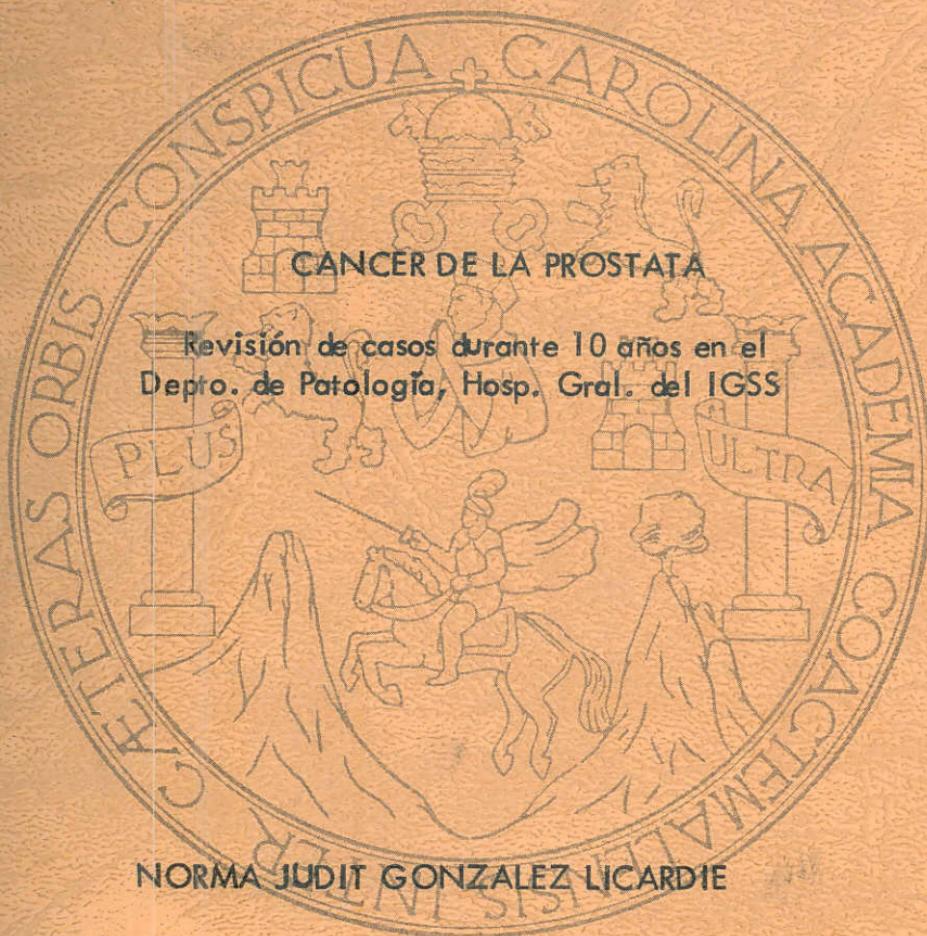


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"ADEM" es el nombre de la persona
que realizó este trabajo

PLAN DE TESIS

Página

I.	Introducción	1
II.	Objetivos	3
III.	Hipótesis	5
IV.	Material y Métodos	7
V.	Antecedentes	9
	Anatomía y fisiología	9
	Histología	9
	Etiología	10
	Epidemiología	10
	Curso Clínico	11
	Diagnóstico	12
	Exámenes de laboratorio y radiológicos	16
	Clasificación	19
	Tratamiento	24
	Pronóstico	31
VI.	Resultados	35
VII.	Discusión	57
VIII.	Conclusiones	61
IX.	Recomendaciones	63
X.	Bibliografía	65

I. INTRODUCCION

Actualmente uno de los campos más interesantes de la medicina es la investigación intensa que se está realizando sobre los distintos aspectos del cáncer, no escapando a ello el cáncer de la próstata.

El presente estudio comprende la revisión de los casos quirúrgicos de cáncer prostático diagnosticados durante 10 años (enero 1970 a diciembre 1979) en el Departamento de Patología "Dr. Helmut Herman" del Hospital General del IGSS. En él se analizaron las historias clínicas, los informes de patología quirúrgica y se revisaron los cortes histológicos para tratar de efectuar una correlación histopatológica y clínica en base a los hallazgos macroscópicos y datos contenidos en el historial de los pacientes.

Además, se analizó lo que ha sido el manejo, diagnóstico y tratamiento del carcinoma de la próstata en un hospital cuyas características semejan a los del resto del país, y compararlos con los procedimientos que actualmente se realizan en otros lugares. Con los datos obtenidos en el presente estudio y con lo que la literatura revisada actualmente aporta, se establecieron recomendaciones y guías en los diferentes aspectos en lo que concierne al manejo de esta entidad patológica en Guatemala.

II. OBJETIVOS

General:

- Realizar un estudio retrospectivo de 10 años (enero - 1970 a diciembre 1979) sobre aspectos clínicos y patológicos del cáncer de la próstata en el Hospital General del IGSS.

Específicos:

- Investigación bibliográfica sobre los últimos adelantos en cáncer de la próstata.
- Conocer la incidencia de carcinoma prostático en el Depto. de Patología "Dr. Helmut Herman" del Hospital General del IGSS.
- Realizar una reclasificación de las preparaciones histológicas diagnosticadas como cáncer prostático.
- Conocer el manejo de los pacientes y el tratamiento actual de dicha entidad en el Hospital General del IGSS.
- Según resultados del estudio, sugerir pautas de seguimiento de estos pacientes, su manejo y tratamiento.

III. HIPOTESIS

- 1o. El cáncer más frecuente de la próstata es el sarcoma.
- 2o. El tratamiento actual sobre carcinoma prostático en el IGSS es el ideal.
- 3o. La reclasificación histológica demuestra que no hay diferencia en el diagnóstico anatomo-patológico encontrado en los informes de patología.
- 4o. Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata se les realiza todos los exámenes necesarios y el seguimiento de la enfermedad es adecuado.

IV. MATERIAL Y METODOS

Recursos Humanos:

- Patólogo del Hospital General del IGSS
- Personal Técnico del laboratorio de Patología

Recursos Materiales:

- Laboratorio de anatomía patológica "Dr. Helmut Herman" Hospital General del IGSS.
- Archivo de informes de anatomía patológica y de historias clínicas.
- Biblioteca Central USAC
- Biblioteca INCAP
- Biblioteca Hospital General del IGSS
- Biblioteca Laboratorio de Patología Dr. J. Bernardo Lou y Dr. Víctor Fernández.

Métodos:

Primera Parte

Investigación bibliográfica sobre los últimos adelantos sobre cáncer de la próstata.

Segunda Parte

El presente estudio es realizado en el Depto. de Patología "Dr. Helmut Herman" del Hospital General del IGSS. Se hizo una revisión retrospectiva de los casos de cáncer de la próstata, diagnosticados en forma histológica, correspondientes a un período de 10 años (enero 1970 a diciembre 1979).

Las preparaciones histológicas fueron reclasificadas de acuerdo a la clasificación tradicional: adenocarcinoma bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado. (Ref. 1,26)

Se obtuvo la ficha clínica de cada uno de los pacientes, para llevar a cabo una correlación clínico-patológica y se eva-

greso, impresión clínica, diagnóstico histopatológico, métodos diagnósticos como exámenes de laboratorio, estudios radiológicos; estadio clínico, tratamiento y seguimiento del paciente.

V. ANTECEDENTES

ANATOMIA Y FISIOLOGIA

La próstata es un órgano glandular que envaina la porción inicial o prostática de la uretra. Está situada debajo de la vejiga, en cima del suelo perineal, delante del recto y detrás de la síntesis pélvica. Tiene la forma de un cono, ligeramente aplastada de delante atrás, de base superior, de vértice inferior. (31)

Vasos y Nervios: La arteria viene de la vesícula inferior y de la hemorroidal media. Las venas desembocan en los plexos venosos periprostáticos. Estos se distinguen en plexo anterior o de Santorini y plexos laterales. Los linfáticos van a los ganglios ilíacos externos e hipogástricos. Los nervios vienen del plexo hipogástrico. (31)

La próstata secreta un líquido alcalino claro de aspecto lechoso que contiene ácido cítrico, calcio, fosfatasa ácida y fibrinolisis. Durante la eyaculación la glándula prostática se contrae simultáneamente con las contracciones del conducto deferente y vesículas seminales de manera que el líquido lechoso de la glándula se une a la masa del semen. La característica alcalina esencial del líquido prostático puede ser muy importante para una buena fertilización del huevo. Es probable que el líquido neutralice la acidez de los demás líquidos después de la eyaculación y aumente considerablemente la motilidad y fertilidad de los espermatozoides. (16)

HISTOLOGIA

La próstata tiene consistencia firme. Está rodeada de una cápsula delgada, formada por tejido conectivo y fibras musculares lisas, que deben diferenciarse de la aponeurosis situada por fuera de ella. El parénquima está constituido por gran número de glándulas separadas; éstas se abren por conductos separados en la uretra prostática y se hallan incluidas en un estroma, mezcla de músculo liso y teji-

do conectivo fibroso. Las glándulas se dividen en tres tipos: Mucosas, submucosas y principales o externas. (17)

Esta glándula queda incompletamente dividida en tres lóbulos por los conductos eyaculadores que la atraviesan. Cada lóbulo, a su vez, está dividido en lobulillos. En los lobulillos, los conductos se ramifican hasta constituir unidades secretoras tubuloalveolares. El epitelio de las unidades secretoras y de los conductos es de tipo cilíndrico alto (excepto inmediatamente antes de penetrar en la uretra). Pueden observarse células menores redondeadas o aplanas distribuidas irregularmente por debajo de las células cilíndricas altas. El epitelio se apoya en una lámina propia de tejido conectivo rico en capilares. (17)

ETIOLOGIA

La etiología del cáncer prostático es aún desconocida y probablemente se encuentren involucrados múltiples factores. No obstante, existe evidencia de una relación con químicos carcinogénicos y estimulación hormonal como posibles agentes etiológicos, otros datos sugieren etiología viral. (1, 3, 11, 23, 30) Un hallazgo importante es la asociación entre Citomegalovirus y cáncer de la Próstata. La existencia de títulos altos de anticuerpos humorales a CMV en el suero de pacientes con cáncer de la próstata y su respuesta citotóxica específica, mediada por células, a células humanas CMV transformadas, indican esta posibilidad viral. Sin embargo, se esperan investigaciones posteriores. (24)

EPIDEMIOLOGIA

El cáncer prostático es la segunda enfermedad maligna más frecuente en el hombre en los E.E.U.U. (24) En hombres por arriba de los 50 años es el cáncer más frecuentemente encontrado en autopsias, en un 14% a 46%. (1, 2, 3, 11, 23, 30) Es causa de muerte en 7-8% de hombres por arriba de la quinta década (2), y es la cuarta causa de muerte entre todos los cánceres. (36)

La edad media de incidencia es de 70 años (3, 11, 23), y aumenta con cada década de vida después de los 50 años. Incidencia -- por grupos étnicos: $36 \times 100,000$ en total, $34.8 \times 100,000$ en blancos- y $49.9 \times 100,000$ en no blancos. (1)

De acuerdo a publicaciones recientes del Instituto Nacional de Cancer se ha detectado un aumento del 23% de la enfermedad - en los últimos 22 años, de $36.4 \times 100,000$ a $44.7 \times 100,000$ de población. En 1976 hubo 47,500 casos nuevos, de los cuales 19,300 pacientes murieron de cáncer de la próstata (Taylor, Nathan). (36)

La incidencia de carcinoma de próstata en California es mucho menor en chinos y japoneses. (1, 3) También parece haber una incidencia menor en hombres que padecen cirrosis hepática y en hombres que han sido circuncidados. (1)

En Guatemala fueron revisados 11 años de casos de carcinoma prostático en el Hospital General San Juan de Dios, (Larrave Gariñ), resultando 46 casos de cancer en 752 prostatectomías, haciendo un 6.3% estudio realizado de 1945 a 1955. (23)

CURSO CLINICO

El carcinoma oculto o "localizado" es asintomático y se detecta solamente por medio del estudio microscópico ya sean en autopsias de pacientes que han muerto por otras causas o simplemente como un hallazgo casual en especímenes quirúrgicos removidos por hiperplasia nodular. (30, 31)

La palpación rectal de la glándula es una parte importante - del examen clínico rutinario en el hombre por arriba de los 40 - años, ya que el tumor se presenta frecuentemente en el lóbulo posterior, el cual está delante del recto, y generalmente se palpa como una irregularidad dura a través de la pared rectal. El tumor - tiende a diseminarse a las vesículas seminales y pared rectal. (30, 32)

La forma clínica como se presenta esta entidad es por medio del hallazgo encontrado durante el tacto rectal o por el desarrollo de síntomas que reflejan invasión a la uretra, a la pared de la vejiga o ureteres, que son la causa de la disuria y frecuencia. La hematuria se encuentra en un porcentaje pequeño de casos, pero se presenta cuando el tumor ha invadido la mucosa de la vejiga o uretra. El dolor es un hallazgo posterior que sugiere invasión perineural, ésta se refleja a vejiga, uretra, recto, perineo y piernas, produciendo también dolor ciático. (1, 3, 30)

