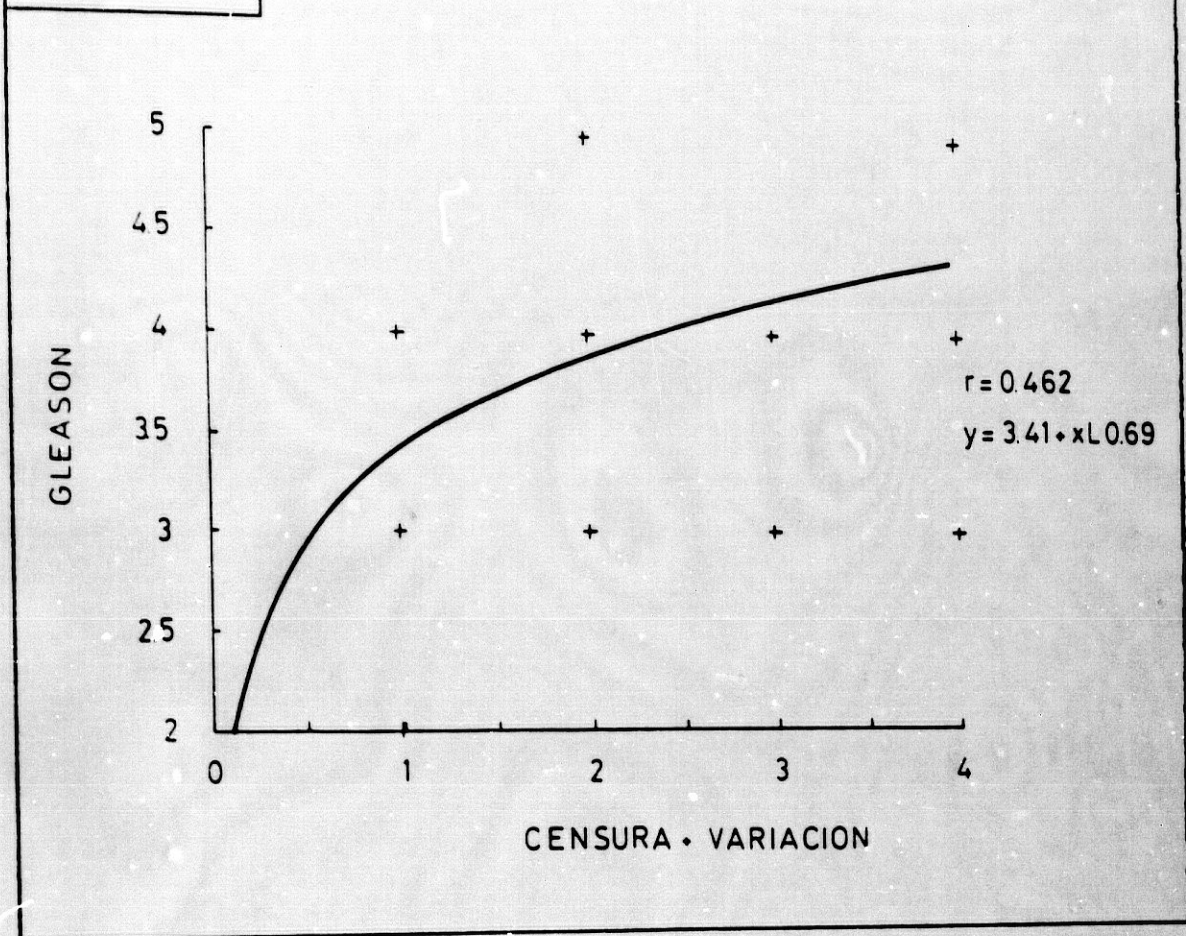
GRAFICA 19



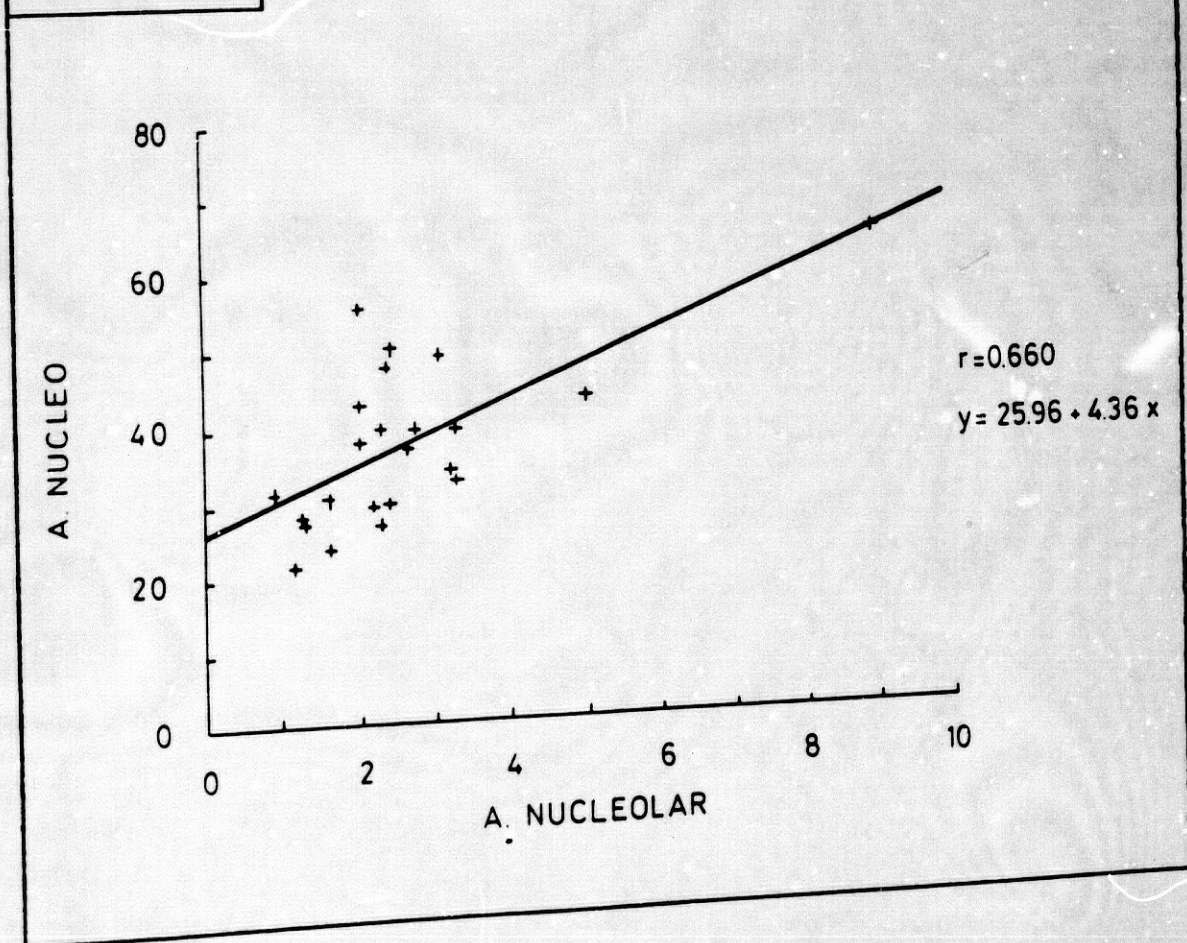
GRAFICA 20



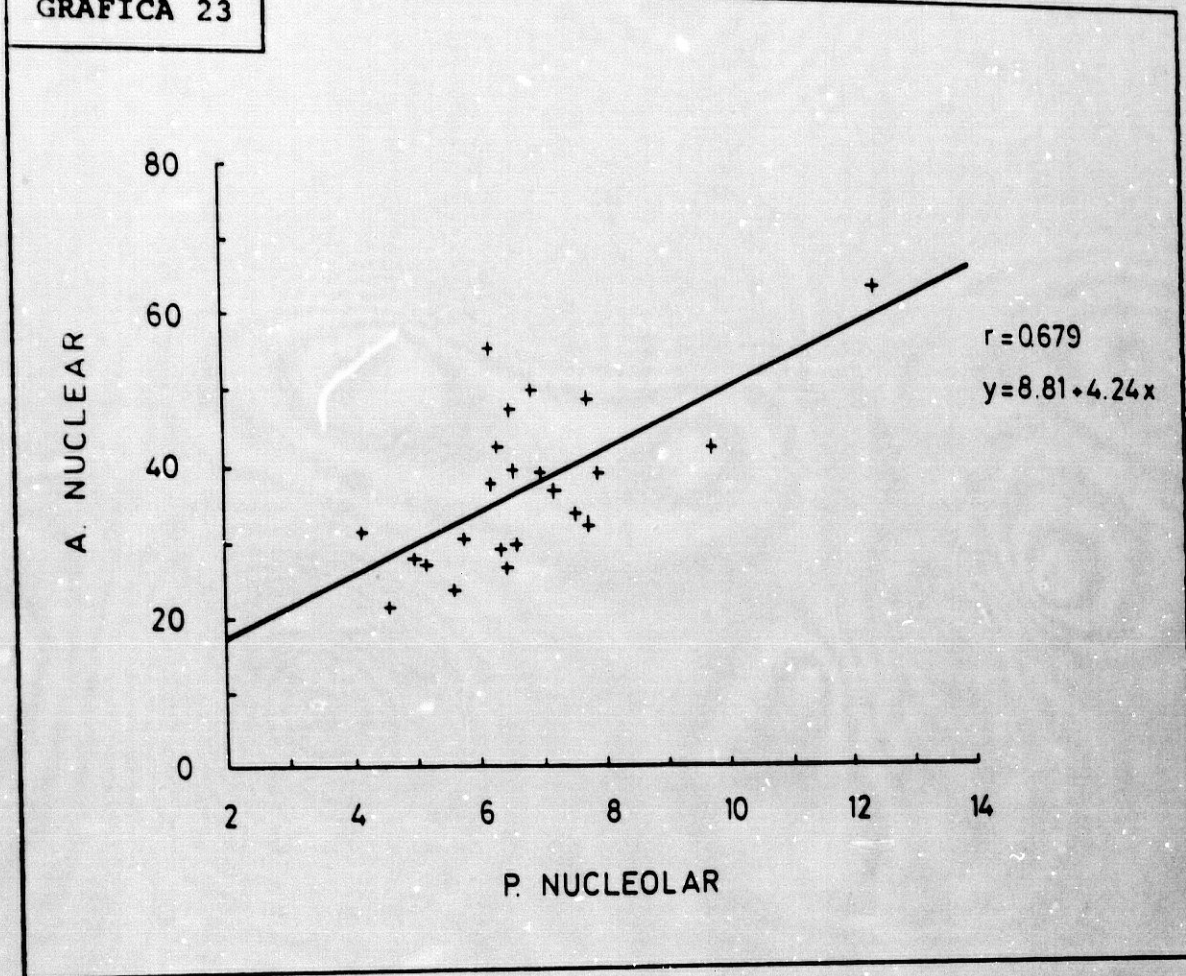
GRAFICA 21



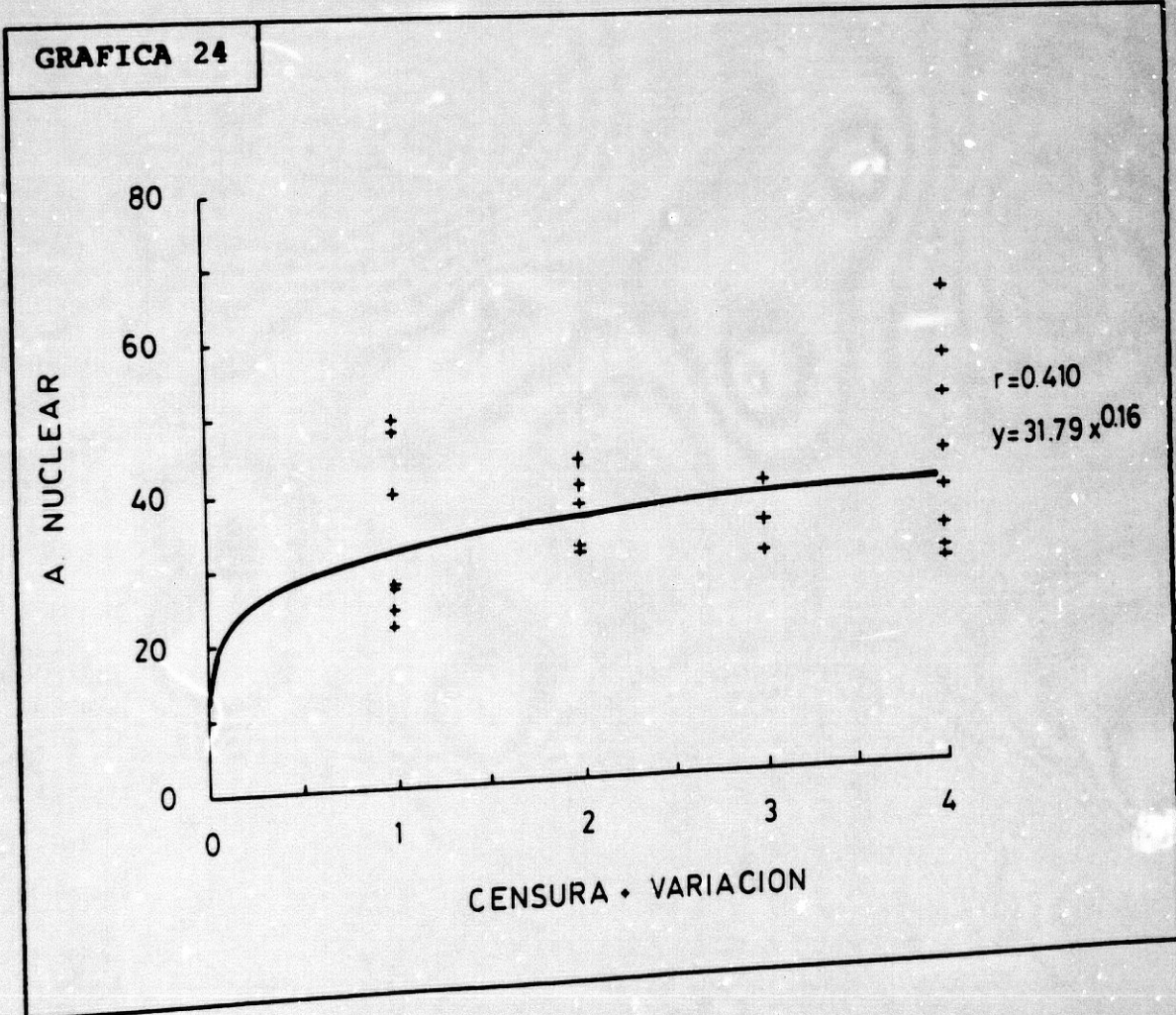
GRAFICA 22



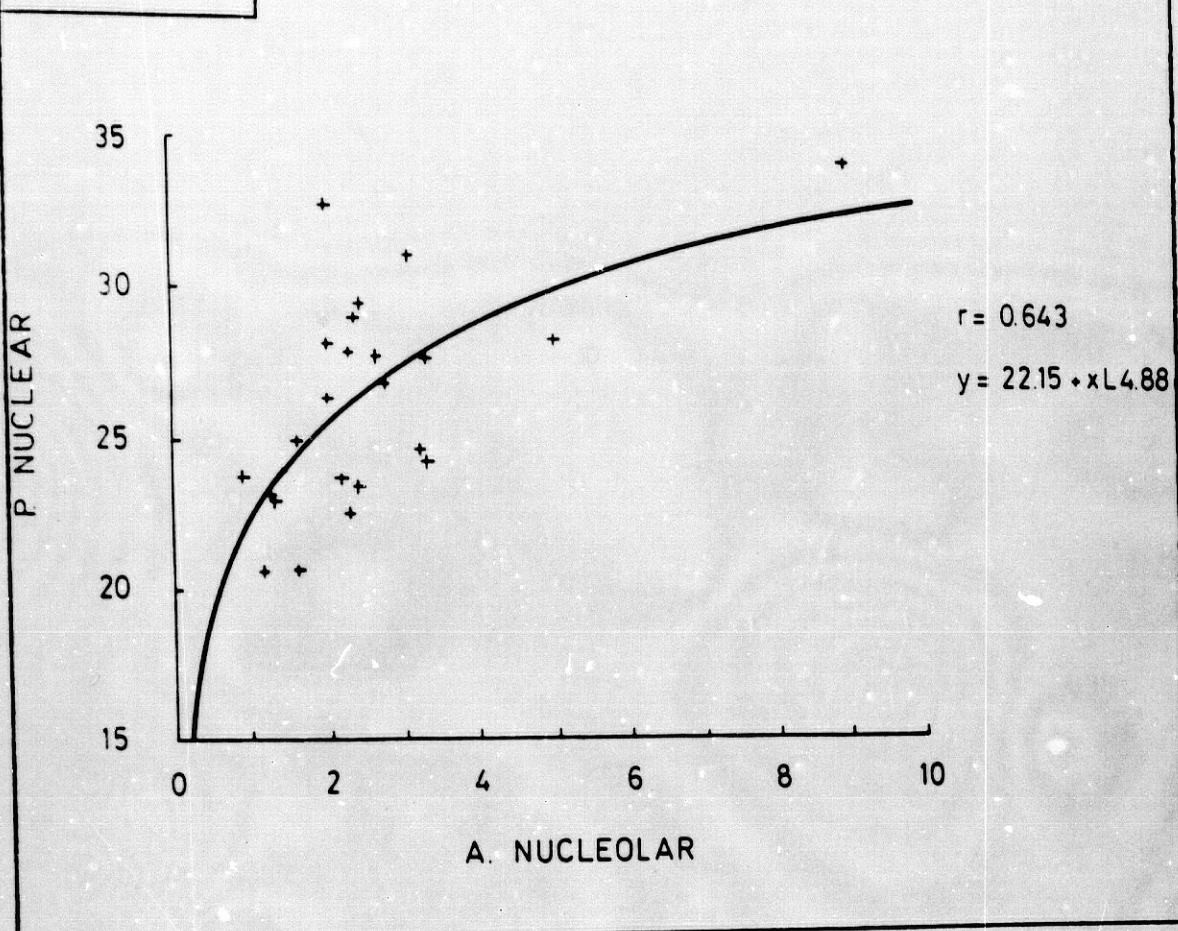
GRAFICA 23



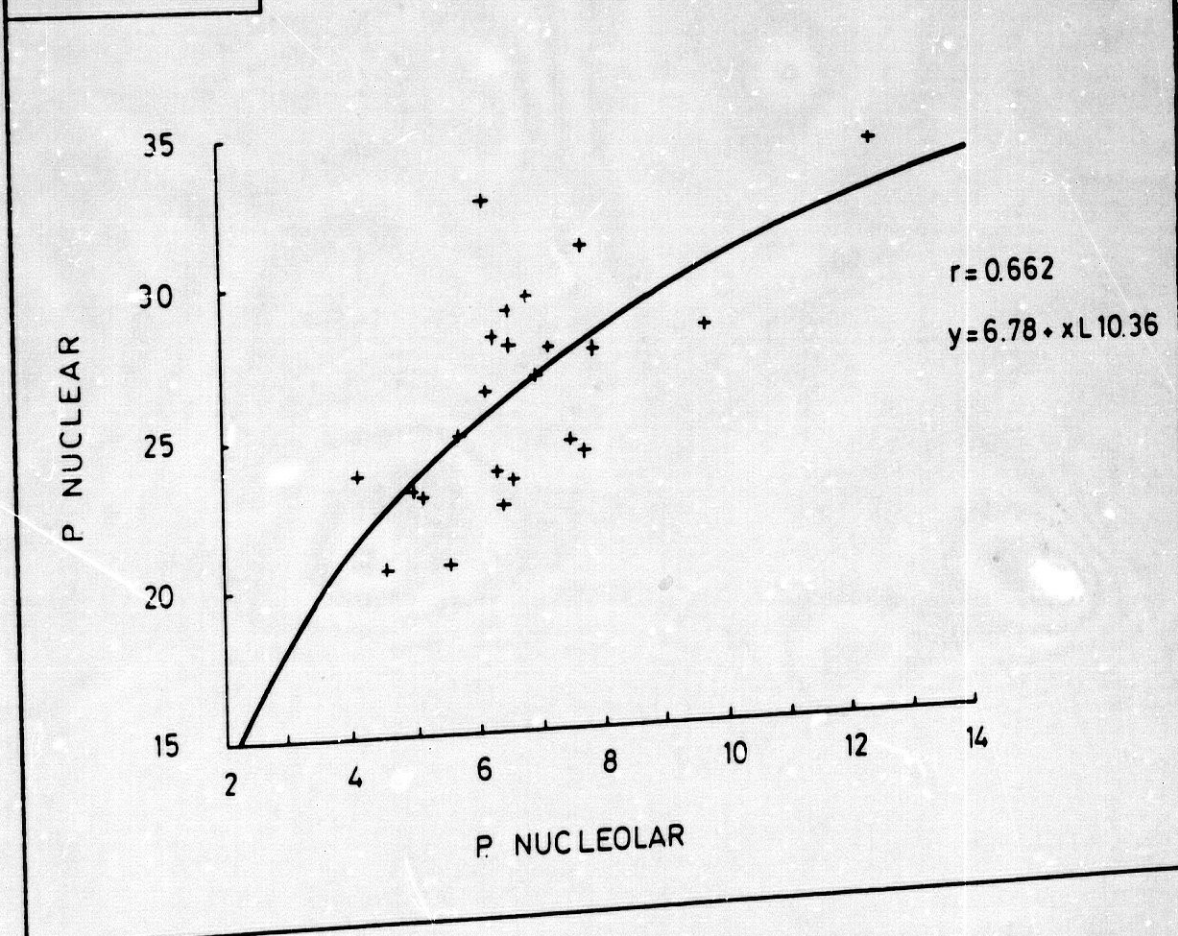
GRAFICA 24



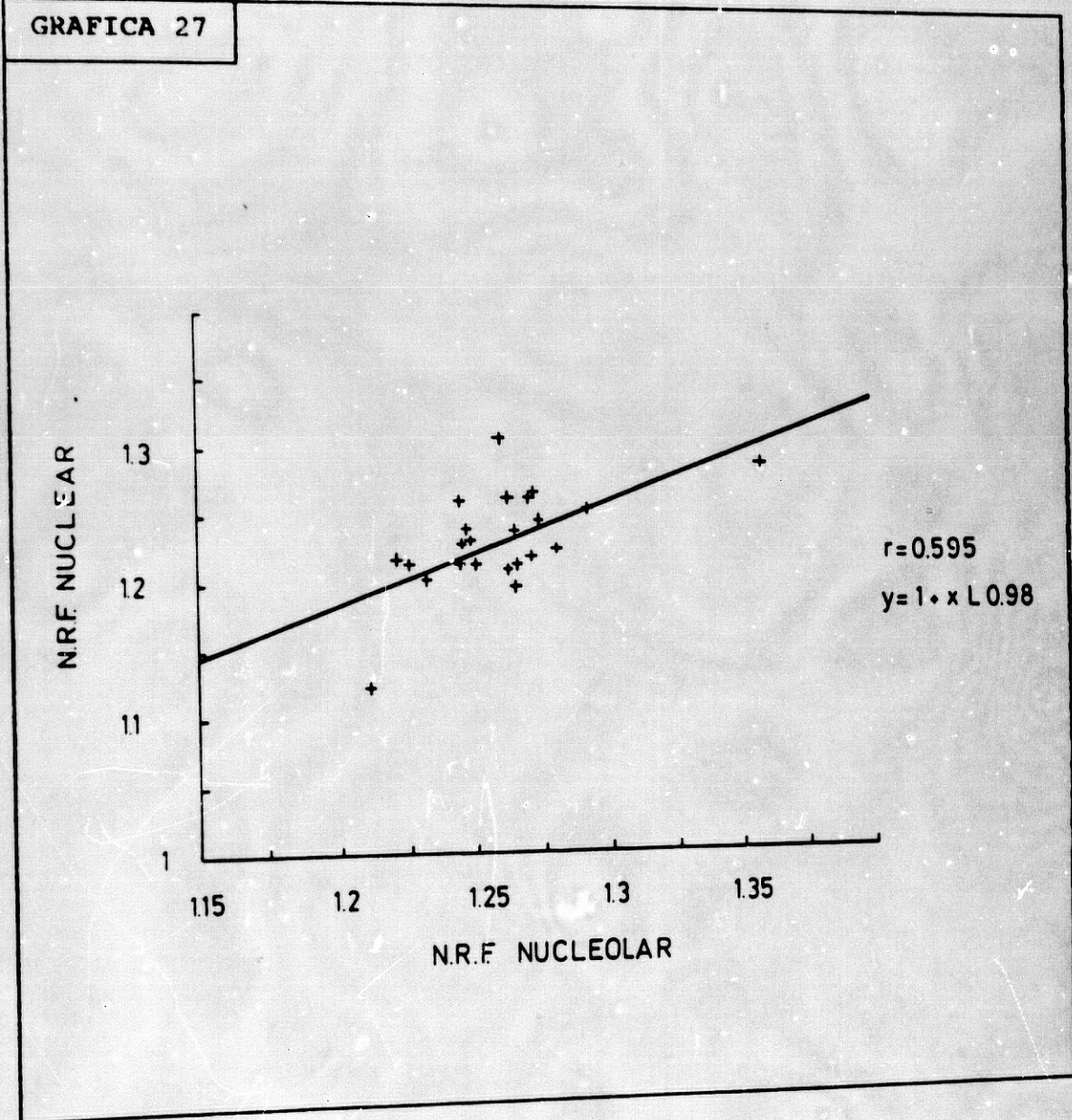
GRAFICA 25



GRAFICA 26

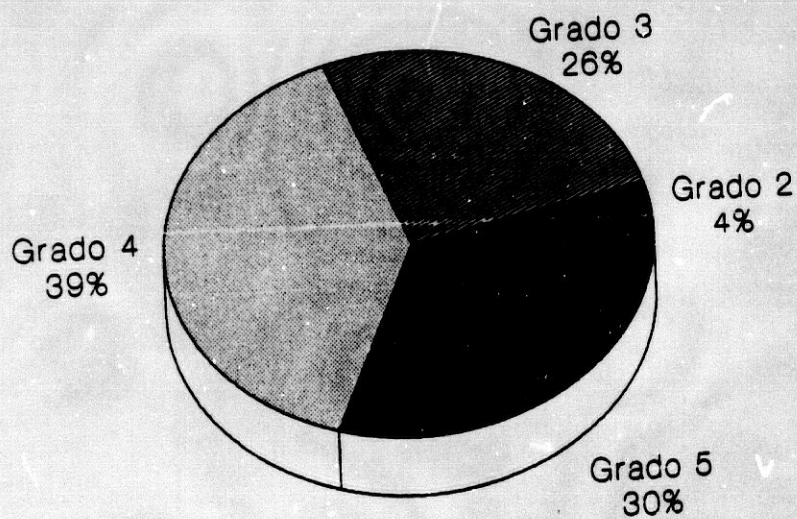


GRAFICA 27



Indice de Gleason

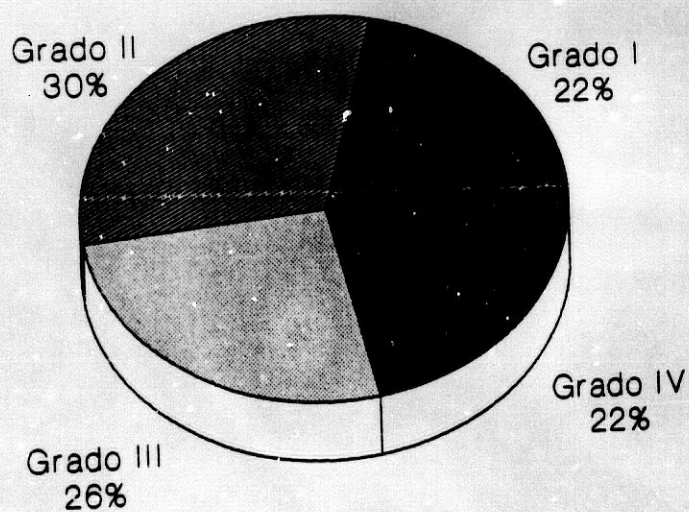
Porcentajes por Grado



Grafica 28

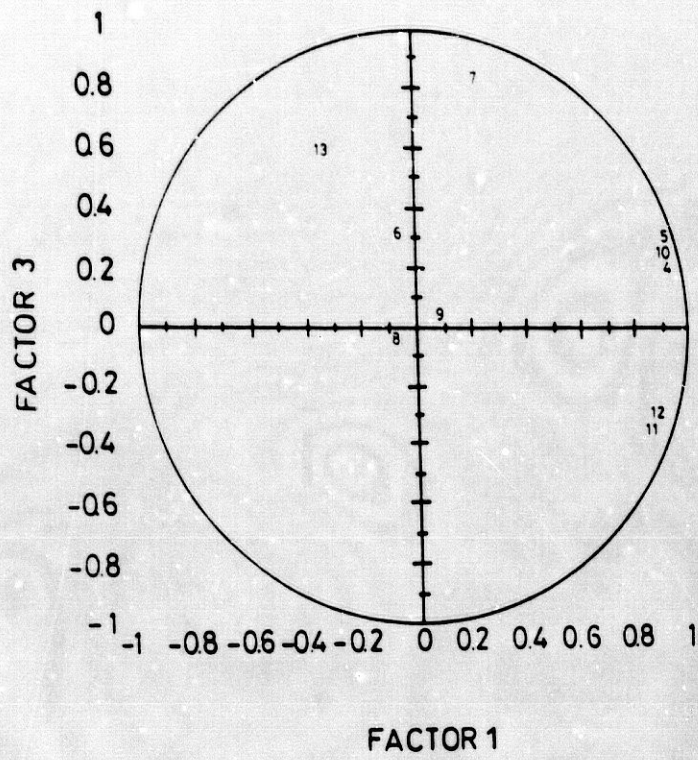
M.D. Anderson

Porcentajes observados por Grado

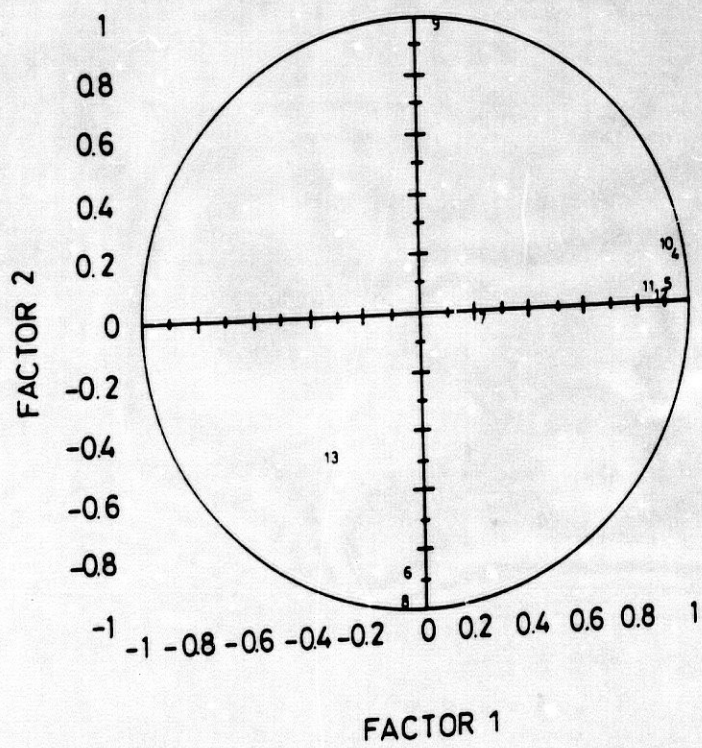


Grafica 29

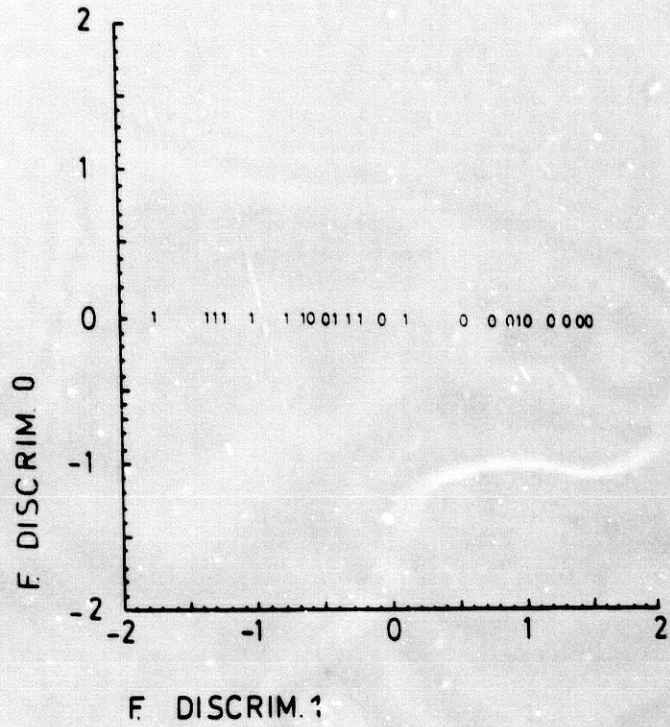
GRAFICA 30



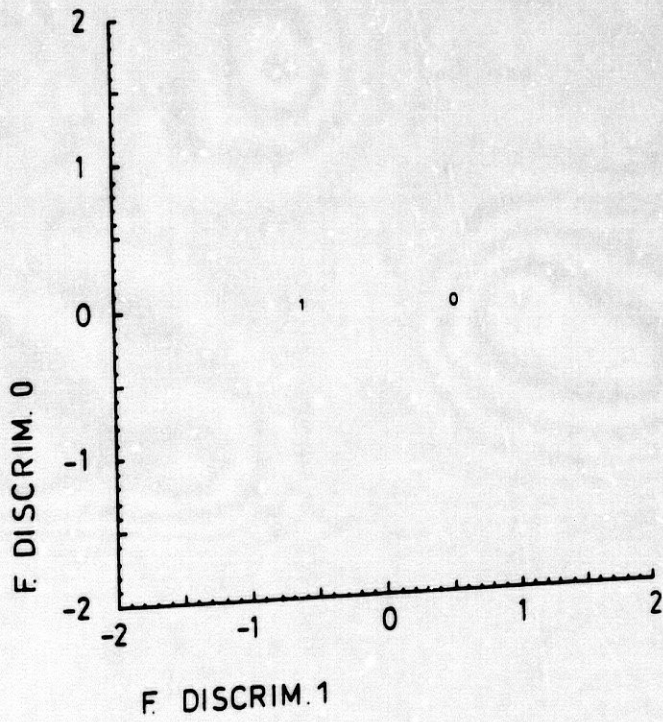
GRAFICA 31



GRAFICA 32

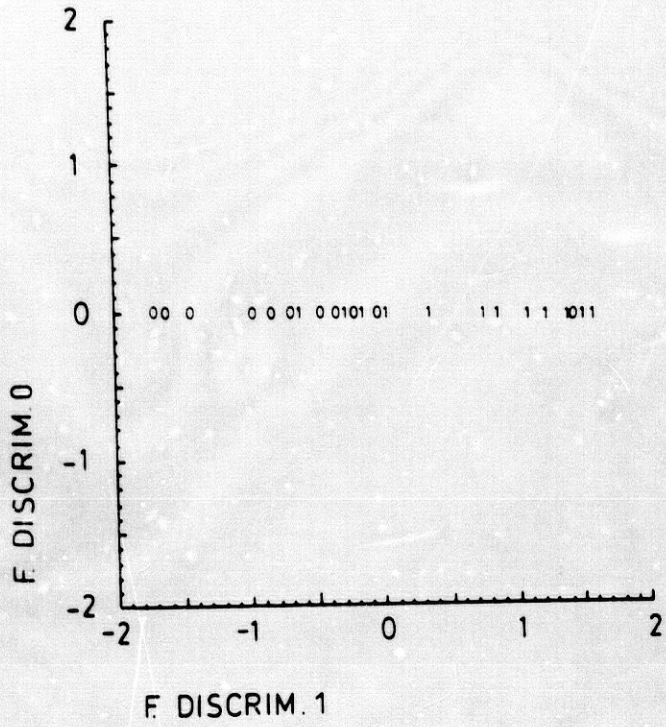


GRAFICA 33

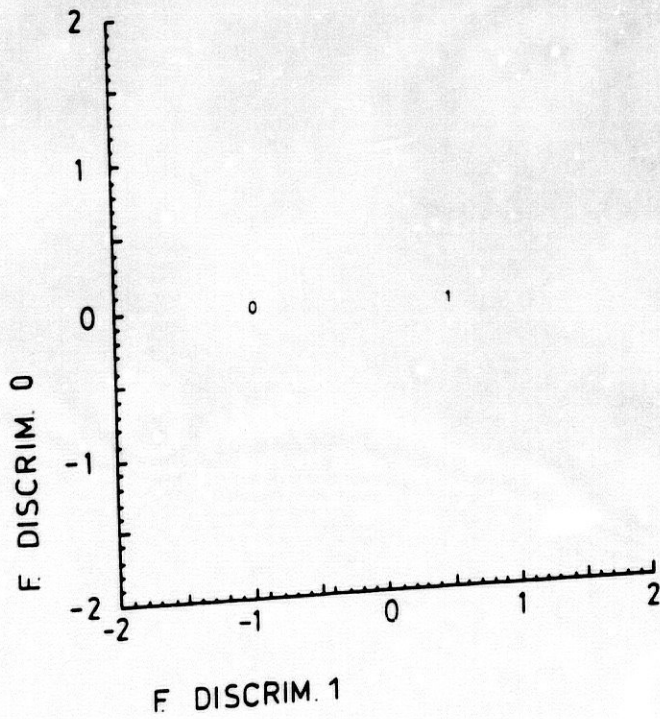


CENTROIDES

GRAFICA 34

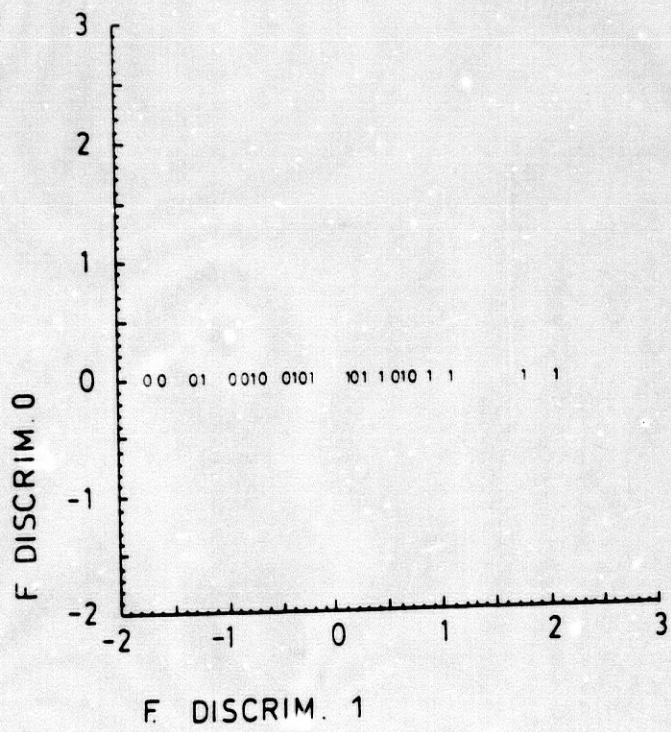


GRAFICA 35



CENTROIDES

GRAFICA 36



DISCUSSION

El carcinoma de próstata es una enfermedad con variaciones extremas en su potencial biológico. Dadas estas variaciones, desde hace tiempo se ha intentado ver qué parámetros pueden predecirnos como se va a comportar el tumor.

De todos los parámetros estudiados, bien en el potencial maligno del tumor o en los factores del huesped, son los que están en relación con el potencial maligno (grado histológico, estadio y volumen tumoral) los más importantes como factores pronósticos. (WHITMORE, 1.984), (HANASH, 1.987).

EVANS (1.942) ya correlacionaba una serie de parámetros histológicos, sobre todo nucleares con el curso clínico.

De estos factores, el estadio clínico se correlaciona significativamente con el pronóstico y supervivencia (JOHANSSON, 1.989), (BENSON, 1.987), (FOWLER, 1.981), (LOWE, 1.988).

En nuestro estudio, para evitar la posibilidad de errores en los resultados, atribuibles a la influencia del estadio, se ha escogido un grupo de pacientes homogéneo en estadio B clínico.

Para analizar nuestros resultados, hemos estructurado la discusión en diferentes apartados:

1. Del método de trabajo
2. De los resultados histológicos
3. De los resultados mediante el Analizador de Imagen
4. De la ecuación de la Función discriminante

1. METODO DE TRABAJO.

Una vez estudiadas las preparaciones, nos planteamos qué método de estudio del campo seguir.

De una manera general y siguiendo a BLOMJOUS (1.989), estos métodos pueden ser:

- Método selectivo
- Método al azar

El Método selectivo es el más empleado y consiste en seleccionar previamente el área más atípica y en dicha zona medir los núcleos, aunque luego existen diferentes variaciones en cuanto al número de núcleos a medir:

- * BLOMJOUS (1.989) mide 10 núcleos malignos por campo.
- * BARRY (1.985) mide 5 núcleos malignos por campo.