En algunos pacientes puede haber obstrucción rectal y edema de miembros inferiores por diseminación del tumor. El dolor lumbar y pélvico es debido frecuentemente a las metástasis óseas. El dolor dorsolumbar puede ser causado por hidronefrosis e infección urinaria. (1, 30)

Las metástasis del carcinoma de la próstata pueden ser la causa de un síndrome de coagulación intravascular. (1) La causa de muerte en estos pacientes generalmente se debe a insuficiencia renal complicada con infección, pero cierto número de pacientes muere de causas no relacionadas, como enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. (1, 32)

Los síntomas iniciales reportados por Young son: poliuria 69%, dificultad o dolor al orinar 43%, dolor 31%, retención urinaria 3% y hematuria 3%. (1)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de cáncer de la próstata fundamentalmente se realiza por medio de tacto rectal, el cual debe ser incluido en el examen físico rutinario del hombre. La palpación rectal sistemática en todos los hombres por arriba de los 40 años descubrirá una proporción sorprendente de nódulos asintomáticos. Sin embargo, algunos neoplasmas prostáticos son blandos y no forman nódulos palpables. (1, 2, 3, 11, 30, 36)

CITOLOGIA

Este método no es de mucha ayuda. Su utilización es de poco valor cuando está presente una lesión prostática palpable; en esta situación lo más indicado es una biopsia, la cual puede ser llevada a cabo con considerable exactitud y complicaciones mínimas. No hay evidencia de que el examen citológico ofrezca una detección temprana de este tumor. La aplicación más significativa de este método parece ser en la evaluación de una glándula prostática ligeramente anormal. (32)

En un estudio de 1738 pacientes asintomáticos en un caso fue positiva y en pacientes con diagnóstico comprobado de adenocarcinoma un 72.8% fue positivo. (2) De manera que una citología negativa de la secreción prostática no descarta la presencia de un carcinoma. (11)

BIOPSIA

Varios tipos de agujas y punciones han sido ideados para obtener material prostático. Los pacientes con un nódulo localizado pueden ser biopsiados adecuadamente y mientras más grande sea la lesión menos dificultad ofrece el procedimiento. La biopsia puede ser llevada a cabo por vía transrectal, perineal, transuretral o por método abierto. La cantidad de tejido obtenido por biopsia a menudo es abundante y la exactitud de diagnóstico por medio de este método es alta. (1, 2, 11, 4)

Las biopsias abiertas son utilizadas en casos seleccionados y raramente son necesarias. Al realizar secciones por congelación la exactitud del método diagnóstico es alta. (2) Las complicaciones en biopsias son comunes, pero la mayor parte no son serias; las más frecuentes son hematuria y hemorragia rectal. (1, 2, 4)

En el Centro Médico Walter Reed ha sido usada la biopsia por aguja como un método de seguimiento de pacientes después de

irradiación definitiva de cáncer prostático, pero últimamente se ha demostrado que no hay correlación en los resultados con dicho procedimiento. (12)

Se sabe que la combinación de biopsia por aguja y el estudio de Flujo Microfluorometría (FMF), como un método donde se analizan histogramas de DNA son de valor para la clasificación citomorfológica del cáncer prostático. (7)

CISTOSCOPIA

El examen cistoscópico es de valor, facilitando la identificación del cáncer prostático, porque permite la visualización de nódulos, diseminación y obstrucción de los uréteres. Es un método diagnóstico importante. (1, 2)

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

El tejido prostático estudiado en patología son especímenes quirúrgicos obtenidos por medio de biopsia o post-cirugía. Aunque la identificación morfológica del cáncer sobre secciones histológicas es considerado esencial para el diagnóstico de malignidad, mejores criterios morfológicos por medio de microscopía electrónica, histoquímica y otros suplementan la información patológica de esta entidad, como mencionaremos más adelante. Bajo el punto de vista anatomico existen controversias en cuanto a la clasificación del cáncer de la próstata, y se han realizado diferentes estudios con el objeto de determinar dentro de todas las clasificaciones que existen, cuál reúne los mejores requisitos para una buena clasificación. (1,3,11)

Algunos investigadores opinan que es mejor llevar a cabo una determinación completa del patrón de crecimiento del tumor, mientras que otros le dan importancia a características citológicas de células tumorales individuales. Además, el hecho de que-

variaciones celulares y estructurales desde las formas más benignas hasta las formas de mayor anaplasia pueden ser observadas en una sola sección microscópica, explica en parte el desacuerdo que existe en cuanto a clasificación de esta entidad. El patólogo debe decidir si tomar el patrón celular representativo o el área de mayor anaplasia celular como indicativo de el potencial de crecimiento del tumor. Un sistema de clasificación ideal debería considerar criterios de grado definibles objetivamente, reproducibles, simples y de valor predictivo en relación al potencial biológico del tumor. La mayoría de sistemas reunen estos requisitos en un grado relativamente similar. (26)

Cuando una lesión prostática es dudosa o aparenta una enfermedad no neoplásica alterada por artefactos y la hace citológicamente no diagnosticable, entonces el método histoquímico puede ser de ayuda para detectar mucoproteínas, las cuales confirman enfermedad maligna en casos equívocos. (36) Los métodos más usados son el de Kreyburg, azul alciano y el método del ácido periódico de Schiff, demostrando en un 63% de los casos cantidades variables de material positivo a mucoproteínas en el lumen de las glándulas malignas. Esto tiende a verse más en cánceres bien diferenciados y la mucina que elaboran es más ácida que neutral, postulando que puede representar un disturbio del ciclo secretorio normal. (36)

Estudios ultraestructurales de células cancerosas han dado detalles del nucleo, organelos citoplasmáticos e inclusiones. Sin embargo nada se sabe sobre la membrana del citoplasma y complejos de unión. El significado de algunas diferencias encontradas entre la membrana celular de células cancerosas y la membrana celular de la hipertrofia prostática benigna aún no prueba nada específico. (35)

Algunos estudios utilizando microscopía electrónica muestran cristales proteínicos similares a los cristaloides de Bence-Jones; lo

importante de esto, es el hecho que la detección de tales cristaloides son de ayuda diagnóstica de malignidad o de premalignidad, ya que en los casos de hipertrofia prostática benigna no se encuentran. (19)

A pesar de una literatura extensa sobre efectos prostatóficos de la prolactina, y su intervención sugerida en la etiología del cáncer de la mama, el papel de la hormona en el cáncer prostático ha recibido poca atención. Varios estudios han sugerido una conexión entre prolactina y cáncer prostático, mientras que otros no han aceptado tal asociación. El método inmunohistoquímico, utilizando inmunoperoxidasa ha permitido la visualización de sitios de unión de prolactina en tejido prostático hiperplásico y canceroso. Con refinamiento de este método y aplicación de microdensimetría podría convertirse en un método cuantitativo; ya que permitiría diferenciar características de unión hormonal entre células normales y cancerosas. (39,8)

EXAMENES DE LABORATORIO

El examen de laboratorio más significativo y usado corrientemente como ayuda diagnóstica en el carcinoma de próstata es la determinación de la fosfatasa ácida sérica. Esta enzima está presente en la próstata normal y en tejidos prostáticos cancerosos, su extensión a tejidos blandos y metástasis óseas producen una elevación de la misma. (1,11,32)

El nivel de fosfatasa ácida sérica no se eleva hasta que el tumor se ha extendido fuera de la cápsula (1,3), pero también se sabe que ésta se encuentra elevada aproximadamente solo en 2/3 de los tumores con diseminación metastásica. (11) Se pueden observar datos falsos positivos en cuanto a esta determinación, y las razones por las cuales puede estar elevada son: masaje de una próstata normal (post-tacto rectal), retención urinaria, infarto de la próstata y cualquier condición que altere la barrera entre la próstata y su circulación sanguínea. Además puede encontrarse

elevada en enfermedades tales como cáncer de la mama, mieloma, enfermedad tromboembólica, sarcoma osteogénico y trombocitopenia. (1, 32)

La determinación de fosfatasa ácida sérica "Prostática" se dice que es un indicador más efectivo de carcinoma prostático con metástasis que la determinación "Total". (1, 32, 3) Woodrod enfatizó que su modificación al método Bodansky con B-glicerofosfato es más específico. (32,29) En un intento por mejorar esta prueba, se han efectuado mediciones de fosfatasa ácida en médula ósea, ya que frecuentemente se eleva más temprano que la fosfatasa ácida sérica en adenocarcinoma prostático. (1, 32, 5)

Otra ayuda que proporciona este método diagnóstico, es que determina el estado evolutivo de la enfermedad. Cerca del 80-85 % de los pacientes con niveles elevados antes del tratamiento descienderán a niveles normales después del tratamiento, siendo esto una guía de la efectividad del mismo. Una nueva elevación de los valores enzimáticos indican activación de la enfermedad. (32)

El nivel de fosfatasa alcalina sérica está frecuentemente elevado cuando las metástasis óseas están presentes. Sin embargo un aumento de esta enzima no representa una respuesta específica de metástasis óseas y sus valores pueden permanecer altos en una forma impredecible e irregular aún después del tratamiento. (32,1)

Otras enzimas tales como: la aldolasa, transaminasas, LDH y sus isoenzimas han sido estudiadas en relación al carcinoma prostático, sin embargo ninguna parece ser tan específica en su actividad celular como la fosfatasa ácida. Está claro que el nivel sérico de la quinta isoenzima de la LDH se encuentra elevado cuando la enfermedad no está en remisión, y una disminución rápida se observa cuando la terapia hormonal es instituida. (32)

El antígeno carcinoembrionario (CEA) se ha encontrado elevado en pacientes con carcinoma prostático, pero se sabe que éste

no es específico para esta entidad. (1,3)

Las globulinas séricas alfa-2 y Beta están elevadas principalmente cuando la enfermedad ya se ha extendido. Así también, los niveles séricos de cortisol y 17-hidroxicorticosteroides pueden estar altos, llegando a ser indicativos del curso clínico de la enfermedad. (1)

Se ha demostrado una relación fuerte entre los niveles de haptoglobulina sérica y el promedio de muertes por cáncer prostático. (33)

Se ha estudiado la relación de cáncer prostático con la producción de hormonas. Broder en 1977 reportó el primer caso de carcinoma prostático con producción de gonadotropina coriónica. (8)

Otro síndrome que se ha asociado es el síndrome de Cushing produciendo ACTH. (38)

Niveles elevados de colesterol se han detectado en pacientes con carcinoma prostático, pero éste puede estar relacionado con enfermedades y trastornos diversos del tracto genitourinario como son: neoplasias testiculares, enfermedades del riñón y vías urinarias. La determinación de colesterol puede ser de valor diagnóstico aún en estadios clínicos tempranos del carcinoma prostático. (5,21)

EXAMENES RADIOLOGICOS

La radiología es de gran utilidad para el estudio de las metástasis producidas por el cáncer de la próstata, las cuales se observan principalmente en huesos y pulmones. Los huesos frecuentemente afectados son los pélvicos y sacros 85%, vértebras lumbares 59%, fémur 35%, vértebras dorsales 23% y costillas 22%. (1,11,-3)

Las metástasis pulmonares dan un patrón radiológico bastante característico en forma de nódulos radio opacos, que ocasionalmente pueden tomar un patrón intersticial linear. (1,3,11)

Para demostrar el origen prostático de las metástasis, la inmunohistoquímica indirecta ha sido de ayuda al determinar que una de las isoenzimas de la fosfatasa ácida está presente aún cuando el tejido se ha fijado en formaldehído, lo cual no sucede con otros tumores metastásicos. (10, 20)

Otros estudios radiológicos de valor para determinar la naturaleza y comportamiento del cáncer prostático son: pielograma, uretrografía, vesiculografía, enema de bario y linfangiografía. (1, 3, 29)

La centellografía (polifosfato 99mTc) ha demostrado ser la prueba más sensitiva para detectar las metástasis óseas en un 20% más que las radiografías óseas. (1, 3, 11, 32)

CLASIFICACION HISTOLOGICA

La apariencia morfológica del cáncer de la próstata ha sido bien descrita y generalmente es considerada no controversial; sin embargo los criterios histológicos para su clasificación de acuerdo al grado de malignidad no están bien comprendidos ni aceptados en su totalidad. (32, 26, 14)

El hecho de que variaciones celulares y estructurales, desde las formas más benignas hasta las anaplásicas pueden ser observadas en una sola sección microscópica, esto explica en parte el desacuerdo que ha existido. El patólogo debe decidir si tomar el cuadro celular más representativo o el área de mayor anaplasia celular, como indicativo de grado de malignidad. (32, 26)

Una clasificación adecuada es obligatoria cuando se hace el diagnóstico de cáncer prostático, si la elección del tratamiento y --

las predicciones de sobrevida van a determinarse apropiadamente. (32, 26, 14, 1)

La mayoría de los carcinomas prostáticos son "Adenocarcinomas" y suman el 97% de todos. Los tumores restantes son los -sarcomas, carcinoma escamoso, carcinoide, etc. (32, 26, 1, 25)

Las clasificaciones histológicas del carcinoma prostático - son numerosas y algunas veces confusas. El diagnóstico histopatológico de esta entidad se basa principalmente en dos criterios: Anormalidades en el tamaño, configuración y disposición de los acinos y anormalidades citológicas de células individuales. (1, - 32, 30) La evidencia de invasión perineural, perivasicular o capsular es una ayuda diagnóstica, aunque no esencial. (1, 32, 11, 30)

La clasificación histológica tradicional es: Adenocarcinoma bien diferenciado; Grado I, adenocarcinoma moderadamente diferenciado; Grado II y adenocarcinoma pobremente diferenciado, Grado III. (1, 3, 22, 26, 30, 11)

Otras clasificaciones han surgido utilizando diferentes -- criterios histopatológicos que describiremos a continuación:

Sistema Gleason:

Este sistema está basado en el grado de diferenciación -- glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación al estroma prostático.

Grado I Glándulas individuales, uniformes, separadas y sólidamente unidas.

Grado II Glándulas individuales, uniformes, separadas y unidas holgadamente.

Grado III Glándulas variantes, individuales separadas, distribuidas en una forma variable y/o exactamente fijas, masas papilares/cribiformes.

Grado IV Masas infiltrantes de glándulas fusionadas (Cuadro pa-
pilar, cribiforme o completamente sólido, células obs-
curas o células claras).

Grado V Tumor anaplástico infiltrante y/o "comedocarcinoma"

El sistema Gleason asigna un grado histológico que - depende de el cuadro primario predominante y de cualquier cuadro secundario. Al respecto, éste difiere de otros sistemas, quienes clasifican el grado histológico en base a la porción más indiferenciada o a la porción más representativa del material examinado. La experiencia ha demostrado que es un sistema fácil, ra- zonable y reproducible. (Cáncer, octubre 1979-Cooperativa de administración de veteranos, 26)

Sistema Mostofi:

Es el sistema que depende básicamente de dos carac-
terísticas:

1. Grado de anaplasia nuclear: leve, moderada y marcada y 2.-
Patrón de diferenciación glandular: grande, pequeña, cribiforme,
columnas y cordones.

En contraste al sistema Gleason, éste considera dife-
renciación y anaplasia como expresiones que demuestran la acti-
vidad biológica del tumor. (Cáncer, octubre 1979-Instituto de-
Fuerzas Armadas de Patología, 26)

Sistema Gaeta:

Este sistema combina las características histológicas:

del cuadro glandular y la citología nuclear. Los elementos esenciales de este sistema se resumen a continuación:

GRADO	GLANDULAS	CELULAS
I	Bien definidas, medianas y grandes. Separadas por escaso estroma.	Uniformes y de tamaño normal. Nucleolo puede estar presente, pero inconspicuo.
II	Medianas y pequeñas. Moderada cantidad de estroma.	Poco pleomorfismo, nucleolo prominente.
III	Acinis pequeños. Frecuente pérdida de organización glandular. Cuadro cribiforme y esciroso.	Pleomorfismo pronunciado. Nucleo frecuentemente vesicular. Nucleolo acidófilo.
IV	Masas de células tumorales redondas, expansivas. No formación de glándulas.	Pequeñas o grandes, uniformes o pleomórficas con significante actividad mitótica.

El sistema Gaeta demostró tener simplicidad, objetividad y reproducibilidad. (Cáncer, octubre 1979-Proyecto Nacional de Cáncer Prostático de los E.E.U.U., 26)

Sistema de la Clínica Mayo:

Este sistema distingue cuatro grados, bajo las determinaciones de 7 criterios: 1. estructura acinar, 2. estructura individual celular, 3. características nucleares, 4. presencia de nucleolo, 5. características citoplasmáticas, 6. actividad mitótica y 7. grado de invasión.

Como el sistema Mostofi y Gaeta, este designa el grado del tumor en base a las características predominantes y no provee el grado primario y secundario como lo hace el sistema Gleason. (26)

Según el estudio multidisciplinario de estos cuatro sistemas, el sistema Gleason podría tentativamente ser adoptado como punto de referencia para la clasificación, necesitándose de otros métodos para determinar el potencial de crecimiento del tumor, ya que el sistema Gleason no utiliza las características celulares o nucleares. (26)

ESTADIOS

Para elegir un tratamiento apropiado y determinar predicciones de sobrevida adecuadas, se necesita tener grupos homogéneos de pacientes. Por lo tanto los pacientes con carcinoma de la próstata son clasificados en estadios, basándose en la extensión o diseminación del tumor.

Estadio I (A)

- carcinoma oculto (encontrado en especímenes de resección transuretral, realizada por una condición benigna).
- Carcinoma latente (descubierto en la autopsia).

Estadio II (B)

Cáncer confinado dentro de la cápsula prostática, sin elevación de la fosfatasa ácida.

Estadio III (C)

- carcinoma aparentemente confinado dentro de la cápsula que está acompañado por una elevación de la fosfatasa ácida.

- b. carcinoma que no está confinado dentro de la cápsula, que se ha extendido a estructuras extracapsulares (vesículas seminales, uretra, vejiga, etc.) con o sin elevación de la fosfatasa ácida.

Estadio IV (D)

Cárcinoma con invasión demostrable a hueso o región extrapélvica.
(1,11,32,3,30)

La clasificación TNM de la U.I.C.C. también es útil y algunos centros la utilizan. (11,32,30)

TRATAMIENTO

- Cirugía:

La prostatectomía radical puede llevarse a cabo por vía perineal, retropubica o transacra. Son removidos quirúrgicamente la próstata, vesículas seminales y un fragmento del cuello vesical. La operación es seguida de impotencia en un 90% de casos. Otras complicaciones pueden ser fistulas perineales y dificultad en el control urinario. La mortalidad debido a este tipo de operación es de 1.5%. (1,2,3,30,11,32)

La prostatectomía ha sido reservada para una minoría de pacientes, debido a que muy pocos casos de cáncer prostático son diagnosticados en estadio operable, o sea aquellos carcinomas que no se han extendido fuera de la cápsula. (37, 32)

Por muchos años se ha considerado la prostatectomía radical como el tratamiento de elección para pacientes con cáncer prostático temprano. Sin embargo, el problema de esta entidad es complicado por dos razones: 1. la enfermedad ocurre principalmente en hombres viejos, en quienes el riesgo de muerte

por otras causas es alto, 2. No hay una evidencia directa de que muchas de estas lesiones tempranas, las cuales tienden a ser bien diferenciadas histológicamente, progresarán a cáncer metastásico y sintomático. (1,11,3,2)

Las indicaciones quirúrgicas son para los estadios I y II (A y B), pero revisiones recientes de la administración de veteranos (37), en base a datos disponibles respecto a sobrevida más las complicaciones ya conocidas, sugieren que el tratamiento quirúrgico debe ser reservado para casos seleccionados y frecuentemente éste es usado solamente en casos en estadio II. Por eso, para algunos la prostatectomía radical es una forma de terapia no justificada en pacientes con cáncer prostático encontrado incidentalmente, estadio I. Una gran proporción de estos pacientes no morirán de cáncer prostático. (9, 37)

Aunque los promedios de sobrevida en cáncer prostático localizado es casi el mismo con tratamiento conservador que con prostatectomía radical, más pacientes son curados por remoción total de la glándula. (37)

CONTROL ANDROGENO

Huggins y Hodges fueron los primeros en demostrar la relación entre cáncer prostático y andrógenos e introdujeron el tratamiento endocrino y la orquiectomía. (1,11,32)

El tratamiento endocrino ha llegado a ser una forma dominante de terapia en el carcinoma prostático, en parte porque cuando éste se diagnostica la mayoría se encuentran en estadio avanzado y porque varios pacientes están en edad y en condiciones generales que el tratamiento quirúrgico sería difícil (13)

Los esteroides se emplean principalmente en aquellas lesiones que no responden a otro tipo de terapia o en casos avanzados de la enfermedad. (1,11,32,27) El momento de iniciar la

terapia endocrina aún permanece como un punto discutible. Varios urólogos prefieren iniciarla hasta que se presenten síntomas tales como dolor óseo u obstrucción urinaria, o hasta que la progresión del tumor se manifieste. El tratamiento temprano en el curso de la enfermedad no es probable que ayude, pero sí puede causar considerable daño. (11,37,32)

La terapia endocrina es efectiva en 70-80% de los casos avanzados y del 20% de pacientes que no responden a este tratamiento, la mayoría se vuelven refractarios 2 a 3 años después de iniciar el tratamiento. Cuando este ocurre, continuar la terapia generalmente es inefectiva. (1,11,32,13)

Algunas investigaciones tratan de determinar porqué existen carcinomas prostáticos que no responden a la terapia endocrina, y nos han demostrado en análisis especiales de tejido prostático canceroso la ausencia de receptores esteroideos, y en base a esto su respuesta negativa al tratamiento. La determinación de estos receptores podría ser de valor al individualizar la terapia del carcinoma prostático. (13,34)

En otro estudio ultraestructural de tejido canceroso, en el cual se clasifican células tipo I (luminosas) y células tipo II (oscuras), determinan que el carcinoma que no responde al tratamiento endocrino posee células basales tipo II abundantes. Se postula que las células tipo II y algunas tipo I no responden a esta terapia, por lo tanto se sugiere un tratamiento en base a radiación o quimioterapia para destruir estas células que no responden, antes de que tengan la oportunidad de proliferar y desarrollar un carcinoma prostático refractario. (34)

La remisión típica por medio de este tratamiento es caracterizada por el pronto alivio del dolor óseo y los síntomas urinarios. Los cambios objetivos incluyen la regresión del crecimiento prostático y el retorno de niveles elevados de fosfatasa ácida-

a valores normales. Las metástasis óseas pueden desaparecer completamente y ser reemplazadas por hueso nuevo. El crecimiento de los ganglios linfáticos disminuye, algunas veces completamente. La fosfatasa alcalina puede elevarse debido a la reparación ósea; en otros casos no hay cambio o puede estar disminuida. (1, 32, 30)

El estrógeno más usado actualmente es el dietiletilbestrol -- (DEB). El efecto secundario más común es la ginecomastia. Otros efectos secundarios, pero menos frecuentes son los vómitos, náusea, retención de sodio y edema. La dosis usual de DEB es de 5 mg.; no hay ninguna ventaja al usar dosis más altas, pero reduciendo la dosis a 1 mg. diario se reduce la incidencia de complicaciones. (1, 32, 37, 28)

En un estudio realizado en el Hospital de Veteranos en USA, se encontró que el empleo de estrógenos causa un aumento significativo en complicaciones tromboembólicas en pacientes que han recibido la terapia por un tiempo prolongado. (1,11,32,28, - 27)

El mecanismo por el cual los estrógenos aumentan las complicaciones cardiovasculares aún no es bien conocido. La retención de sodio y sus secuelas es una posibilidad. Además las alteraciones en el sistema de coagulación sanguínea, las cuales ocurren con niveles estrogénicos elevados, podrían aumentar el riesgo de trombos. Sin embargo, no hay ningún aumento en el porcentaje de mortalidad por embolia pulmonar en los grupos tratados. (37)

Otras preparaciones estrogénicas han sido recomendadas, como el Clorotrianisene (Tace); estrógenos de larga duración, poliestradiol (estradiol) usado a intervalos mensuales; difosfato de dietiletilbestrol (stilphostrol) para uso IV. Parece ser de especial ventaja, estas infusiones intravenosas en el control de las exacerbaciones agudas de la enfermedad. (37, 32)

La oportunidad de escoger entre orquidectomía o administración de estrógenos es pocas, en relación a efectos inhibidores en el carcinoma prostático. Sin embargo, la orquidectomía tiene la ventaja de asegurar la remoción completa del estímulo-testicular. Además, la experiencia común demuestra que no todos los pacientes reciben los estrógenos a cabalidad. También debe tomarse en cuenta que no todos los pacientes aceptan la orquidectomía y el trauma psicológico que este procedimiento puede ocasionar. (32, 37)

La terapia solo con estrógenos o solo con orquidectomía parece proporcionar todos los beneficios clínicos que puede proporcionar una técnica que use ambos tipos de tratamiento. (1, - 11, 32, 37)

El tratamiento hormonal previo al quirúrgico debe ser considerado en pacientes cuyas lesiones carcinomatosas están muy avanzadas. Con el tratamiento hormonal un número significativo de cáncer inoperable regresará al grado que permita una operación radical. (1, 32)

Los resultados de la adrenalectomía e hipofisección en pacientes seleccionados con carcinoma prostático diseminado, deja poca duda sobre los cambios subjetivos indeseables que a menudo acompañan estos procedimientos. Son poco frecuentes las indicaciones objetivas de alteración en la actividad del tumor, - además, la prolongación en la sobrevida en estos pacientes no es usual. Este tipo de tratamiento es usado muy poco en el manejo del paciente con cáncer de la próstata. (32)

El tratamiento con P₃₂ es de algún valor en las lesiones metastásicas óseas. El valor del Acetato de Cyproterona - (antianandrógeno) está siendo evaluada. (11)

La aplicación terapéutica de 18 Stroniu para el alivio del dolor óseo en el carcinoma prostático fue reportado. Los

resultados fueron positivos, obteniendo mejoría clínica significativa. Aún no se han encontrado signos de toxicidad. El aumento de la fosfatasa alcalina fue interpretado como una indicación de la reactivación de osteoblastos y las indicaciones de tal terapia son discutidos. (15)

La eficacia de drogas antineoplásicas en el tratamiento de esta entidad es difícil de evaluar, ya que este tumor frecuentemente carece de lesiones medibles y objetivas. El uso de DDP - (Cisdiaminodichlorido Platinum II) aún es discutido. (40)

Los agentes citotóxicos no hormonales no han sido evaluados adecuadamente en el tratamiento del cáncer de la próstata. Pocos agentes tales como la mostaza nitrogenada, 5-Fu, actinomicina D, ciclofosfamida y vincristina han sido usados en pocos pacientes con respuesta positiva en un promedio de 10 a 20% - de pacientes.