- * EPSTEIN (1.984) mide los núcleos con arreglo a su proporción respecto al grado de Gleason.

* PAULSON (1.986) mide 20 núcleos malignos por campo.

El Método al azar consiste en medir un número de núcleos sin seleccionar un área previamente, como realiza por ejemplo BOCKING (1.984) y MOHLER (1.988).

Aparte existe también diferencias en si medir sólo núcleos malignos o medir malignos y benignos.

Prácticamente todos los autores consultados salvo CLARK (1.987) y DIAMOND (1.982) miden únicamente núcleos malignos. Estos dos autores miden también núcleos benignos adyacentes para evitar variaciones con zonas artefactadas o alteradas por la fijación.

Nosotros hemos realizado el estudio mediante el método selectivo, habiendo escogido previamente la zona con Gleason más alto, ya que creemos como MCGOWAN (1.983), que de esta manera se estudia la zona donde las características citoarquitecturales son más importantes para el pronóstico.

Así mismo y como indica MURPHY (1.990) se excluyeron las zonas de necrosis, distorsión arquitectural por hemorragia, inflamación significativa, artefactos de preparación o preservación o artefactos quirúrgicos (cauterio) y que podían falsear los datos medidos.

Igualmente y para obviar medidas erróneas, solo se midieron núcleos que estaban en el centro de la pantalla excluyendo siempre los ángulos y la periferia como aconseja MOHLER (1.988) para evitar datos falsos por la misma distorsión de la pantalla que siempre es mayor en la periferia.

En segundo lugar nos planteamos qué número de núcleos medir. En este punto también existe cierta disparidad entre los diferentes autores, refiriéndonos al estudio morfométrico en general, así BAAK (1.985) estudia 25 núcleos, VAN DER POEL (1.990) 50 núcleos, EICHENBERGER (1.987) 100 núcleos, PARTIN (1.989) 150 núcleos, o EPSTEIN (1.984) 300 núcleos.

En el estudio morfométrico del carcinoma de próstata, DIAMOND (1.982) considera que el número mínimo de núcleos a medir para que los resultados sean estadísticamente significativos es de 50, que es el número que nosotros hemos estudiado en cada caso.

Somos conscientes de la dificultad de standarización del análisis morfométrico, debido a una serie de problemas que SOWTER (1.987) considera en tres apartados:

1. En la detección y registro de los fallos de las

preparaciones.

2. En la selección de métodos de análisis para regular los fallos.
3. En el manejo de los datos producidos.

Junto a estos problemas e imbricados con ellos se encuentran las variaciones que aparecen en el diagnóstico morfométrico y que COLLAN (1.987) ha agrupado en 4 apartados:

- a. Variaciones intercampos que pueden ser debidas a:
 - Diferencias entre campos
 - " biológicas
 - Variabilidad adicional de los parámetros estudiados
 - Causadas por el procesamiento de la muestra
- b. Intraobservador
- c. Interobservador
- d. Interlaboratorio

Las variaciones intra e interobservador dan lugar a diferencias significativas en la reproductibilidad (PITHA, 1.985) influyendo la velocidad de cursor y la orientación de la estructura trazada con respecto a los ejes X-Y, de forma que los errores son mayores cuando la velocidad del trazador es lenta y existe una orientación del núcleo de 45° con respecto a los ejes X-Y.

Por todo ello son necesarios establecer unos CRITERIOS DE STANDARIZACION que enumeramos:

1. Grado de Acidez (pH) del líquido de fijación: Según BAAK (1.987) es el factor más importante y debe estar entre 6 y 8.
2. Criterios claros de selección de la zona a estudiar (OOMS, 1.983):
 - Método selectivo o al azar (BLOMJOUS, 1.989)
 - Evitar mediciones en los ángulos o periferia de la pantalla (MOHLER, 1.988)
 - Número de núcleos a medir: El número mínimo de núcleos a medir para que los resultados sean estadísticamente significativos es de 50. (DIAMOND, 1.982)
3. Magnificación: Se ha observado que a altas magnificaciones (100x) el factor de forma mostraba una variación pequeña, seguido por el perímetro, siendo el de mayor variación el área nuclear (TORKKELI, 1.989).

2. RESULTADOS HISTOLOGICOS.

El diagnóstico histológico descansa fundamentalmente en los criterios referentes al patrón de crecimiento y propagación de la neoplasia en el seno de la glándula prostática.

Según MATILLA (1.988) la importancia de establecer el grado del carcinoma se sustenta en:

- Existir una buena correlación entre el patrón morfológico y la tasa de mortalidad.
- Posibilidad de correlacionar la progresión de la enfermedad con el patrón medio.
- Correlación entre la "escala" de patrones y el volumen tumoral y entre patrones individuales y tasa de supervivencia.
- Correlación efectiva entre el patrón asignado y la presencia de enfermedad metastásica.

Estadísticamente se ha comprobado que el grado de diferenciación tumoral está en relación con la capacidad de invasión de la cápsula y vesículas seminales (OESTERLING, 1.987), afectación ganglionar (SALTZSTEIN, 1.977), (JOHANSSON, 1.981), (FOWLER, 1.981), aunque para WHITMORE (1.973) la capacidad de metastatizar está más en relación con el tamaño tumoral que con el grado de diferenciación, pero como indica McNEAL (1.986) el volumen tumoral está en relación con el grado histológico por lo cual éste influye de todas maneras sobre la capacidad de metastatizar, existiendo en realidad una interrelación entre estos factores de riesgo (MUKAMEL, 1.990).

Igualmente existe una asociación significativa entre grado de diferenciación celular y supervivencia (GLEASON, 1.977), (GAETA, 1.980), (EMRICH, 1.985) y (BENSON, 1.987).

La mayoría de las clasificaciones basan sus criterios de malignidad en la arquitectura glandular y/o atipia citológica.