RADIOTERAPIA

En años anteriores se creía que el carcinoma prostático era radioresistente, ya que los clínicos interpretaban la radiosensibilidad por medio de la rapidez de regresión del tumor, la cual no ocurría durante la irradiación del cáncer de la próstata. Esto puede ser explicado por las reglas de radioterapéutica propuesta por Del Regato: Los tumores que crecen lentamente, bajo radiación presentan regresión lenta; así como tumores de crecimiento rápido, tienen reopresión inmediata. (1,11,18,32)

La experiencia acumulada en los últimos años, nos indica que la radioterapia tiene un papel curativo para los tumores localmente invasivos y para aquellos moderadamente extensos (a través de la cápsula prostática). También es efectiva para aliviar el dolor óseo producido por las metástasis y ocasionalmente para aquellos que no responden a la terapia hormonal. (1,11,32)

La radioterapia previene fracturas patológicas o complicaciones neurológicas resultantes de la localización y extensión de las metástasis óseas. (1, 32)

Cerca del 40-50% de los pacientes con carcinoma prostático presentan tumores aún localizados en la pelvis, sin embargo inoperables por la extensión extracapsular. Anteriormente estos pacientes eran tratados con terapia endocrina, pero la radioterapia se convirtió en un elemento importante en el manejo de estos pacientes, ya que varias investigaciones reportaron una incidencia alta de complicaciones cerebro-cardiovasculares con el uso de estrógenos. (28, 1, 11)

La técnica de este tratamiento depende de la condición del paciente, la extensión y localización del tumor y la modalidad de radiación a ser usada. En general la radiación con supervoltaje es la que se usa satisfactoriamente. Si la modalidad de supervoltaje no está disponible, la dosis de radiación del aparato de kilovoltaje debe ser ajustado para proteger la piel. La dosis sobre el eje central es de 6,500 a 7,000 rads a la próstata y dosis moderadas de 5,000 a 5,500 rads a ganglios linfáticos. (11, 32, 18)

La radioterapia con supervoltaje fue introducida en el año 1930, sin embargo, no fue usada ampliamente debido a su costo y la necesidad de mayor investigación. (18) Las ventajas de esta terapia son su mejor tolerancia por el tejido normal, efectos escasos en la piel, mejor penetración y menor margen de dispersión. Además, en el 75% de los pacientes mantiene su potencia sexual y no se encuentra incontinencia. (1, 11, 32, 28)

El supervoltaje es usado a dosis de 3,000 a 3,500 rads, enviados a la base del tumor en una forma rotativa por un período de 2 a 3 semanas. En pacientes con dolor óseo se usan 2,000 a 4,000 rads en una semana o aún una sola exposición de 1,000 a 1,200 rads son usados ocasionalmente con buenos resultados.

Si el tratamiento es dirigido a campos grandes y sitios múltiples, para evitar al mínimo la morbilidad de este tratamiento, es necesario reducir las dosis de exposición y consecuentemente un tiempo de tratamiento más largo. (32, 28)

La combinación de radioterapia con tratamiento hormonal permanece como un punto controversial en el manejo del carcinoma prostático. En las series de Standford, fue concluido que la manipulación hormonal no influyó favorablemente en los resultados de sobrevida. (18)

El implante intersticial de oro radioactivo es un procedimiento altamente especializado y ha dado excelentes resultados en algunos grupos clínicos. Sin embargo, su empleo no se ha difundido. (1, 11, 32) Witmore encontró que el I_{125} es preferible al oro radioactivo. (11)

Según Flocks este procedimiento tiene un lugar definitivo en el tratamiento de la lesión local en pacientes con carcinoma prostático (estadio A y B). (32)

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con cáncer de la próstata depende de varios factores como grado histológico, estadio clínico y tratamiento empleado. El grado histológico del tumor es uno de los factores más importantes para determinar el crecimiento del mismo y la sobrevida del paciente. Se ha demostrado que la sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma bien diferenciado, prescindiendo del tratamiento, es relativamente buena. (22) En 1978 William Kern reportó que un 74% sobrevivían 5 años y solamente el 40% morían de la enfermedad o era conocido que presentaban enfermedad recurrente. El adenocarcinoma indiferenciado tiene un mal pronóstico; con un promedio de sobrevida del 10-20% en 5 años, sin tomar en cuenta el estadio de la enfermedad. (28, 1, 32, 22)

En una serie de pacientes, en quienes se descubrió adenocarcinoma de la próstata por medio del examen rutinario, se demostró que un 91% tuvieron una sobrevida de 5 años y un 69% de 10 años. (1)

La Administración de Veteranos (VACURG) reportó que los pacientes en estadio I y II presentaban un 70% de sobrevida a los 5 años después de prostatectomía radical. Pacientes en estadio III, quienes recibían varios procedimientos paliativos, tuvieron el 50% de sobrevida de 5 años y los que presentaban estadio IV tuvieron el 25%. En un reporte posterior concluyeron que el tratamiento radical no está justificado para carcinoma en estadio I, ya que solamente un 6.8%, en una serie de pacientes en estadio I, desarrolló evidencia de carcinoma infiltrante y no hubo muertes por cáncer. (32, 1, 9)

Jwett reportó que el promedio de sobrevida a los 15 años, después de prostatectomía radical para el G-I fue de 28% y para el G-II el 32%. Bauer y colaboradores han reportado que después de prostatectomía radical, 47% de pacientes con cáncer oculto vivieron 10 años y los estrógenos no influenciaron la sobrevida del paciente. (32, 1)

Aunque la terapia estrogénica causa una modesta disminución en la mortalidad, esta disminución es sobrecargada por una elevación substancial del promedio de mortalidad por otras causas, principalmente por enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares. (37) Emmett y colaboradores encontró en una serie de pacientes con cáncer prostático G-I que un 54% sobrevivían 10 años sin tratamiento endocrino y un 47% sobrevivían 10 años con terapia endocrina. (32)

Pérez y colaboradores en 1977, reportó el promedio de sobrevida en todos los pacientes tratados con radioterapia controlados durante 10 años, un 60% para el grupo con tumor localizado

do a la próstata y un 40% para aquellos con extensión extracapsular. No hubo diferencia significativa en la sobrevida de pacientes tratados solo con radiación o combinado con terapia hormonal. (28)

La invasión de ganglios periaórticos tiene un mal pronóstico, ya que desarrollan metástasis a distancia. (28)

Se sabe que disminuyen el promedio de sobrevida los factores como cambios obstrutivos en el pielograma, iniciar la radioterapia 6 meses después de haber hecho el diagnóstico y usar una dosis menor de 6,500 rads al utilizar kilovoltaje. (18)

La delineación de factores, quienes influyen en la sobrevida tienen grandes implicaciones para el descubrimiento y determinación de nuevas modalidades de tratamiento. Berry en 1979 reportó los siguientes factores de valor pronóstico: la edad (mayor de 65 años), grado de dolor óseo, estado general, sitios de metástasis, elevación de la LDH o SGOT, elevación de la fosfatasa ácida o alcalina, hipoalbuminemia e hiperprolactinemia. El valor específico de estos factores individualmente o reunidos aún no está claro. (6)

La ausencia o presencia de invasión perineural parece no afectar el pronóstico. La penetración de la cápsula e invasión de vesículas seminales reducen significativamente la sobrevida. (1, 32)

El pronóstico en el hombre relativamente joven con carcinoma prostático no es diferente de los hombres más viejos. Los sarcomas y el carcinoma de células transicionales tienen un mal pronóstico. (1)

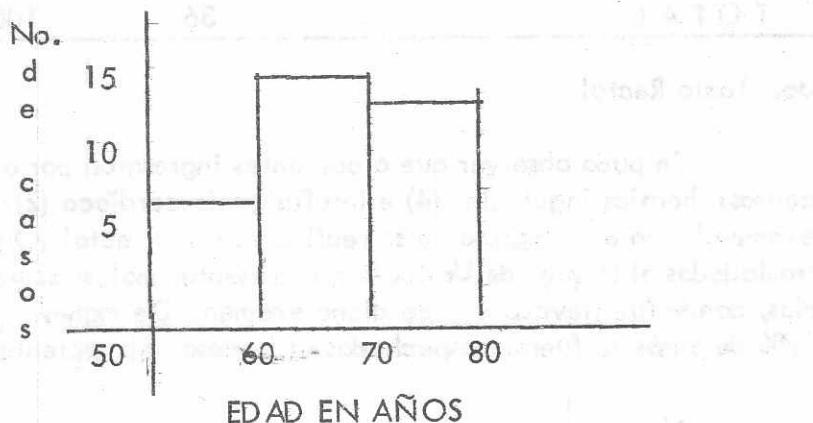
Es un tanto difícil comparar los resultados obtenidos en diferentes series utilizando diferentes modalidades de tratamiento, ya que no se han estudiado grupos comparables de pacientes.

VI RESULTADOS

1o. Edad

En nuestro estudio sobre carcinoma prostático encontramos - que la mayor frecuencia se presentó en la década de los 60 años, 15 casos (41.5%) y en la de los 70 años, 14 casos (39%). El paciente de menor edad fue de 52 años y el de mayor edad de 79 - años.

Gráfica No. 1 Frecuencia por edades



2o. Motivo de Consulta

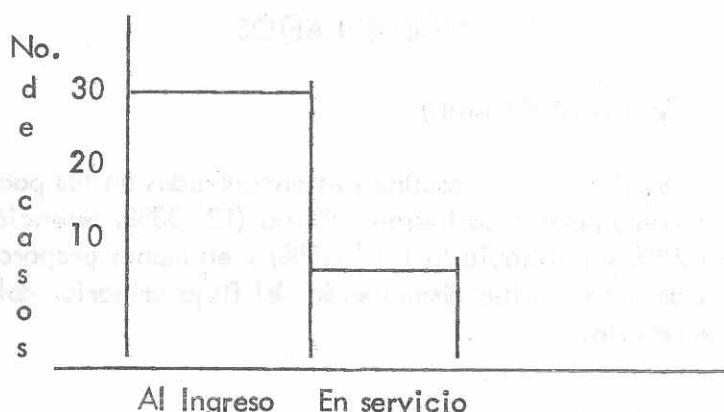
Los síntomas predominantes encontrados en los pacientes con carcinoma prostático fueron: disuria (12) 33%, retención urinaria (10) 28% y poliaquiuria (7) 19.5%; y en menor proporción el motivo de consulta fue disminución del flujo urinario, dolores óseos y hematuria.

Cuadro No. 1 Motivo de Consulta

Motivo de Consulta	No. de Casos	%
Disuria	12	33
Retención urinaria	10	28
Poliuria	7	19.5
Disminución del flujo urinario	4	11
Dolores óseos	2	5.5
Hematuria	1	3
TOTAL	36	100%

3o. Tacto Rectal

Se pudo observar que 6 pacientes ingresaron por otras causas: hernias inguinales (4) e insuficiencia cardíaca (2); en el examen físico a su ingreso no se realizó el tacto rectal y fueron trasladados al Depto. de Urología por presentar molestias urinarias, donde fue llevado a cabo dicho examen. De manera que un 17% de casos no fueron sospechados al ingreso del paciente.



TAUTO RECTAL

Con respecto a las características de la glándula prostática - al tacto rectal, podemos decir que no fueron mencionadas en varios casos y predominó la consistencia dura y nodular (16), 44.5%.

Cuadro No. 2 Características de la glándula prostática al tacto Rectal.