De las clasificaciones existentes hemos seguido las recomendaciones de la Prostate Cancer Working Group (GARDNER, 1.988), que indica que la clasificación de Gleason debe ser usada como una referencia común como sistema de gradación histológica y debe acompañarse de cualquier otra de las clasificaciones existentes, habiendo escogido nosotros la clasificación del MD Anderson (MDAH) (BRAWN, 1.982) que posee una alta reproductibilidad interobservador y un alto valor pronóstico (TEN KATE, 1.986).

De nuestros resultados se deduce que tanto la clasificación de Gleason como la MDAH se correlacionan significativamente ($r > 0.4$) con la progresión de la enfermedad (GRAFICAS 17 y 20), así como con la progresión y muerte (GRAFICAS 18 Y 21).

De estos datos se desprende que ambas clasificaciones

son estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico evolutivo del tumor, no habiendo entre ambas diferencias estadísticamente significativas y existiendo entre ellas una correlación significativa ($r=0.78$) (GRAFICA 13).

Por tanto estamos de acuerdo con lo indicado por HANASH (1.987), NEMOTO (1.987), OESTERLING (1.987) y LUCIANI (1.988) sobre el gran valor predictivo de la clasificación de Gleason , aunque existen autores que le achacan una baja reproductibilidad (MILLER, 1.989), (GALLEE, 1.980) que es refutada por otros autores como LUCIANI (1.988) y una dificultad pronóstica en casos particulares (ROUSSELET, 1.986) y WHITMORE (1.984).

La clasificación MDAH se tiene por una clasificación fácil y reproducible (DE LAS MORENAS, 1.988), (TEN KATE, 1.986), así como con un alto impacto pronóstico (GALLEE, 1.990).

Por tanto consideramos que al existir una correlación alta entre ambas clasificaciones y dada la mayor facilidad y su alta fiabilidad intra e interobservador de la clasificación MDAH, ésta se debe considerar como una clasificación "patrón" para el carcinoma de próstata.

3. RESULTADOS MEDIANTE EL ANALIZADOR DE IMAGEN.

La Morfometría es una descripción cuantitativa de la estructura (VAN DER LINDEN, 1.986) siendo una técnica sencilla, económica y relativamente rápida que permite la cuantificación de la célula y sus propiedades arquitecturales (BAAK, 1.983) (BAAK, 1.987).

En nuestros resultados observamos que existe una correlación significativa para la media del Area nuclear (\bar{X}_A) con respecto al pronóstico evolutivo del tumor (censura+variación) (GRAFICA 22), no así los diversos factores de forma. Este hecho es refrendado en la literatura por una serie de autores como EIDE (1.986) que considera al Area nuclear como el más seguro de las medidas morfométricas para diferenciar entre carcinoma y no carcinoma, así como para predecir el pronóstico. TOSI (1.986) aprecia que el Area nuclear es significativamente mayor en tumores con menor supervivencia. BAAK (1.985) obtiene un peor pronóstico cuando la \bar{X}_A es $>53 \pi^2$ que si la \bar{X}_A es $<37 \pi^2$.

En el carcinoma de próstata el Area nuclear es considerado como un buen predictor de enfermedad maligna, así ARAGONA (1.989) asegura que el mejor predictor de enfermedad maligna es $\bar{X}_A >28 \pi^2$. BATTAGLIA (1.985) considera

a la $\bar{X}A$ como el parámetro más discriminatorio para diferenciar tumor de no tumor. DIAMOND (1.982) considera al Area nuclear como estadísticamente significativo para diferenciar carcinoma de no carcinoma pero no es significativamente diferente para diferenciar carcinoma no progresivo de progresivo, hecho que no concuerda con nuestros resultados.

Para SHABANA (1.987), el incremento del Area nuclear en lesiones de riesgo y carcinoma puede ser un reflejo de un incremento en la síntesis de DNA.

En cuanto a la diferenciación entre estadio B_1 y B_2 , no hemos obtenido diferencias significativas para ninguna variable, pero son los valores del Area nuclear, Perímetro nuclear y Tamaño nuclear los que tienen un valor más alto de F (TABLA 6) por lo que estos serían los que con más probabilidad diferenciarían ambos subestadios. DIAMOND (1.982) no encuentra tampoco diferencias significativas entre estadio B_1 y B_2 para el Area nuclear aunque sí para el Factor de redondez nuclear y más concretamente el Factor de redondez nuclear relativo ((NRRF)).

Viendo el Análisis de la Varianza en relación con los grados histológicos (TABLAS 7 y 8), no observamos como VILCHES (1.987) que el NRF nuclear se diferencie entre los

distintos grados de la clasificación MDAH y obtenemos sus mismos resultados y los de PAULSON (1.986), en el sentido de que el NRF nuclear no discrimina los diversos grados de Gleason.

Comprobamos que existe una Variable que muestra un alto valor de F que es el Factor de redondez nucleolar. Al realizar el test-t-student nos diferencia en el caso de los grados de Gleason, el grado 3 con respecto al grado 4 y el grado 4 con respecto al grado 5 y en el caso de la clasificación MDAH entre los grupos II y IV. Así mismo y en análisis de Regresión Múltiple el NRF nucleolar se correlaciona significativamente con los grados de Gleason (GRAFICA 17), MDAH (GRAFICA 14) y NRF nuclear (GRAFICA 25).

En la literatura consultada, al nucleolo se le da un gran valor para el diagnóstico de carcinoma, siendo el tamaño y la frecuencia del nucleolo uno de los criterios que distingue cancer de no cancer (KELEMEN 1.990). Así mismo a la prominencia nucleolar (tamaño) se le da una gran importancia como factor pronóstico considerando a los carcinomas de próstata con nucleolos prominentes como tumores con peor pronóstico (MYERS, 1.982), (HELPAP, 1.988), como también al número de nucleolos y a la localización, observando que a mayor grado histológico se corresponde una

frecuencia mayor de núcleos con más de un nucleolo y de localización periférica (HELPA, 1.988).

Hemos observado por tanto, que al tamaño sí se le da una gran importancia en el pronóstico del tumor, así TANNENBAUN (1.982) considera que un área nucleolar de $2.40 \pi^2$ es un nivel que distingue pacientes con buen pronóstico (cuando es $<$) de mal pronóstico (cuando es $>$).

No hemos encontrado ningún trabajo que haya realizado un estudio sobre la importancia de la FORMA del nucleolo. Nuestros resultados nos permiten afirmar que la forma del nucleolo no es un factor que se correlacione de forma estadísticamente significativa con la variación o la censura, pero sí existe una correlación significativa con las Clasificaciones de Gleason y MDAH, presentando valores diferentes entre los distintos grados de cada una de las clasificaciones. Así también existe una correlación significativa con el NRF nuclear (GRAFICA 25), es decir que la alteración en la forma del núcleo se correlaciona con una variación en la forma del nucleolo.

Observando los datos obtenidos en el Análisis de Factores (TABLA 12) vemos que existe una agrupación de las distintas variables en 3 Factores: En el Factor 1 se agrupan

las variables indicativas de Tamaño (Area nuclear, Perímetro nuclear, Tamaño nuclear, Area nucleolar y Perímetro nucleolar) mientras que en el Factor 2 se agrupan las variables indicativas de Forma o proporción.

Son las variables incluidas en el Factor 1 las que representan la proporción mayor de la Varianza Explicada (42.66%) sobre el total del 87.33%. Esto significa que las variables incluidas en este factor son las que más dispersión miden, esto es, las que más explican las diferencias entre los distintos individuos de este estudio.

Dichas variables presentan entre ellas correlaciones significativas (GRAFICAS 20, 21, 23, 24).

Por tanto, son estas variables las más importantes para diferenciar la distinta evolución de cada individuo.

4. DE LA FUNCION DISCRIMINANTE.

El análisis discriminante consiste en elaborar una Variable que englobando a las preexistentes nos permita predecir con el mínimo margen de error el resultado final en cuanto a variación y/o censura.

Se ha realizado con las diez variables y con ocho variables, tras eliminar las variables Tamaño nuclear por estar en relación directa con el Area nuclear y el Factor Elipsoidal por ser el inverso del Factor de Elongación.

Para el caso de la **CENSURA**, al realizarla con 8 variables, la ecuación de la Función discriminante nos da una proporción de aciertos del 78.26% (TABLA 14) pudiendo observar en la GRAFICA 33 que los valores medios o Centroides quedan perfectamente separados situándose la posibilidad muerte (1) en el lado negativo y la posibilidad supervivencia en el lado positivo (0).

Cuando se realiza con diez variables se obtiene también una proporción de aciertos del 78.26% (TABLA 18).

Por lo tanto se obtiene un idéntico nivel de aciertos por lo que es recomendable eliminar estas dos variables con lo que se optimiza la Ecuación discriminante.

Para el caso de la **VARIACION**, también se ha realizado con ocho y diez variables.

Para ocho variables, se ha obtenido una proporción de aciertos del 78.26% (TABLA 26), mientras que con diez

variables la proporción de aciertos ha aumentado al 86.96% (TABLA 22). Por tanto para el caso de la variación la ecuación de la Función discriminante se ha realizado con diez variables, observando en la GRAFICA 35 los valores medios o Centroides. Se observa que la estabilización se encuentra en el lado negativo (0) y la progresión en el lado positivo (1).

Para intentar optimizar al máximo la ecuación de la Función discriminante se ha realizado para cuatro variables que son las más representativas de los Factores 1, 2 y 3 (TABLA 12) y la variable NRF nucleolar por su mayor coeficiente de correlación con la variación (TABLA 10).

El nivel de predicción que se obtiene con estas cuatro variables es del 69.57% y comparando la GRAFICA 36 con la GRAFICA 34, cuando se realiza con diez variables, se aprecia que aunque existe una agrupación de datos en los extremos en la zona central existe un solapamiento de los resultados.

EICHENBERGER (1.987) con tres variables (NRF nuclear, Factor Elipsoidal y Factor de Concavidad) asigna correctamente la evolución en el 75% de los casos en estudios retrospectivos y en el 70% en estudios prospectivos fallando en los casos de peor pronóstico.

Por lo tanto, aunque no sea adecuado introducir en la ecuación de la función discriminante las variables que aparentemente están relacionadas entre sí, sin embargo el nivel de predicción aumenta con respecto al valor que se obtendría si dichas variables se eliminasen.

CONCLUSIONES

1. Es necesario establecer unos criterios de standarización del análisis morfométrico para evitar variaciones y que se puedan comparar los resultados obtenidos.
2. La clasificación MDAH, dada su facilidad de uso, fiabilidad y correlación con parámetros morfométricos objetivos debe considerarse una clasificación patrón del carcinoma de próstata.
3. El Factor de Redondez nucleolar es un parámetro que distingue entre sí diferentes grados de las clasificaciones histológicas (Gleason y MDAH), siendo la primera vez que se valora este parámetro en la literatura.
4. Los Factores de Tamaño nuclear y nucleolar son las variables más importantes para diferenciar la distinta evolución de cada individuo.
5. El valor morfométrico más importante de forma individual para evaluar el pronóstico es la \bar{x} del Area nuclear.
6. Mediante el análisis discriminante podemos predecir en un porcentaje alto de casos el comportamiento del tumor.
7. El nivel de predicción de la ecuación de la Función

discriminante aumenta si se introducen variables que aparentemente están relacionadas entre sí.

BIBLIOGRAFIA

- ABLIN RJ, DANAHER J, SOANES NA, GONDER MJ. Antibodies reactive with autologous prostatic tissue in adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1974; 3:491-493.
- ADAMI HO, NOSLEN BJ, MALKER B, MEIRIK O. Long-term survival in prostatic carcinoma, with special reference to age as a prognostic factor. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1986; 20: 107-112.
- ALBARRAN B, HALLE A. Hypertrophie et neoplasies epitheliales de la prostate. *Ann. Mal. Org. Gen-Urin. Red. Adm., St. George. Paris.* 1900.
- ANDRIOLE GL, CATALONA WJ. Early diagnosis of prostate cancer. *Urol. Clin North. Am.* 1987; 14: 657-661.
- ARAGONA F, FRANCO V, RODOLICO V, DARDANONI G, CABIBI D, MELLONI D, PAVONE C, CAMPESI G, PAVONE-MACALUSO M. Interactive computerized morphometric analysis for the differential diagnosis between dysplasia and well differentiated adenocarcinoma of the prostate. *Urol. Res.* 1989; 17: 35-40.
- AYALA AG, RO JY, BABAIAN R, TRONCOSO P, GRIGNON DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989; 13: 21-27.
- AZZOPARDI JG, EVANS DJ. Argentaffin cells in prostatic carcinoma: differentiation from lipofuscin and melanin in prostatic epithelium. *J. Pathol.* 1971; 104: 247-251.
- BAAK JPA, OORT J. Introduction to the applications. In: *A manual of morphometry in diagnostic pathology.* J.P.A. Baak & J. Oort. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio. 1983.
- BAAK JPA, VAN-DOP H, KURVER PHJ, HERMANS J. The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer. *Cancer.* 1985; 56: 374-382.
- BAAK JPA. Quantitative pathology today. A technical view. *Path. Res. Pract.* 1987; 182: 396-400.
- BABAIAN RJ, ARCHER JS. Dissemination of disease following transurethral resection for locally advanced prostate cancer. *Urology* 1988; 31. 30-33.
- BAGSHAW MA. External radiation therapy of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1980; 45 Suppl.: 1912-1921.

- BAGSHAW MA. Tratamiento del cancer localizado de próstata. Hosp. Pract.(Ed. español) 1987; 2: 41-54.
- BAGSHAW MA, RAY GR, COX RS. Selecting initial therapy for prostate cancer radiation therapy perspective. Cancer 1987; 60. 521-525.
- BALL JD, MAYNARD CD. Nuclear imaging in Urology. Urol. Clin. North. Am. 1979; 6: 321-342.
- BAN Y, WANG MC, CHU TM. Immunologic markers and the diagnosis of prostatic cancer. Urol. Clin. North. Am. 1984; 11: 269-276.
- BARRY JM, GOLDSTEIN A, HUBBARD M. Human leukocyte A and B antigens in patients with prostatic carcinoma. J. Urol. 1980; 124: 847-848.
- BARRY JD, SHARKEY FE. Observer reproducibility during computer-assisted planimetric measurements of nuclear features. Hum. Pathol. 1985; 16: 225-227.
- BATTAGLIA S, NIGRISOLI E, BOTTICELLI AR, BARBOLINI G. Prostate cambial (stem)-zone and microcarcinoma: immunohistochemical and morphometric study approach. Appl. Pathol. 1985; 3: 255-261.
- BEAN MA, YATANI R, LUI PI, FUKAZAWA K, ASHLEY FV, FUJITA S. Prostatic carcinoma at autopsy in Hiroshima and Nagasaki Japanese. Cancer. 1973; 32: 498-506.
- BELING A. Carcinomatöse degeneration der Vorteherdriese. Arch. Med. Erfahrung (Berl). 1822; 1: 443.
- BENSON MC, KAPLAN SA, OLSSON C. Prostate cancer in men less than 45 years old: influence of stage, grade and therapy. J. Urol. 1987; 137: 888-890.
- BEZZI M, KRESSEL HY, ALLEN KS, SCHIEBLER ML, ALTMAN HG, WEIN AJ, POLLACK HM. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T¹. Radiology. 1988; 169: 339-346.
- BIONDETTI PR, LEE JKT, LING D, CATALONA WJ. Clinical stage B prostate carcinoma: staging with MR imaging. Radiology. 1987; 162: 325-329.
- BISHOP MC, FELLOWS GJ. Urine hydroxiprolin excretion -a marker of bone metastases in prostatic carcinoma. Br. J. Urol. 1977; 49: 711-716.