Características	No. de casos	%
Consistencia dura y nodular	16	44.5
Consistencia semidura	3	8.3
Consistencia petrea	3	8.3
Consistencia blanda	3	8.3
No mencionan características	11	30.5
TOTAL	36	100 %

4o. Impresión clínica:

Los datos nos demuestran que en la mayoría de casos se tenía la impresión clínica de Hipertrofia Prostática Benigna (20) 55%, sospechando carcinoma en 17% (6) y se hizo diagnóstico de carcinoma prostático en base a historia clínica y examen físico en un 28% (10).

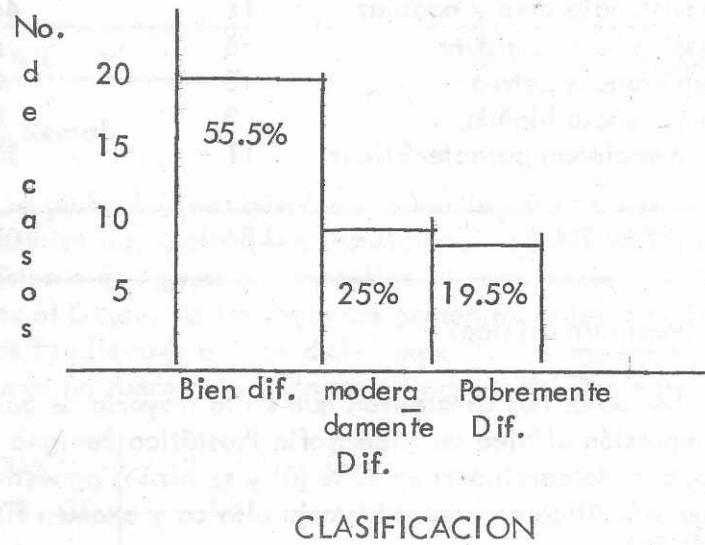
Cuadro No. 3 Impresión Clínica

Impresión Clínica	No. de casos	%
Hipertrofia Prostática benigna	21	58.3
Cáncer prostático a descartar	6	17
Cáncer prostático	10	28
TOTAL	36	100%

5o. Diagnóstico histopatológico:

Pudimos observar que el 14% (5) no fueron clasificados, denominándoles únicamente adenocarcinoma de la próstata, al realizar la revisión histológica se colocaron en la clasificación correspondiente. Predominó el diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma bien diferenciado (20) 55.5%, sabemos que este tipo de adenocarcinoma tiene un mejor pronóstico.

Gráfica No. 3 Diagnóstico Histopatológico



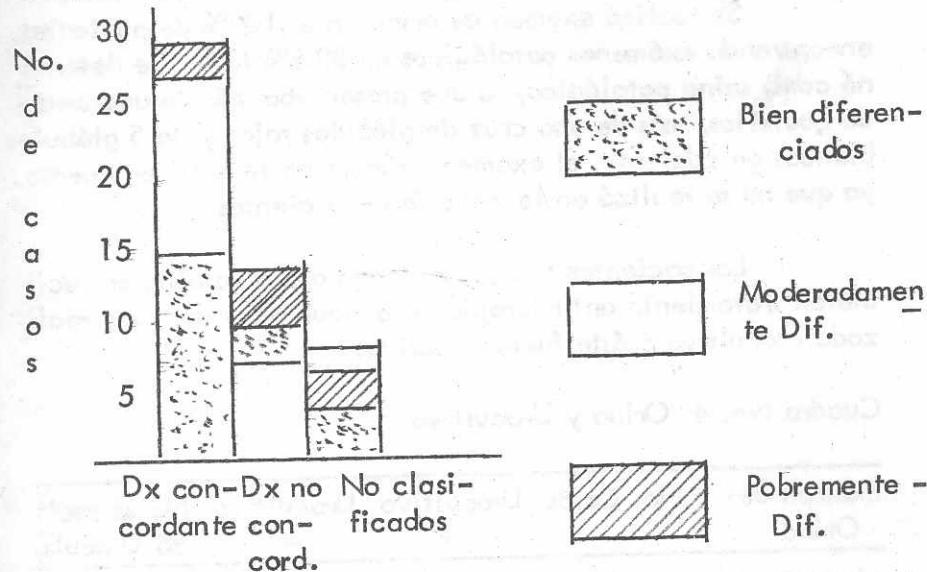
6o. Revisión de Cortes Histopatológicos:

La revisión de los cortes se realizó en base a los parámetros mencionados en material y métodos, utilizando la clasificación tradicional.

Dicha revisión se llevó a cabo en un 96% del total de casos de carcinoma prostático (47). El diagnóstico de revisión fue igual al diagnóstico anterior 28 casos, 60%, no concorda-

ron diagnósticos con respecto a su diferenciación en 13 casos, 27% y un 13%, 6 casos no fueron clasificados.

Gráfica No. 4 Revisión de Diagnósticos Histopatológicos



REVISION DE CORTES HISTOLOGICOS

De los 13 casos en los cuales no concordó diagnóstico histopatológico, un 77% demostró menor diferenciación y un 23% demostró mejor diferenciación.

Se encontró otro tipo de células en 8 casos (17%).

Se determinó invasión perivascular en 10 casos, 21%; perineurial 8, 17% e invasión en ambos 8 casos, 17%.

7o. Laboratorios:

- Orina y Urocultivo

Se realizó examen de orina en el 100% de pacientes, encontrando exámenes patológicos en 88.8% (32). Se determinó como orina patológica, la que presentaba más de una cruz de bacterias, más de una cruz de glóbulos rojos y de 5 glóbulos blancos en adelante; el examen químico no se tomó en cuenta, ya que no se realizó en la mayoría de pacientes.

Los pacientes que presentaban orina patológica recibieron tratamiento antimicrobiano, aunque no se hubiera realizado urocultivo o éste fuera negativo.

Cuadro No. 4 Orina y Urocultivo

Examen de Orina	No. Casos	Urocultivo	Urocultivo	No se reali- zó Urocult.
		+	-	
Normales	4	-	4	-
Patológicos	32	18	2	12
T O T A L	36	18	6	12

- Fosfatasa ácida

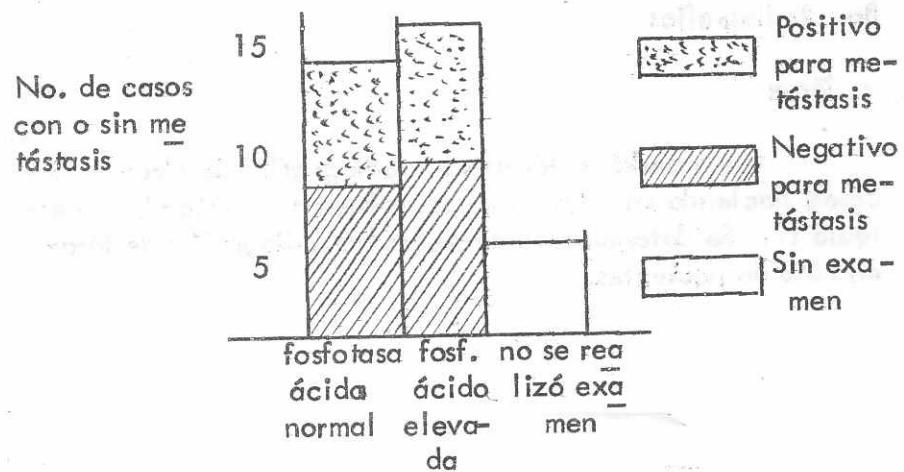
La determinación de fosfatasa ácida sérica es uno de los exámenes importantes y sencillos de realizar en el carcinoma prostático. En los casos diagnosticados, la mayoría presentó esta enzima elevada (44%) y los valores fueron normales en 39%. Dicho examen no fue llevado a cabo en 17% de los casos.

Cuadro No. 5 Fosfatasa ácida

Fosfatasa ácida	No. de casos	%
Elevada	16	44
Valores normales	14	39
No se realizó el examen	6	17
T O T A L	36	100%

Se observa que a pesar de tener valores normales de fosfatasa ácida pueden encontrarse metástasis óseas, de 14 casos con valores normales un 36% presentó metástasis óseas y a la inversa, pueden encontrarse valores elevados de la enzima y no presentar metástasis 60%. Se hace notar que no se tomó en cuenta si el tacto rectal se realizó posterior a la determinación de esta enzima.

Gráfica No. 5 Valores de fosfatasa ácida sérica.



- Fosfatasa alcalina

La determinación de esta enzima no se realizó en la mayoría de pacientes, 58%. Se encontró elevada solamente en un 17%.

Cuadro No. 6 Determinación de fosfatasa alcalina

Fosfatasa alcalina	No. de casos	%
Elevada	6	17
Valores Normales	9	25
No se realizó el examen	21	58
T O T A L	36	100%

Los valores de Nitrógeno de Urea y Creatinina (QQ SS) se encontraron elevados en 6 casos, los cuales corresponden a los pacientes que presentaron problema renal. La determinación de glucosa fue anormal en 3 casos, que corresponden a los pacientes que presentaban diabetes asociada.

8o. Radiografías

- Tórax

Se observó metástasis en radiografías de tórax en 6 casos, haciendo un 17%, estos casos fueron clasificados en estadio IV. Se determinaron normales las radiografías de tórax en 75% de pacientes.

Cuadro No. 7 Rayos X de Tórax

Rayos X de Tórax	No. de casos	%
Normales	27	75
Positivos para metástasis	6	17
No se realizó examen	3	8
T O T A L	36	100%

- Serie Metastásica

Este examen no se realizó en la mayoría de casos, 42% (15). Se detectaron metástasis en 22% (8). En ningún caso se llevó a cabo centellografía ósea.

Nota: Si tomamos en cuenta únicamente los casos a quienes se les hizo serie metastásica, observaremos que el porcentaje de casos positivo para metástasis aumenta a un 38%.

Cuadro No. 8 Serie Metastásica

Serie Metastásica	No. de casos	%
Normales	13	36
Positiva para metástasis	8	22
No se realizó el examen	15	42
T O T A L	36	100%

- Pielograma

No se llevó a cabo pielograma en 28% (10). En ningún caso se determinó invasión de ganglios. Se detectó hipertrofia prostática en 42% (15). El problema que predominó como consecuencia del carcinoma prostático fue la pielonefritis crónica en 8% (3).

Cuadro No. 9 Pielograma

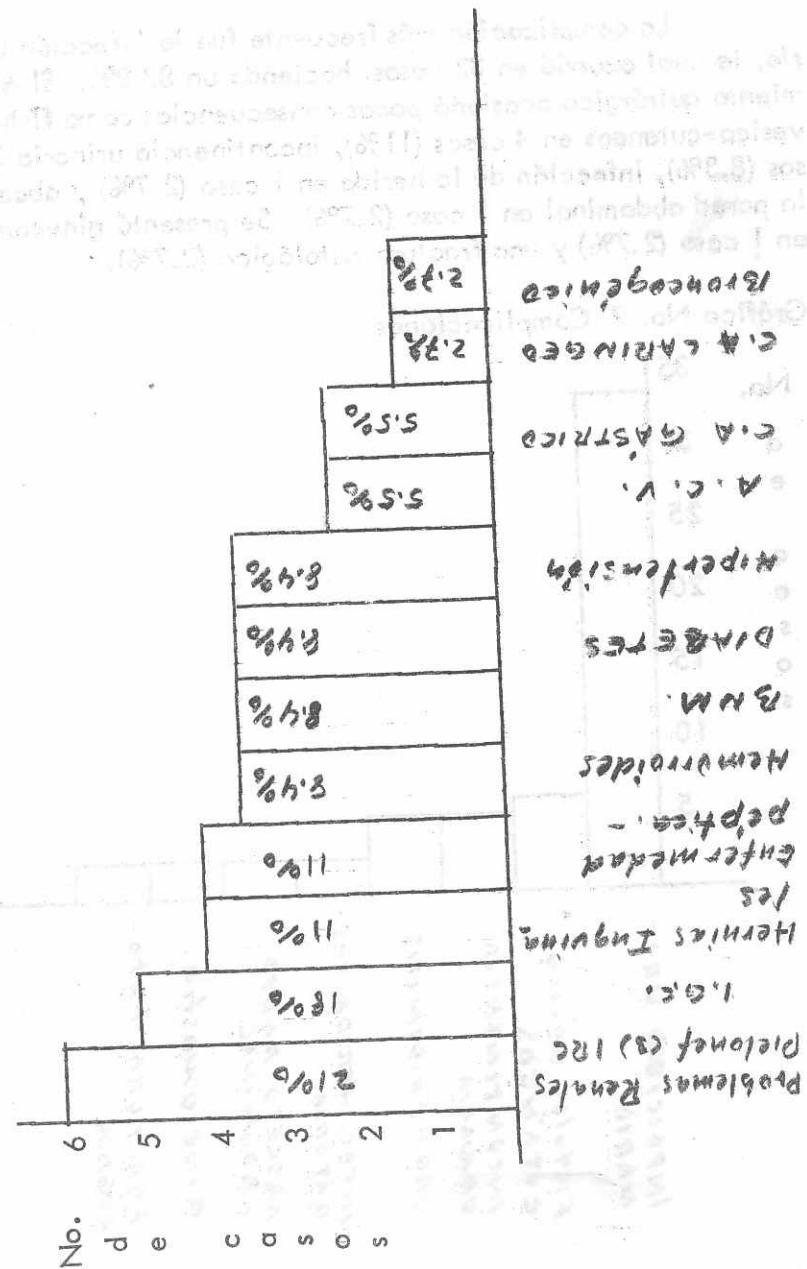
Pielograma	No. Casos	%
Hipertrofia prostática	15	42
Pielonefritis crónica	3	8
Riñón Izq. en herradura	1	3
Hipertrofia de cálices y uréteres	2	5
Riñón Der. No Funcionante	1	3
Obstrucción distal ureter I.	1	3
Pielograma normal	3	8
No se realizó el examen	10	28
T O T A L	36	100%

9o. Enfermedades concomitantes

El carcinoma prostático ocurre en hombres añosos, en quienes múltiples enfermedades pueden estar asociadas a esta entidad. En 78%, 28 casos ocurrieron enfermedades concomitantes. Las más frecuentes son los problemas renales 6 casos, 21% y la insuficiencia cardíaca congestiva 5 casos, 18%. Las restantes se distribuyen en una serie de entidades que se demuestran en la gráfica.