- BLOMJOUS CEM, VOS W, SCHIPPER NW, DE VOOGT HJ, BAAK JPA, MEIJER CJLM. Morphometric and flow cytometric analysis of small cell undifferentiated carcinoma of the bladder. J. Clin. Pathol. 1989; 42: 1032-1039.
- BLOMJOUS CEM, SCHIPPER NW, BAAK JPA, VOS W, DE VOOGT HJ, MEIJER CJLM. The value of morphometry and DNA flow cytometry in addition to classic prognosticators in superficial urinary bladder carcinoma. Am. J. Clin. Pathol. 1989; 91: 243-248.
- BÖCKING A, KIEHN J, HEINZEL-WACH M. Combined histologic grading of prostatic carcinoma. Cancer 1982; 50: 288-294.
- BÖCKING A, AUFFERMANN W, SCHWARZ H, BMMERT J, DORRER G, VUCICUJA S. Cytology of prostatic carcinoma: quantification and validation of diagnostic criteria. Anal. Quant. Cytol. 1984; 6: 75-88.
- BOCKISCH A, JAGER N, BIERSACK HJ, VAHLENSIECK W, HUNTERMANN B, SCHMITZ HG, KNOPP R, CHRIST F, WINKLER C. Magnetic resonance (MR) imaging of prostatic tumours, a comparison with x-ray CT and transrectal sonography (TRS). Eur. J. Radiol. 1988; 8: 54-59.
- BOON ME, KURVER PHJ, BAAK JPA, OOMS ECM. Morphometric differences between urothelial cells in voided urine of patients with grade I and grade II bladder tumours. J. Clin. Pathol. 1981; 34: 612-615.
- BOSTWICK DG, EBLE JN. Variants of prostatic carcinoma. In: Bostwick, DG (Ed): Pathology of the prostate. Contemporary issues in surgical pathology n° 15. Churchill Livingstone, 1990.
- BOURKE JB, GRIFFIN JP. Blood groups in benign and malignant prostatic hypertrophy. Lancet 1962; 2:1279.
- BRAUN PN, AYALA AG, VON ESCHENBACH AC, HUSSEY DH, JOHNSON DE. Histologic grading study of prostate carcinoma: the development of a new system and comparison with other methods- A preliminary study. Cancer 1982; 49: 525-532.
- BRODERS AC. Carcinoma: grading and practical application. Arch. Pathol. 1926; 2: 376-381.
- BYAR DP. Incidence, mortality and survival statistics for prostatic cancer. Current concepts and approaches to the study of prostate cancer. Alan R. Liss. 1987; 785-796.

- CATALONA WJ, SMOLEV JK, HARTY JT. Prognostic value of host immunocompetence in urologic cancer patients. J. Urol. 1975; 114: 922-926.
- CATALONA W. Prostate cancer. Grune & Stratton Inc. Orlando 1984.
- CATALONA W. Carcinoma de próstata. Epidemiología. En: Campbell, Urología. Ed. Interamericana. Buenos Aires 1988.
- CENTIFANTO YM, KAUFMAN HE, ZAM ZS, DRYLIE DM, DEARDOURFF SL. Herpes virus particles in prostatic carcinoma cells. J. Virol. 1973; 12: 1608-1611.
- CLARK T, ASKIN F, BAGNELL CH. Nuclear roundness factor. A quantitative approach to grading in prostatic carcinoma, reliability of needle biopsy tissue and the effect of tumor stage on usefulness. Prostate 1987; 10: 199-206.
- COLLAN Y, TORKKELI T, KOSMA VM, PESONEN E, KOSUNEN O, JANTUNEN E, MARIUZZI GM, MONTIRONI R, MARINELLI F, COLINA G. Sampling in diagnostic morphometry: the influence of variation sources. Pathol. Res. Pract. 1987; 182: 401-406.
- CUNHA GR, DONJACOUR AA, COOKE PS, MEE S, BIGSBY RN, HIGGINS SI, SUGIMURA V. The embryology and developmental biology of the prostate. End. Rev. 1987; 8: 338-362.
- CHO KR, EPSTEIN J. Metastatic prostatic carcinoma to supradiaphragmatic lymph nodes. A clinicopathologic and immunohistochemical study. Am. J. Surg. Pathol. 1987; 11: 457-463.
- CHU TM, WANG MC, LI CH, KILLIAN CS, KURIYAMA M, PAPSIDERO LD, VALENZUELA LA, MURPHY GP. Prostate cancer markers. In: Shell S & Wahren B. Human cancer markers. Human Press. Clifton New Jersey 1982.
- CHU TM, MURPHY GP. What's new in tumor markers for prostate cancer?. Urology 1986; 27: 487-491.
- DE KERNION JB, MUKAMEL E. Identification and therapy of stage B prostate carcinoma. In: Prostate cancer, Part B: Imaging techniques, radiotherapy, chemotherapy and management issues. Alan R. Liss. Inc. 1987; 267-276.
- DE LAS MORENAS A, SIROKY MB, MERRIAN J, STILMANT MM. Prostatic adenocarcinoma: reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. Hum. Pathol. 1988; 19: 595-597.

- DE SANCTIS PN, CONCEPCION NB, TANNENBAUM M, OLSSON C. Quantitative morphometry measurements of transitional cell bladder cancer nuclei as indicator of tumor aggression. Urology 1987; 29: 322-324.
- DHOM G. Histopathology of prostate carcinoma. Diagnosis and differential diagnosis. Path. Res. Pract. 1985; 179: 277-303.
- DHOM G. Unusual prostatic carcinomas. Path. Res. Pract. 1990; 186: 28-36.
- DIAMOND D, BERRY S, UMBRICH CH, JEWETT H, COFFEY D. Computerized image analysis of nuclear shape as a prognostic factor for prostatic cancer. Prostate 1982; 3: 321-332.
- DIAMOND DA, BERRY SJ, JEWETT HJ, EGGLESTON JC, COFFEY DS. A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: Relative nuclear roundness. J Urol. 1982; 128: 729-734.
- DIAZ-RUBIO E. Cáncer de próstata (editorial). Rev. Cancer. 1988; 2: 135-136.
- DMOCHOWSKI C, OHTSUKI Y, SEMAN G, MARUYAMA K, KNESEK JE, EAST JL, BOWEN JM, YOSHIDA H, JOHNSON DE. Search for oncogenic viruses in human prostatic cancer. Cancer Treat. Rep. 1977; 61: 119-127.
- EGENDER G, PIRKER E, RAPF C, FRITSCH E, FROMMHOLD H, BARTSCH G. Trasrectal ultrasonography as a follow-up method in prostatic carcinoma after external beam and interstitial radiotherapy. Eur. J. Radiol. 1988; 8: 37-43.
- EICHENBERGER T, MIHATSCH MJ, OBERHOLZER M, GSCHWIND R, RUTISHAUSER G. Area nuclear shape factors good predictors of the disease course in patients with carcinoma of the prostate. In: Prostate cancer, Part A: Research, endocrine treatment and histopathology. Alan R. Liss Inc. 1987; 533-537.
- EIDE TJ. A morphometrical analysis of dysplasia in small adenomas of the large intestine. Virchows Arch. A. 1986; 410: 119-124.
- EISENBERGER M, ABRAMS J. Treatment of prostatic cancer with analogs of GnRH. Drugs of Today. 1988; 24: 241-249.
- EISENBERGER M. Tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente: Un análisis crítico del papel de la

quimioterapia citotóxica. En Edson J, Cáncer de Próstata. Ed. Pulso. Barcelona, 1989.

- EMORY TH, REINKE DB, HILL AL, LANGE PH. Use of CT to reduce understaging in prostatic cancer: comparison with conventional staging techniques. A.J.R. 1983; 141: 351-354.

- EMRICH LJ, PRIORE RL, MURPHY GP, BRADY MF, AND THE INVESTIGATORS OF THE NATIONAL PROSTATIC CANCER PROJECT. Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. Cancer Res. 1985; 45: 5173-5179.

- EPSTEIN AM, FATTI LP. Prostatic carcinoma: bone morphological features affecting prognosis. Cancer 1976; 37: 2455-2465.

- EPSTEIN J, BERRY S, EGGLESTON J. Nuclear roughness factor: a predictor of progression in untreated stage A₂ prostate cancer. Cancer. 1984; 54: 1666-1671.

- EPSTEIN J, LIEBERMAN PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. Am. J. Surg. Pathol. 1985; 9: 299-308.

- ESPOSTI PL. Cytologic diagnosis of prostatic tumours with the aid of transrectal aspiration-biopsy. A critical review of 1100 cases and a report of morphologic and cytochemical studies. Acta Cytol 1966; 10: 182-186.

- EVANS N, BARNES RW, BROWN AF. Carcinoma of the prostate: correlation between the histologic observation and the clinical course. Arch. Pathol. 1942; 34: 473-483.

- FERRO MA, BARNES I, ROBERTS JBM, SMITH JB. Tumour markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. Br. J. Urol. 1987; 60: 69-73.

- FLEISCHER AC, JAMES AE. Diagnostic sonography. Principles and clinical applications. W. P. Saunders Comm. 1989.

- FOWLER JE, WHITMORE WF Jr. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. Cancer 1981; 47: 2941-2945.

- FOWLER JE Jr, FISHER HAG, KAISER DL, WHITMORE WF Jr. Relationship of pretreatment transurethral resection of the prostate to survival without distant metastases in patients treated with ¹²⁵I-implantation for localized prostate cancer. Cancer 1984; 53: 1854-1863.

- FRANKS LM. Latency and progression in tumours. The natural

- history of prostatic cancer. Lancet 1956; 17: 1037-1039.
- FRANKS LM. Proceedings: etiology, epidemiology and pathology of prostatic cancer. Cancer 1973; 32: 1092-1095.
 - FRIEDMANN W, STEFFENS J, LOBECK H, BLUMCKE J, NAGEL R. Immunohistochemical demonstration of tumor-associated antigens in prostatic carcinoma of various histological differentiations. Eur. Urol. 1985; 11: 52-56.
 - GAETA JF, ASIRWATHAM JE, MILLER G, MURPHY GP. Histologic grading of primary prostatic cancer: a new approach to an old problem. J. Urol. 1980; 123: 689-693.
 - GAETA JF, ENGLANDER LC, MURPHY GP. Comparative evaluation of National Prostatic Cancer Treatment Group and Gleason systems for pathologic grading of primary prostatic cancer. Urology 1986; 27: 306-308.
 - GALLET MPW, TEN KATE FJW, MULDER PGH, BLOM JHM, VAN DER HEUL RO. Histological grading of prostatic carcinoma in prostatectomy specimens. Comparison of prognostic accuracy of five grading systems. Br. J. Urol. 1990; 65: 368-375.
 - GARCIA-GIRALT E. Tratamiento quimioterápico del cáncer de próstata diseminado. Rev. Cancer 1988; 2: 166-170.
 - GARDNER WA, COFFEY D, KARR JP, CHIARODO A, EPSTEIN J, McNEAL JE, MILLER G. A uniform histopathologic grading system for prostate cancer (letter). Hum. Pathol. 1988; 19: 119-120.
 - GEORGE NJR. Natural history of localized prostatic managed by conservative therapy alone. Lancet. 1985; 5: 494-497.
 - GERMA LLUCH JR. Estadía y diagnóstico de extensión del cáncer de próstata. Rev. Cancer 1988; 2: 137-141.
 - GIL-VERNET S. Patología urogenital. Cancer de próstata. Tomo I. Ed. Miguel Servet. Barcelona 1944.
 - GIL-VERNET S. Biología y patología de la próstata. Tomo II, Vol. I. Ed. Paz Montalvo. Madrid 1953.
 - GLEASON DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother. Rep. 1966; 50: 125-128.
 - GLEASON DF, MELLINGER GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J. Urol. 1974; 111: 58-64.

- GLEASON DF and VACURG. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M (Ed). Urologic pathology: the prostate. Lea & Febiger. Philadelphia 1977.
- GOLIMBU M, MORALES P, AL-ASKARI S, SHULMAN Y. CAT scanning in staging or prostatic cancer. Urology 1981; 18: 305-308.
- GRAHAM S, HAUGHEY B, MARSHALL J, PRIORE R, BYERS T, RZEPKA T, METTLING C, PONTES JE. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. J. Natl. Cancer Ins. 1983; 70: 687-692.
- GRAVES RC, MILITZER RE. Carcinoma of the prostate with metastases. J. Urol. 1935; 33: 235-251.
- GRAYHACK JT, LEE Ch, KOLBUSZ W, OLIVER L. Detection of carcinoma of the prostate utilizing biochemical observations. Cancer 1980; 45: 1896-1901.
- GRENWALD P, DAMON A, KIRMSS V, POLAN AK. Physical and demographic features of men before developing cancer of the prostate. J. Natl. Cancer Ins. 1974; 53: 341-346.
- GRIFFITHS JC. Prostate-specific acid phosphatase: reevaluation of radioimmunoassay in diagnosing prostatic cancer. Cli. Chem. 1980; 26: 433-436.
- GUINAN P, BHATTI R, RAY P. An evaluation of prostate specific antigen in prostatic cancer. J. Urol. 1987; 137: 686-689.
- GUITER J. Histoire naturelle du cancer de prostate. J. d'Urol. 1987; 93: 469-474.
- HAENSZEL W, KURIHARA M. Studies of japanese migrants. In: mortality from cancer and other diseases among japanese in the Unites States. J. Natl. Cancer Ins. 1968; 40: 43-68.
- HANASH KA. Natural history of prostatic cancer. Prostate cancer; Part B: imaging techniques, radiotherapy, chemotherapy, and management issues. Alan R. Liss, Inc. 1987; 289-320.
- HAYWARD SJ, McIVOR J, BURDEE AH, JEWKES RF, WILLIAMS G. Staging of prostatic carcinoma with radionuclide bone scintigraphy and lymphography. Br. J. Radiol. 1987; 60: 79-81.
- HELPAP B. Observations on the number, size and

localization of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease. *Histopathology* 1988; 13: 203-211.

- HRICAK H, DOOMS GC, JEFFREY RB, AVALLONE A, JACOBS V, BENTON WK, NARAYAN P, TANAGHO EA. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987; 162: 331-336.

- HRICAK H. Imaging prostate carcinoma. *Radiology* 1988; 169: 569-571.

- HUGGINS C, HODGES CV. Studies in prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection in serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293.

- HUTCHISON GB. Incidence and etiology of prostatic cancer. *Urology* 1981; 17 (suppl): 4-10.

- IHDE DC, BUNN PA, COHEN MH, DUNNICK NR, EDDY JL, MINNA JD. Effective treatment of hormonally unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer* 1980; 45: 1300-1310.

- JACOBS SC. Spread of prostatic cancer of bone. *Urology* 1983; 21: 337-344.

- JEWETT HJ. Estado actual de la prostatectomía radical en las etapas A y B del cáncer de próstata. En: Flocks RH & Scott WW. *Próstata*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires 1975.

- JOBSIS AC, DE VRIES GP, ANHOLT RRH, SANDERS GTB. Demonstration of the prostatic origin of metastases. An immunohistochemical method for formalin-fixed embedded tissue. *Cancer* 1978; 41: 1788-1793.

- JOHANSSON JE, ANDERSSON SO, KRUSEMO UB. Natural history of localized prostatic cancer. A population based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1: 799-803.

- KASTENDIECK H. Prostatic carcinoma aspects of pathology, prognosis and therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1986; 96: 131-156.

- KAUFMANN E. Pathologisch anatomischer Beitrag die Verletzungen und Krankheiten der Prostata. En: Socin A & Burckhardt E: *Deutsche Chirurgie*. Verlag Enke. Stuttgart, 1902.

- KEILLOR JJ, ATERMAN K. The response of poorly differentiated prostatic tumors to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. J. Urol. 1987; 137: 894-896.
- KELEMEN PR, BUSCHMANN RJ, WEISZ-CARRINGTON P. Nucleolar prominence as a diagnostic variable in prostatic carcinoma. Cancer 1990; 65: 1017-1020.
- KIMURA N, SASANO N. Prostate specific acid phosphatase in carcinoid tumors. Virchows Arch. A 1986; 410: 247-251.
- KIPLING MD, WATERHOUSE JAH. Cadmiun and prostatic carcinoma. Lancet 1967; 1: 730-731.
- KLEIN LA. Prostatic carcinoma. N. Eng. J. Med. 1979; 300: 824-833.
- KÖNYVES I, MÜNTZING J. Diez años de experiencia con fosfato de estramuntina en el tratamiento del cáncer de próstata. En: Pontes JE: Cáncer de próstata. Ed Pulso. Barcelona 1989.
- KURIYAMA M, COOR R, WANG MC, LEE C, KILLIAN GS, PAPSIDERO LD, INAJI H, NASHIURA T, SLACK NH, MURPHY GP, CHU TM. Prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in prostate cancer. Int. Adv. Surg. Oncol. 1982; 5: 29-49.
- KWART AM, SIMS JE. Blood vascular invasion: a poor prognostic factor in adenocarcinoma of the prostate. J. Urol. 1978; 119: 138-140.
- LABRIE F, DUPONT A, BELANGER A, LACOURSIERE Y, RAYNAUD JP, HUSSON JM, GAREAU J, FAZECAS AT, SANDOW J, MONFETTE G, GIRARD JG, EDMOND J, HOULE JG. New approach in the treatment of prostate cancer complete instead of partial withdrawal of androgens. Prostate 1983; 4: 579-594.
- LANG DJ, KUMMEL JF, HARTLEY DP. Cytomegalovirus in semen: persistence and demonstration in extracellular fluids. N. Engl. J. Med. 1974; 291: 121-123.
- LANGSTAFF G. Case of fungus haematides with observations. Med. Chir. Transect. (Lond) 1817; 8: 279.
- LANGMAN J. Embriología Médica. 4ª ed., Buenos Aires, Ed. Panamericana.
- LEE F, TORP-PEDERSEN ST, LITTRUP PJ, McLEARY RD. Is ultrasound of the prostate indicated for screening purposes?

An affirmative view. J. Fam. Pract. 1988; 27: 521-528.

- LEPOR H, ROSS A, WALCH PC. The influence of hormonal therapy on survival of men with advanced prostatic cancer. J. Urol. 1982; 128: 335-340.

- LEVINE MS, ARGER PH, COLEMAN BG, MULHERN CB Jr, POLLACK HM, WEIN AJ. Detecting lymphatic metastases from prostatic carcinoma: superiority of CT. AJR 1981; 137: 207-211.

- LI CY, LAM WKW, YAM LG. Immunohistochemical diagnosis of prostatic cancer with metastases. Cancer 1980; 46: 706-712.

- LIAVAG I. Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostatic carcinoma. Acta Path. Microbiol. Scandinav. 1968; 73: 338-350.

- LILIENFIELD AM, LEVIN ML, KESSLER II. Cancer in the United States. American Public Health Association Monograph. Cambridge. Harvard University Press.

- LOWE BA, LISTROM MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. J. Urol. 1988; 140: 1340-1344.

- LOWSLEY OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. Am. J. Anat. 1912; 13: 299-349.

- LOWSLEY OS. The gross anatomy of the human prostate gland and contiguous structures. Surg. Gynec. Obst. 1915; 20: 183.

- LOWSLEY OS. Embryology, anatomy and surgery of the prostate gland. Am. J. Surg. 1930; 8: 526-541.

- LOWSLEY OS. Embryology, anatomy, anomalies and physiology of the prostate gland. In: Lowsley & Kirwin, Clinical Urology. Williams & Wilkins, Baltimore 1956.

- LUCIANI L, COCCARELLI F, PUSIOL T, PISCIOLI F. System de Gleason et lymphadenectomie pelvienne dans le bilan pre-therapeutique du cancer de la prostate. J. d'Urol. 1988; 94: 87-89.

- MAGANTO E. Cancer de Próstata. Ed. Médica Internacional. Madrid 1986.

- MANSI JL, BERGER V, WILSON P, SHEARER R, COOMBS RL. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with prostatic carcinoma by immunocytochemical techniques. J.

Urol. 1988; 139: 545-548.

- MATILLA A. Factores pronósticos en el carcinoma prostático. Rev. Cancer 1988; 2: 142-148.

- McCULLOUGH DL. Surgical staging of carcinoma of the prostate. Cancer 1980; 45: 1902-1905.

- MCGOWAN DG. The adverse influence of prior transurethral resection on prognosis in carcinoma of prostate treated by radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980; 6: 1121-1126.

- MCGOWAN DG, BAIN GO, HANSON J. Evaluation of histological grading (Gleason) in carcinoma of the prostate: adverse influence of highest grade. Prostate 1983; 4: 111-118.

- McNEAL JE. Morphogenesis of prostatic carcinoma. Cancer 1965; 18: 1659-1666.

- McNEAL JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am. J. Clin. Pathol. 1968; 49: 347-357.

- McNEAL JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer 1969; 23: 24-34.

- McNEAL JE. The prostate gland and prostatic urethra: a morphologic synthesis. J. Urol. 1972; 107: 1008-1016.

- McNEAL JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. Suppl. Urol. 1981; 12: 11-16.

- McNEAL JE. Origin and evolution of benign prostate enlargement. Invest. Urol. 1983; 4: 3-33.

- McNEAL JE, KINDRACHUK RA, FREIHA FS, BOSTWICK DG, REDWINE EA, STAMEY TA. Patterns of progression in prostate cancer. Lancet 1986; 11: 60-63.

- McNEAL JE, REESE JH, REDWINE EA, FREIHA FS, STAMEY TA. Cribriform adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1986; 58: 1714-1719.

- McNEAL JE. Normal histology of the prostate. Am. J. Surg. Pathol. 1988; 12: 619-633.

- McNEAL JE, REDWINE EA, FREIHA FS. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1988; 12: 897-906.

- MIGNON J, BARRES D, DURIGON M. Methodes histomorphometriques. I. Methodes semiautomaticues: applications des tables a digitiser. Ann. Pathol. 1981; 1: 152-155.
- MILLER GJ. Pathologic aspects of prostate cancer: prediction of malignant potential. Urology 1989; 34 Sup.: 5-9.
- MILLS SE, FOWLER JE. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens. Cancer 1986; 57: 346-349.
- MOHLER JL, PARTIN AW, LOHR WD, COFFEY DS. Nuclear roundness factor measurement for assessment of prognosis of patients with prostatic carcinoma. I. Testing of a digitization system. J. Urol. 1988; 139: 1080-1084.
- MOHLER JL, PARTIN AW, EPSTEIN JI, LOHR WD, COFFEY DS. Nuclear roundness factor measurement for assessment of prognosis of patients with prostatic carcinoma. II. Standardization of methodology for histologic sections. J. Urol. 1988; 139: 1085-1090.
- MOORE RA. The evolution and involution of the prostate gland. Am. J. Pathol. 1936; 12: 599-624.
- MOORE KL. Embriología Clínica. 1ª ed. Ed. Interamericana. Madrid 1975.
- MORGAN CL, CALKINS RF, CAVALLANTI EJ. Computed tomography in the evaluation, staging and therapy of carcinoma of the bladder and prostate. Radiology 1981; 140: 751-761.
- MOROTE J, RUIBAL A, DE TORRES JA, SOLER A. Valoración de la especificidad del antígeno prostático específico (PSA) y de la fosfatas ácida prostática (PAP) en la patología prostática. Actas Urol. Esp. 1987; 11: 176-179.
- MOSTOFI FK, PRICE EB. Tumors of the male genital system. In: Atlas of tumors pathology. Fasc. 8. Washington D.C.. AFIP 1973.
- MOSTOFI FK. Problems of grading carcinoma of prostate. Semin. Oncol. 1976; 3: 161-169.
- MUKAMEL E, HANNAH J, BARBARIC Z, DE KERNION JB. The value of computerized tomography scand and magnetic resonance imaging in staging prostatic carcinoma: comparison with the clinical and histological staging. J. Urol. 1986; 136: 1231-

1233.