Nota: Se encontró un caso de cáncer múltiple (carcinoma prostático, laringeo y gástrico).

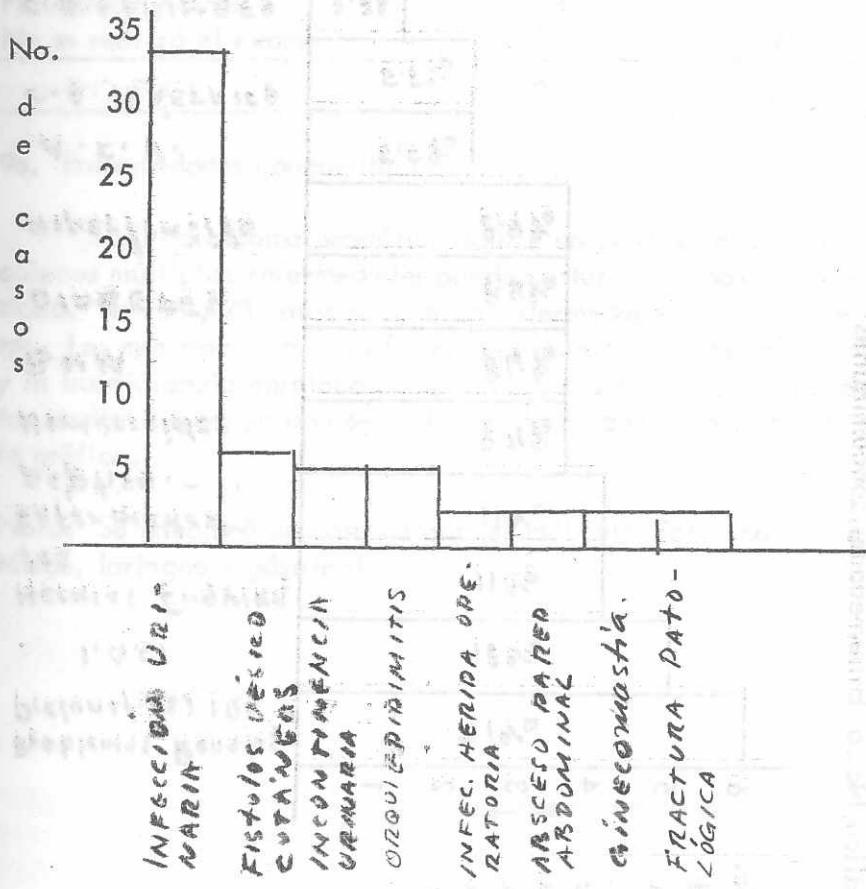
Gráfica No. 6 Enfermedades concomitantes



10o. Complicaciones

La complicación más frecuente fue la infección urinaria, la cual ocurrió en 32 casos, haciendo un 88.8%. El tratamiento quirúrgico ocasionó pocas consecuencias como fistulas - vesico-cutáneas en 4 casos (11%), incontinencia urinaria 3 casos (8.3%), infección de la herida en 1 caso (2.7%) y abceso de la pared abdominal en 1 caso (2.7%). Se presentó ginecomastia en 1 caso (2.7%) y una fractura patológica (2.7%).

Gráfica No. 7 Complicaciones



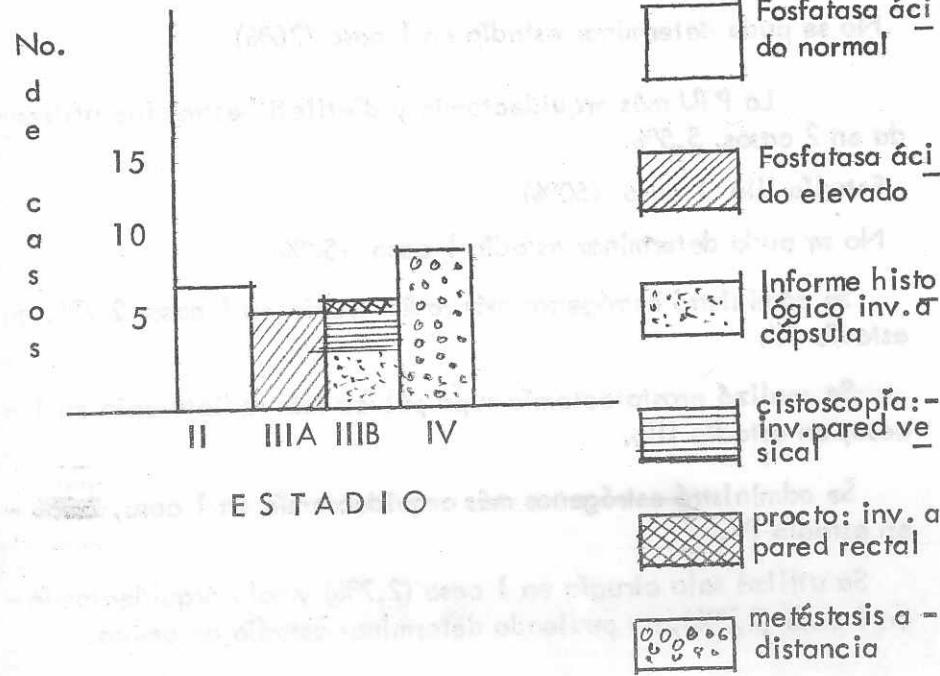
11o. Estadio

Con los datos obtenidos en las historias clínicas se trató de determinar el estadio clínico en cada paciente para poder evaluar la evolución de la enfermedad y el tratamiento que le fue proporcionado.

Basándonos en la clasificación por estadios, según la extensión del tumor (1,11,32,30) evaluamos los siguientes parámetros: fosfatasa ácida, informe histopatológico que mencione invasión a cápsula, rayos X de tórax, serie metastásica, cistoscopia y proctoscopia.

En estadio I no se encontró ningún caso, estadio II 6 casos (17%), estadio IIIa 4 casos (11%), estadio IIIb 5 casos (14%), estadio IV 9 casos (25%) y no se pudo determinar estadio en 12 casos (33%) por no contar con exámenes completos.

Gráfica No. 8 Estadio Clínico



12o. Tratamiento

El tratamiento que predominó fue la cirugía más estrógenas (PSP o PTU más DEB 5 mg. PO bid o tid), utilizándose en 23 casos (67%). Este tipo de tratamiento se usó por estadios, así:

Estadio II 6 casos (25%)

Estadio IIIa 3 casos (12.5%)

Estadio IIIb 3 casos (12.5%)

Estadio IV 4 casos (17%)

No se pudo determinar estadio en 8 casos (33%).

Se usó solo hormonoterapia en 5 casos, haciendo un 13.8%.

Por estadios se distribuyó así:

Estadio IIIb 1 caso (20%)

Estadio IV 3 casos (60%)

No se pudo determinar estadio en 1 caso (20%)

La PTU más orquidectomía y dietilestilbestrol fue utilizada en 2 casos, 5.5%.

Estadio IIIa 1 caso (50%)

No se pudo determinar estadio 1 caso (50%)

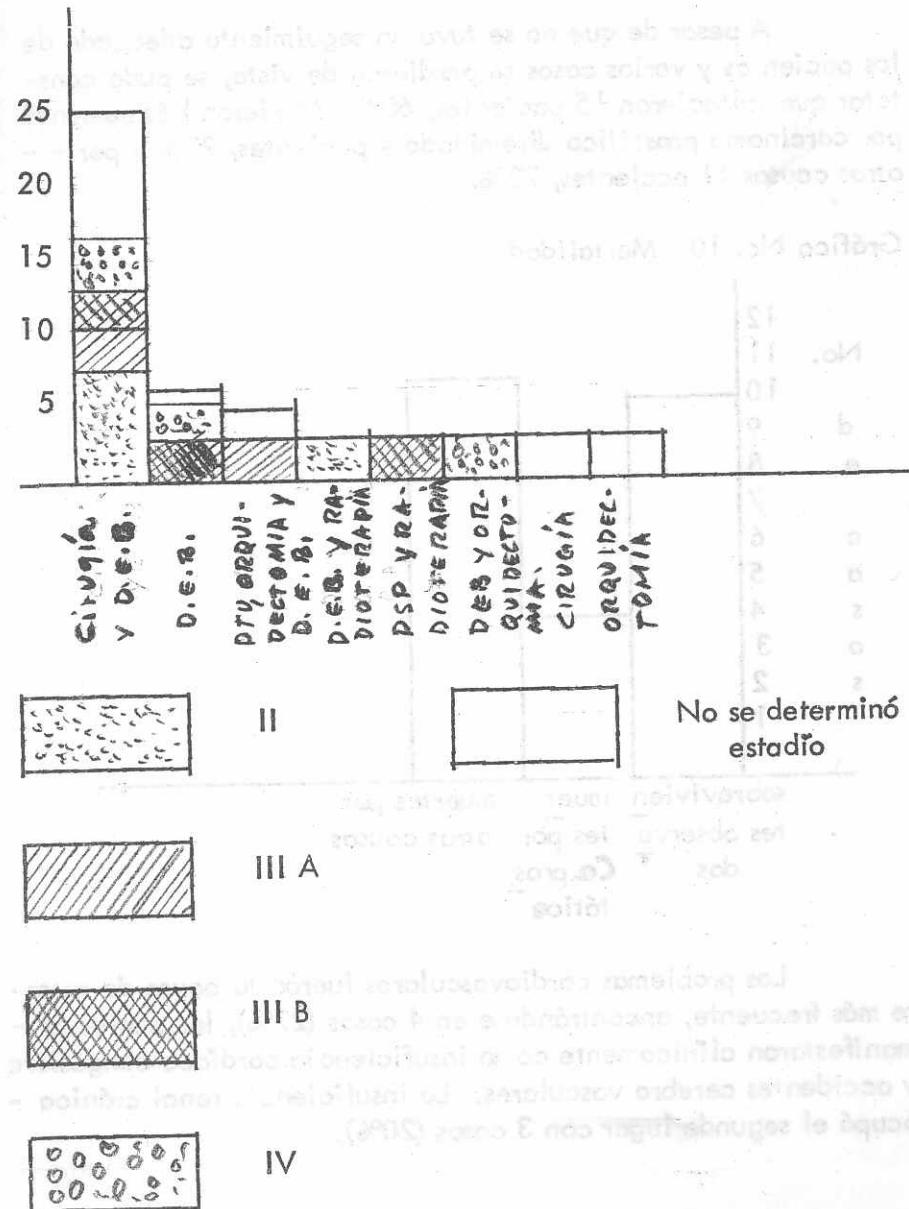
Se administró estrógenos más radioterapia en 1 caso, 2.7%, en estadio IV.

Se realizó prostatectomía suprapública más radioterapia en 1 caso, en estadio IIIb.

Se administró estrógenos más orquidectomía en 1 caso, 2.7% en estadio IV.

Se utilizó solo cirugía en 1 caso (2.7%) y solo orquidectomía en 1 caso (2.7%), no pudiendo determinar estadio en ambos.