- MUKAMEL E, DE KERNION JB, DOREY F, HANNAH J. Significance of histological prognostic indicators in patients with carcinoma of the prostate. Br. J. Urol. 1990; 65: 46-50.
- MURPHY GF, PARTIN AW, MAYGARDEN SJ, MOHLER JL. Nuclear shape analysis for assessment of prognosis in renal cell carcinoma. J. Urol. 1990; 143: 1103-1107.
- MYERS RP, NEVES, RJ, FARROW GM, UTZ DC. Nucleolar grading of prostatic adenocarcinoma: light microscopic correlation with disease progression. Prostate 1982; 3: 423-432.
- NADJI M, TABEI SZ, CASTRO A, CHU TM, MORALES AR. Prostatic origin of tumors. An immunohistochemical study. Am. J. Clin. Pathol. 1980; 73: 735-739.
- NADJI M, TABEI SZ, CASTRO A, CHU TM, MURPHY GP, WANG MC, MORALES AR. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. Cancer 1981; 48: 1229-1232.
- NEMOTO R, UCHIDA K, HARADA M, KOISO K, ABE R, KATO T. Experience with Gleason histopathologic grading of prostatic cancer in Japan. Urology 1987; 30: 436-440.
- NEWILL VA. Distribution of cancer mortality among ethnic subgroups of the white population of New York City 1953-58. J.N.C.I. 1961; 26: 405.
- NOBLE KL. The development of prostatic adenocarcinoma in the Nb rat following prolonged sex hormone administration. Cancer Res. 1977; 37: 1929-1933.
- NOGUEIRA-MARCH JC. Cáncer de próstata: Diagnóstico, clasificación y variedades. Discurso Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia. 1983.
- OESTERLING JE, BRENDLER ChB, EPSTEIN JI, KIMBALL AW Jr, WALSH PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J. Urol. 1987; 138: 92-98.
- OHTSUKI Y, SEMEN G, DMOCHOWSKI L, BOWEN JM, JOHNSON DE. Brief communication: virus-like particles in a case of human prostate carcinoma. J.N.C.I. 1977; 58: 1493-1496.
- OOMS ECM, KURVER PHJ, VELHVIREN RW, ACONS CL, BOON ME. Morphometric grading of bladder tumors in comparison with

histologic grading by pathologist. Hum. Pathol. 1983; 14: 144-150.

- PARTIN AW, WALSH AC, PITCOCK RV, MOHLER JL, EPSTEIN JI, COFFEY DS. A comparison of nuclear morphometry and Gleason grade as a predictor of prognosis in stage A₂ prostate cancer: a critical analysis. J. Urol. 1989; 142: 1254-1258.

- PAULSON DF, STONE AR, WALTHER PJ, TUCKER JA, COX EB. Radical prostatectomy: anatomical predictors of success or failure. J. Urol. 1986; 136: 1041-1043.

- PELLINI G. Iter Urologica. Zambelletti España. Madrid 1982.

- PERRIN P, DEVONEC M, MONSALLIER N, MOURQUAND P. Depistage on detection precoce du cancer de la prostate par echographie. J. d'Urol. 1988; 94: 449-453.

- PETERSON RO. Prostatic adenocarcinoma. In: Urologic Pathology. SB Lippincott Company. Philadelphia 1986.

- PHITA JV. Computer-assisted planimetry (letter). Hum. Pathol. 1985; 16: 1284-1285.

- PLATT JF, BRRE RL, SCHWAB RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. AJR 1987; 149: 315-318.

- QUIÑONES GR, ROHNER TJ Jr, DRAGO J, DEMERS LM. Will prostatic acid phosphatase determination by radioimmunoassay increase the diagnosis of early prostatic cancer?. J. Urol. 1981; 125: 361-364.

- RIFKIN MD, KURTZ AB. Prostate ultrasound. In: Hricak H (Ed): Genitourinary Ultrasound. Clinics in Diagnostic Ultrasound n^o 18. Churchill-Livingstone. New York 1986.

- RO JY, AYALA AG, WISHNOW KI, ORDOÑEZ NG. Prostatic duct adenocarcinoma with endometrioid features: immunohistochemical and electron microscopic study. Semin. Diagn. Pathol. 1988; 5: 301-311.

- RO JY, EL-NAGGAR AE, AYALA AG. Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. Am. J. Surg. Pathol. 1988; 12: 453-460.

- RO JY, GRIGNON DJ, TRONCOSO P, AYALA AG. Mucin in prostatic adenocarcinoma. Semin. Diagn. Pathol. 1988; 5: 273-283.

- ROBEY EC, SCHELLHAMMER PF, WRIGHT GL Jr, EL-MAHDI AM. Cancer serum index and prostatic acid phosphatase for

detection progressive prostatic cancer. J. Urol. 1985; 134: 787-790.

- ROSELL RS. Historia natural del cancer de próstata. Med. Clin. 1989; 92: 140-142.

- ROTKIN II. Studies on the epidemiology of prostatic cancer: expanded sampling. Cancer Treat. Rep. 1977; 61: 173-180.

- ROUSSELET MC, SAINT-ANDRE JP, SIX P, SORET JY. Reproductibilité et valeur pronostique des grades histologiques de Gleason et de Gaeta dans les carcinomes de la prostate. Ann. Urol. 1986; 5: 317-322.

- RUIBAL A. Marcadores del cáncer de próstata determinados por RIA (excepto PAP). En: Tratamiento actual del carcinoma de próstata. Receptores hormonales. Ponencia al XLVI Congreso Nacional de Urología. Jaca 1981.

- SALO JO, KIVISAARI L, RANNIKKO S, LEHTONEN T. Computerized tomography and transrectal ultrasound in the assessment of local extension of prostatic cancer before radical retropubic prostatectomy. J. Urol. 1987; 137: 435-438.

- SALTZSTEIN SL, McLAUGHIN P. Clinicopathologic features of unsuspected regional lymph node metastases in prostatic adenocarcinoma. Cancer 1977; 40: 1212-1221.

- SANDLER HM, HANKS GE. Analysis of the possibility that transurethral resection promotes metastasis in prostate cancer. Cancer 1988; 62: 2622-2627.

- SCHACHT MJ, GARNETT JE, GRAYHACK JT. Biochemical markers in prostatic cancer. In: MURPHY GP (Ed): Symposium on prostatic carcinoma. Urol. Clin. Nort. Am. 1984; 11: 253-267.

- SCHAFFER RB, PENDERGRASS HP. Comparison of enzyme clinical radiographic and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. Radiology 1976; 21: 431-434.

- SCHEUCHUK S. Immunopathology of tissue markers in prostate cancer. World J. Urol. 1987; 5: 89-91.

- SCHULZE H, ISAAC JT. Biology and therapy of prostatic cancer. Cancer Sur. 1986; 5: 487-503.

- SCHUMAN LM, MANDEL J, BLACKARD C, BAUER H, SCARLETT J,

MCHUGH R. Epidemiologic study of prostatic cancer: preliminary report. Cancer Treat. Rep. 1977; 61: 181-186.

- SCOTT WW, MENON M, WALSH PC. Hormonal therapy of prostatic cancer. Cancer 1980; 45: 1929-1936.

- SHABANA AHM, EL-LABBAR NG, LEE KW. Morphometric analysis of basal cell layer in oral premalignant white lesions and squamous cell carcinoma. J. Clin. Pathol. 1987; 40: 454-458.

- SILVERBERG E, LUBERA JA. A review of America Cancer estimates of cancer cases and deaths ca. Cancer 1983; 33: 2-8.

- SINHA A, HAGEN K, SIBLEY R, WILSON M, LIMAS C, REDDY P, BLACKARD C, GLEASON D. Analysis of fixation effects on immunohistochemical localization of prostatic specific antigen in human prostate. J. Urol. 1986; 136: 722-727.

- SMITH JA Jr, HERNANDEZ A. Nuevos métodos de tratamiento endocrino del cáncer de próstata. Rev. Cancer 1988; 2: 157-165.

- SWONTER C, SLAVIN G, ROSEN D. Morphometry of bladder carcinoma: I. The automatic delineation of urothelial nuclei in tissue sections using and IBAS II image array processor. J. Pathol. 1987; 153: 289-297.

- SPIGELMAN SS, McNEAL JE, FREIHA FS, STAMEY TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. J. Urol. 1986; 136: 128-1230.

- SPIRNAK JP, RESNICK MI. Clinical staging of prostatic cancer: new modalities. Urol. Clin. North. Am. 1984; 11: 221-235.

- STAMEY TA, YANG N, HAY AR, McNEAL JE, FREIHA FD, REDWINE E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N. Eng. J. Med. 1987; 317: 909-916.

- STEELE R, LEES RE, KRAUS AS, RAO C. Sexual factor in the epidemiology of cancer of the prostate. J. Chronic. Dis. 1971; 24: 29-37.

- STEIN BS, PETERSEN RO, VANGORE S, KENDALL AR. Immunoperoxidase localization of prostate-specific antigen. Am. J. Surg. Pathol. 1982; 6: 553-557.

- TANNENBAUM M, TANNENBAUM S, DE SANCTIS P, OLSSON CA. Prognostic significance of nucleolar surface area in prostatic cancer. Urology 1982; 19: 546-551.
- TARDIF CP, PARTIN AW, EPSTEIN JI. Comparison of nuclear shape in aspirated and histologic specimens of prostatic carcinoma (abstrat). J. Urol. 1989; 526A.
- TEN KATE FJW, GALLEE MPW, SCHMITZ PIM. Problems in grading of prostatic carcinoma: interobserver reproducibility of five different grading systems. World J. Urol. 1986; 4: 147-152.
- TERASAKI PI, PERDUE ST, ICKEY MR. HLA frecuencies in cancer: a second study. In: Progress in Cancer Research and Teraphy vol. 3: Genetics of Human Cancer. Raven Press. New York 1977.
- TORKKELI T, COLLAN Y. Interactive morphometry: the influence of magnification. Appl. Pathol. 1989; 7: 19-25.
- TOSI P, LUZI P, SFORZA V, SPINA D, MIRACCO C, SANTOPIETRO R. Morphometrical assessment of mean nuclear area in breast cancer in comparison with that of lymph node metastases. Path. Res. Pract. 1985; 180: 498-501.
- TOSI P, LUZI P, BAAK JPA, MIRACCO C, SANTOPIETRO R, VINDIGNI C, MATTEI FB, ACCONCIA A, MASSAI MR. Nuclear morphometry as a important prognostic factor in stage I renal cell carcinoma. Cancer 1986; 58: 2512-2518.
- UTZ DC, FARROW M. Pathologic diffentiation and prognosis of prostatic carcinoma. JAMA 1969; 209: 1701-1703.
- VAN DER LINDEN HC, BAAK JPA, SMEULDERS AWM, LINDEMAN J, MEYER CJLM. Morphometry of breast cancer. I. Comparison of the primary tumors and the axillary lymph node metastases. Path. Res. Pract. 1986; 181: 236-242.
- VAN DER POEL HG, BOON ME, VAN DER MEULEN EA, WIJSMAN-GROOTENDORST A. The reproducibility of cytomorphometrical grading of bladder tumours. Virchows Arch. A. 1990; 416: 521-525.
- VILCHES J, APARICIO J, LOPEZ A, GOMEZ S. Evaluación morfométrica de las distintas clasificaciones al uso del carcinoma prostático. Actas. Urol. Esp. 1987; 11: 7-14.
- WALSH PC, JEWETT MJ. Radical surgery for prostatic cancer. Cancer 1980; 45: 1906-1911.

- WALSH PC, LEPOR H, EGGLESTON JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473-485.
- WALTERS AE, MARCHEVSKY AM. Computerized interactive morphometry. An expert system for the diagnosis of lymphoid-rich effusions. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 92: 765-772.
- WANG MC, VALENZUELA LA, MURPHY GP, CHU TM. Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest. Urol.* 1979; 17: 159-163.
- WATSON RA, TANG DB. The predictive value of prostatic acid phosphatase as a screening test for prostatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 497-499.
- WEHNER H. Urinary tract morphometry. An overview. *Ann. Quant. Cytol. Hist.* 1986; 8: 358-362.
- WERSHUB L. Urology for antiquity to the 20th century. W. Green. Saint Louis 1970.
- WHITMORE WF Jr. The natural history of prostatic cancer. *Cancer* 1973; 32: 1104-1112.
- WHITMORE WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol. Clin. North. Am.* 1984; 11: 205-220.
- WILLIAMS RR, STEGENS NL, GOLDSMITH JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the third national cancer survey interview. *J.N.C.I.* 1977; 59: 1147-1185.
- WOOLF CC. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960; 13: 739.
- WYNDER EL, MABUCHI J, WHITMORE WJ Jr. Epidemiology of cancer of the prostate. *Cancer* 1971; 28: 344-360.
- YOUNG JL Jr, PERCY CL, ASIRE AJ. Cancer incidence and mortality in the United States 1973-77. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1981; 57: 1-1081.
- YOUNG RH, FRIERSON HF Jr, MILLS SE, KAISER JS, TALBOT WH, BHA AK. Adenoid cystic-like tumor of the prostate gland. A report of two cases and review of the literature on "adenoid cystic carcinoma" of the prostate. *Am J. Clin. Pathol.* 1988; 89: 49-56.
- ZARIDZE D, BOYLE P. Cancer of the prostate: epidemiology

and aetiology. Br. J. Urol. 1987; 59: 493-502.