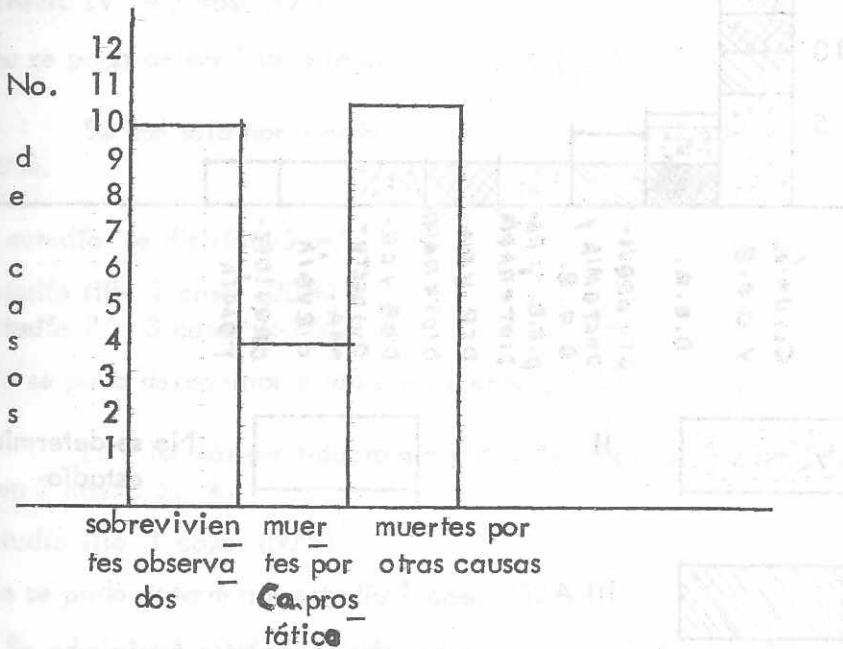
Gráfica No. 9 Tratamiento y estadio clínico



13o. Mortalidad

A pesar de que no se tuvo un seguimiento adecuado de los pacientes y varios casos se perdieron de vista, se pudo constatar que fallecieron 15 pacientes, 60%. Murieron básicamente por carcinoma prostático diseminado 4 pacientes, 27% y por otras causas 11 pacientes, 73%.

Gráfica No. 10 Mortalidad



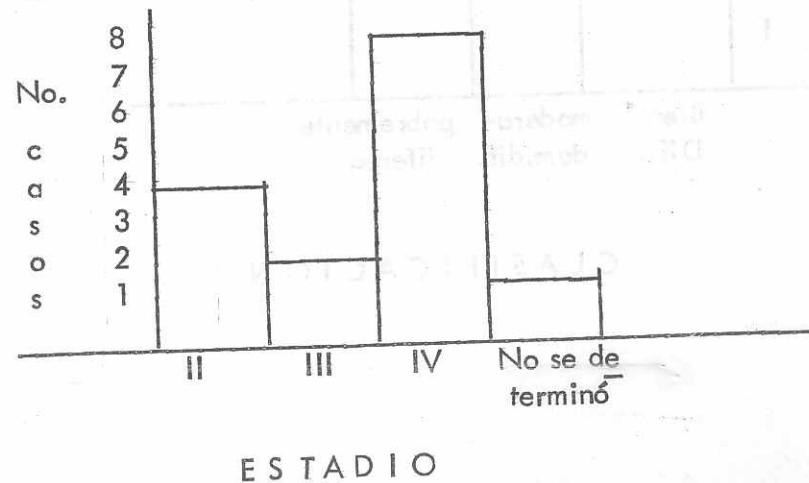
Los problemas cardiovasculares fueron la causa de muerte más frecuente, encontrándose en 4 casos (27%), los cuales se manifestaron clínicamente como insuficiencia cardíaca congestiva y accidentes cerebro vasculares. La insuficiencia renal crónica ocupó el segundo lugar con 3 casos (20%).

Cuadro No. 10 Causas de Mortalidad

Causa de Muerte	No. casos	%
Cáncer prostático diseminado	4	27
Insuficiencia renal crónica	3	20
Insuficiencia cardíaca congestiva	2	13.3
Accidentes cerebro vasculares	2	13.3
Cáncer gástrico	2	13.3
Cáncer broncogénico	1	6.5
Neumonía bilateral	1	6.5
TOTAL	15	100%

Sabemos que el carcinoma prostático en estadio IV tiene un peor pronóstico. Nuestros resultados confirman lo anterior, ya que en la mayoría de casos en los cuales ocurrió la muerte se encontraban en estadio IV, 8 casos (53%).

Gráfica No. 11 Mortalidad y Estadio



14o. Pronóstico

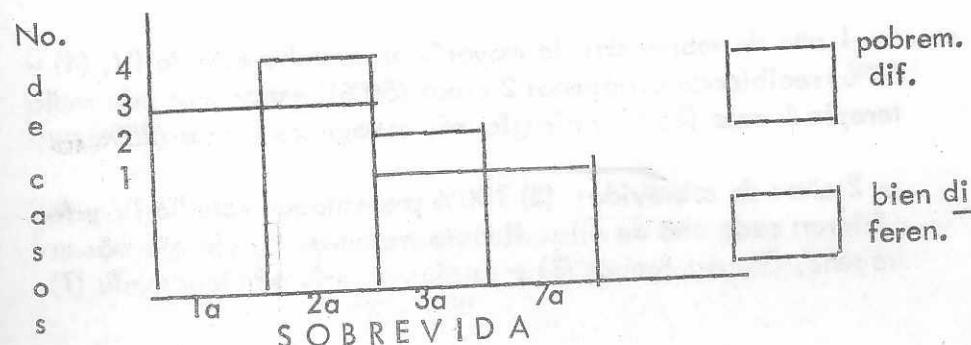
Para evaluar este aspecto se necesita llevar a cabo un seguimiento adecuado de la evolución de la enfermedad. De los 36 pacientes en estudio, 8 abandonaron el tratamiento, 22.5% y 3 pacientes ya no tuvieron derecho a prestaciones, 8% (2 por desempleo y 1 por cumplir 52 semanas de tratamiento).

Cuadro No. 11 Seguimiento de los pacientes

Seguimiento	No. casos	%
Se observó evolución de la enfermedad	25	69.5
Abandonaron tratamiento	8	22.5
Pierden derecho a prestaciones	3	8
TOTAL	36	100%

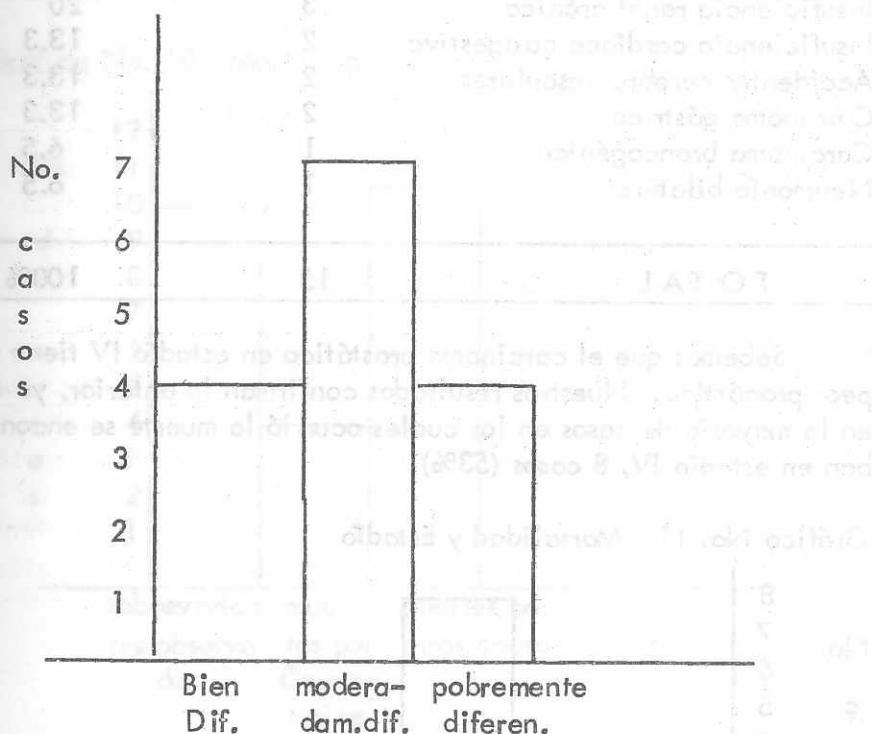
De los 10 casos a quienes se les realizó seguimiento se observó una sobrevida de 1-7 años, predominando la sobrevida de 2 años en 4 casos, 40%. La mayoría presentaron adenocarcinoma bien diferenciado (8) 80%, encontrando únicamente 2 casos pobremente diferenciados, 20%. Un caso sobrevive 7 años, cuyo grado histológico fuen bien diferenciado.

Gráfica No. 13 Sobrevida y tipo de adenocarcinoma



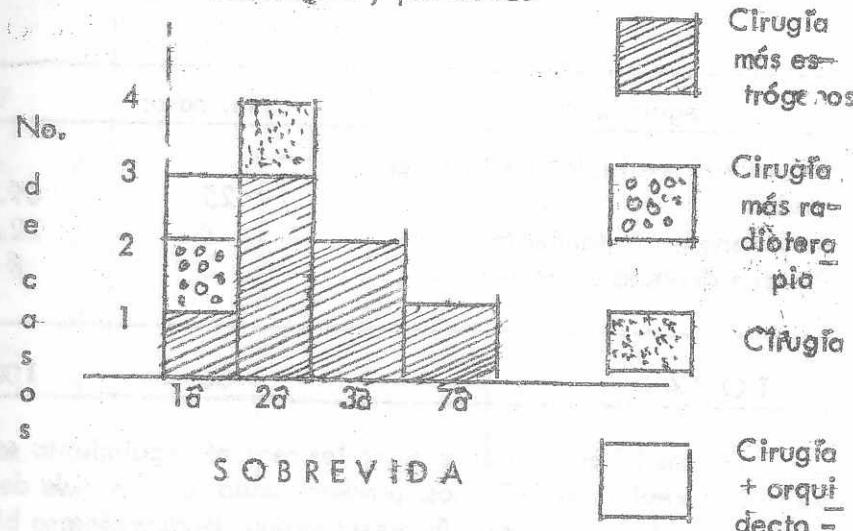
La mortalidad predominó en pacientes con adenocarcinoma moderadamente diferenciado, 7 casos (47%). El bien diferenciado y el pobremente diferenciado, ambos presentaron un -- 26.5%, 4 casos.

Gráfica No. 12 Mortalidad y tipo de adenocarcinoma



En los pacientes que sobrevivieron predominó el tratamiento quirúrgico más estrógenos, (7) 70% y la sobrevida fue de 1-7 años. El 30% restante recibió otro tipo de terapia y sobrevivió de 1-2 años. (No se relacionó con estadio, ya que éste se pudo determinar únicamente en 2 casos).

Gráfica No. 14 Tratamiento y pronóstico



Con respecto a los pacientes, en quienes ocurrió la muerte, podemos observar que el tratamiento, el estadio y los años de sobrevida fueron muy variables.

- 1 año de sobrevida: la mayoría presentaba estadio IV, (4) - 57%; recibiendo estrógenos 2 casos (50%), estrógenos más radio terapia 1 caso (25%) y cirugía más estrógenos 1 caso (25%).

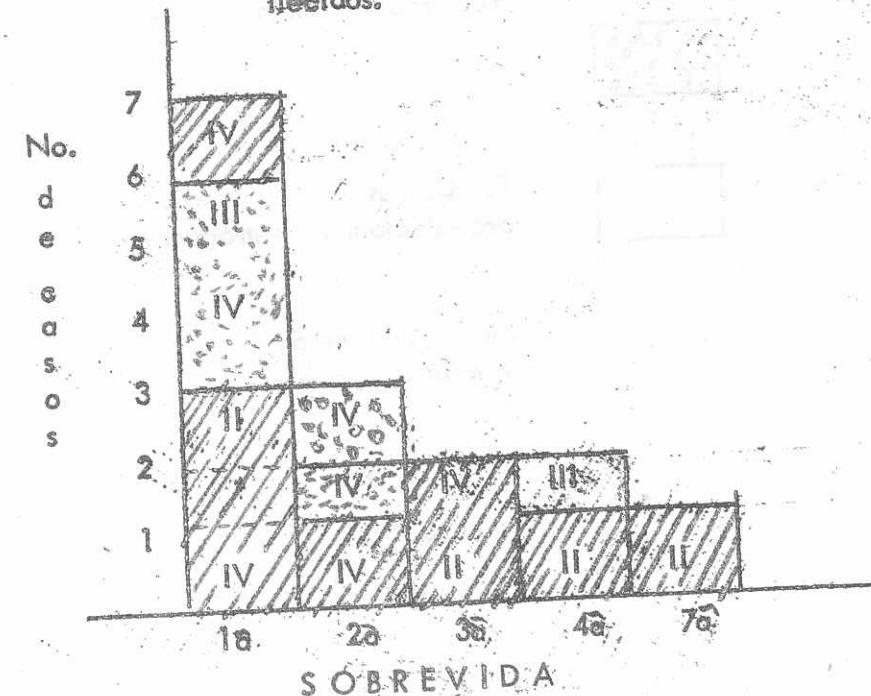
- 2 años de sobrevida: (3) 100% presentaban estadio IV y recibieron cada uno de ellos distinto tratamiento; cirugía más estrógenos (1), estrógenos (1) y estrógenos más orquidectomía (1).

- 3 años de sobrevida: 1 caso presentaba estadio II y otro estadio IV, ambos recibieron cirugía más estrógenos.

- 4 años de sobrevida: 1 paciente en estadio II; se utilizó cirugía más estrógenos y 1 en estadio III; a quien se le realizó PTU más estrógenos y orquidectomía.

- 7 años de sobrevida: 1 paciente en estadio II y se usó cirugía más estrógenos.

Gráfica No. 15 Tratamiento, sobrevida y estadio en pacientes fallecidos.

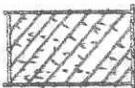




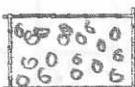
Cirugía
más estrógenos



Estrógenos



Estrógenos
más radioterapia



Estrógenos
más orquidectomía



P.T.U. más
orquidectomía y estrógenos

No se determinó
estadio

VII. DISCUSION

Confirmando lo observado por otros investigadores, encontramos que el carcinoma prostático se presenta con mayor frecuencia en la década de los 60 años.

Los síntomas predominantes fueron la disuria y la retención urinaria, lo cual nos demuestra que la mayoría de pacientes solicitan servicios médicos después de presentar molestias urinarias varios meses, hasta caer en una retención urinaria.

Un 17% de casos de carcinoma prostático no fueron sospechados a su ingreso por falta de examen rectal, demostrando con esto la necesidad de incluir el tacto rectal en el examen físico rutinario del hombre por arriba de los 40 años.

La hipertrofia prostática benigna fue la impresión clínica más frecuente, pero en 28% se hizo diagnóstico de carcinoma prostático en base a historia clínica y examen físico.

Según la sociedad Americana del Cáncer Únicamente 2/3 de los pacientes con metástasis presentarán fosfatasa ácida sérica elevada. A pesar de detectar valores normales de esta enzima se encontraron metástasis óseas en 35%, y a la inversa, tuvieron valores elevados de la enzima y no se detectaron metástasis en un 69%.

Se descubrieron metástasis a tórax en un 17% y óseas un 36%. El porcentaje de casos positivo para metástasis óseas es un poco alto, a pesar de que el examen no se realizó en 15 pacientes, donde pudieron haberse detectado más casos. Pudimos observar que fueron más frecuentes las metástasis óseas, como lo indica la literatura mundial.

El pielograma nos demostró 8% de casos de pielonefritis crónica, lo cual probablemente se debió a la obstrucción baja que frecuentemente sucede en esta entidad.

Sabemos que el carcinoma prostático ocurren en hombres añosos, en quienes múltiples enfermedades pueden estar asociadas a esta entidad, siendo las más frecuentes los problemas renales 21%, y la insuficiencia cardíaca congestiva 18%. Estas enfermedades se deben no solo a la edad del paciente, sino a la naturaleza de la enfermedad.

Una de las complicaciones más frecuentes fue la infección urinaria 88.8%, la cual fue demostrada con urocultivo positivo en un 50% de casos. Esta complicación se debe a la obstrucción que ocasiona el aumento de tamaño de la próstata y al uso de sondas vesicales. Otras complicaciones fueron pocas.

Con respecto a la clasificación histológica, en el Depto. de Patología "Dr. Helmut Herman" del Hospital General del IGSS se utilizó la clasificación tradicional: adenocarcinoma bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado.

En nuestro estudio realizamos una revisión de los cortes histológicos y encontramos lo siguiente: Un 60% de diagnósticos histopatológicos anteriores concordaron con diagnóstico de la revisión, 27% no concordaron los diagnósticos; de los cuales 77% demostraron peor diferenciación y 23% mejor diferenciación. En cuanto a los no clasificados 14%, observamos que 67% eran bien diferenciados, 16.5% moderadamente diferenciados y 16.5% pobremente diferenciados.

La determinación del estadio es básica para tomar decisión en cuanto al tratamiento a seguir. En nuestra serie en el 100% no se determinó estadio clínico, por lo que tratamos de clasificarlos de acuerdo a datos obtenidos en las historias clínicas. Basándonos en la clasificación por estadios, según la extensión del tumor (1,11,32) evaluamos los siguientes parámetros: fosfatasa ácida sérica, informe histopatológico que mencione invasión a cápsula, rayos X de tórax, serie metastásica, cistoscopia y proctosigmoidoscopía.

Hacemos notar que no fue posible clasificar 33% de casos - por no contar con exámenes completos. En estadio I no obtuvimos ningún caso, estadio II 17%, estadio III 25% y estadio IV 25%, podemos observar que el diagnóstico frecuentemente se realiza ya cuando el carcinoma prostático es extracapsular.

Sabemos que el estadio IV tiene un peor pronóstico, encontramos que 53% de casos que fallecieron se encontraban en este estadio. Además, de los casos que sobrevivieron de 3-7 años solamente 1 caso presentaba estadio IV, demostrando con esto que a mejor estadio mejor sobrevida.

El tratamiento que predominó fue la cirugía más estrógenos en 67%, usándose en 25% en estadio II. A pesar de que Byar DP, Rubin P., Ackerman y Del Regato y la Administración de Veteranos mencionan que la cirugía no debe ser usada en estadio III y - IV por ser extracapsulares, fue utilizada en 50% de casos. La mayoría de pacientes que recibieron este tipo de tratamiento, no imponiendo estadio, sobrevivieron de 2-7 años, mientras que los pacientes que recibieron otro tipo de terapia sobrevivieron solamente 1-2 años.

La hormonoterapia sola ocupó el segundo lugar en cuanto a tratamiento, 13.8%, y fue usada 60% en estadio IV. En los casos restantes se usaron diferentes tratamientos: PTU más orquidectomía y DEB, PSP más radioterapia, DEB más radioterapia, DEB más orquidectomía, solo cirugía y solo orquidectomía. En varios casos a pesar de usar diferentes modalidades de tratamiento, éste no cambió el comportamiento del carcinoma.

Aunque no se tuvo un seguimiento adecuado de los pacientes y varios se perdieron de vista 30.5%, se pudo constatar que fallecieron 60%, básicamente por carcinoma prostático diseminado un 27% de casos y por otras causas un 73%.

Entre otras causas de muerte, las más frecuentes fueron los problemas cardiovasculares 27%, los cuales se manifestaron clínicamente como insuficiencia cardíaca congestiva y accidentes cerebrovasculares, haciendo notar que solamente en un paciente se encontraron datos de autopsia.

La insuficiencia cardíaca congestiva y los accidentes cerebrovasculares son problemas que se presentan frecuentemente a esta edad o en aquellos pacientes que son sometidos a tratamiento con estrógenos, como se ha demostrado según estudios realizados por la Administración de Veteranos (VACURG). En nuestra serie un 92% recibieron dietiletilbestrol (DEB), 10-15 mg diarios; según la Administración de Veteranos, Rubin P., y la Sociedad Americana del Cáncer usar dosis mayores de 5 mg. no mejoran el curso de la enfermedad, pero sí aumentan los problemas cardiovasculares, además, usar este tipo de tratamiento en estos días tempranos puede causar considerable daño. El mecanismo por el cual los estrógenos aumentan las complicaciones cardiovasculares aún no es bien conocido.

La insuficiencia renal crónica ocupó el segundo lugar como causa de muerte, estos resultados son frecuentes por los problemas obstrutivos que causa el carcinoma prostático.

VIII. CONCLUSIONES

1. La mayor frecuencia de carcinoma prostático se presentó en la década de los 60 años y los síntomas predominantes fueron la disuria y la retención urinaria.
2. Un 17% de casos no fueron diagnosticados a su ingreso, por falta de examen rectal.
3. En base a historia clínica y examen físico se tuvo la impresión clínica de carcinoma prostático en un 28% de casos.
4. Los niveles de fosfatasa ácida sérica normales no indican en un 100% que no existen metástasis.
5. Las metástasis más frecuentes fueron las óseas.
6. Las enfermedades renales, tales como pielonefritis crónica, insuficiencia renal e infección urinaria fueron frecuentes, probablemente debido a los problemas obstrutivos que ocasiona esta entidad.
7. El diagnóstico más frecuente fue adenocarcinoma bien diferenciado, determinando en la revisión de cortes histológicos un 60% de casos concordantes en cuanto a diagnóstico anterior.
8. No se determinó estadio clínico en el 100% de casos. Al tratar de clasificarlos en base a datos obtenidos en las historias clínicas se encontraron un 50% en estadio III y IV.
9. El tratamiento que predominó fue la cirugía más estrógenos y se usaron modalidades de tratamiento variadas, no importando estadio.
10. La cirugía fue utilizada en estadio III y IV.

11. En 92% de casos se usó hormonoterapia, no importando estadio.
12. La mortalidad fue de un 60% de casos, falleciendo básicamente por carcinoma prostático un 27%.
13. En los fallecimientos por otras causas, predominaron los problemas cardiovasculares 27%, manifestándose como insuficiencia cardíaca congestiva y accidentes cerebrovasculares.
14. Se demostró mejor sobrevida en aquellos pacientes que recibieron cirugía más estrógenos, que aquellos que recibieron otro tipo de terapia.
15. Los tratamientos utilizados, aún no determinando estadio no cambiaron el comportamiento del carcinoma.
16. Se observó que un mejor estadio tiene un mejor pronóstico.

IX RECOMENDACIONES

1. El tacto rectal debe incluirse en el examen rutinario del paciente masculino mayor de 40 años de edad.
2. En toda hipertrofia prostática debe realizarse examen histopatológico.
3. En todo examen histopatológico debe llevarse a cabo una clasificación.
4. En los pacientes en quienes se sospeche carcinoma prostático, deben realizarse los exámenes completos.
5. Es necesario determinar estadio clínico en cada uno de los pacientes con carcinoma prostático y en base a éste proporcionarle el tratamiento adecuado.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Ackerman and Del Regato's
CANCER Diagnostic, treatment and pronostic. Seventh Edition C.V. Mosby Co., St. Louis 1977 P. 653-668
2. Ackerman, Rossal
Surgical Pathology, Fifth Edition
C.V. Mosby Co., St. Louis 1974 P. 698, 704-711
3. Anderson W.H.D., Pathology, Seventh edition, St. Louis 1977
C.V. Mosby Co. S Volume No. 1 P. 1007
4. Barrios E. Marco Antonio
Biopsia Prostática con aguja por vía perineal, método Dx.
Tesis USAC 1963
5. Belis John A., M.D., and Richard J. Cenedells, PhD
Urinary Nonesterified Cholesterol excretion in adenocarcinoma of the prostate.
Cancer 43: 1840-1846, 1979
6. Berry William R., MD
Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate.
Cancer 44: 763-775, 1979
7. Bichel P., MD y Col.
Flow Microfluorometry and transrectal fine-needle biopsy in the classification of human prostatic carcinoma.
Cancer 40: 1206-1211, 1977
8. BroderLawrence E., M D y Col.
Placental proteins and their subunits as tumor markers in prostatic carcinoma.
Cancer 40: 211-216, 1977

9. Byar DP and the VACURG. Survival of patients with incidentally found microscopic cancer of the prostate, results of a clinical trial of conservative treatment.
J. Urol. 108:908-913, 1972
10. Carone Frank A., M.D. y Conn Rex B., M.D.
The year Book of Pathology and Clinical Pathology
Androgens in prostatic Disease P. 232
Origin of metastases Prostatic P. 149
Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, London 1980
11. Castro Federico, Dr.
Oncología Clínica, American Cancer Society C.A.
P. 303-308
12. Cox James D., M.D. and Thomas J. Stoffel M.D.
The significance of needle biopsy after irradiation for stage "C" adenocarcinoma of the prostate.
Cancer 40: 156-160, 1977
13. Ekman Peter, M.D
Steroid receptor content in human prostatic CA and response to endocrine therapy.
Cancer 44: 1173-1181, 1979
14. Epstein Naomi A., Prostatic Carcinoma, Correlation of histologic features of prognostic value with citomorphology.
Cancer 38: 2071-2077, 1976
15. Firusian Nasrat
Results of 89Stroniuim therapy in patients with Ca of the prostate and incurable pain from bone metastases. A preliminary report.
J. Urol. 116(6):764, Dec. 1976

16. Guyton Arthur Clifton
Tratado Fisiología médica
4a. Edición, México, Interamericana S.A. (1971)
Pág. 999
17. Ham Arthur, Tratado de Histología, 6a. Edición
Nueva editorial Interamericana SA. de C.V. P. 927-930.
18. Haridiasis Leon, M.D., Ralph J. Veenema, M.D., y col.
Carcinoma of the prostate. Treatment with external radiotherapy. Cancer 41:2131-2142, 1978
19. Holmes Elizabeth, MD
Crystalloids of prostatic carcinoma, relationship to Bence-Jones crystals.
Cancer 39:2073-2080, 1977
20. Jobsis A. C., MD
Demonstration of the prostatic origin of metastasis
Cancer 41:1788-1793, 1978
21. Jwengst Dieten, MD y Col.
Urinary cholesterol excretion in men with benign prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate.
Cancer 43:353-359, 1979
22. Kern William H., MD
Well differentiated adenocarcinoma of the prostate.
Cancer 41:2046-2054, 1978
23. Larrave Garín Juan Rodrigo, Cancer de la Próstata.
Tesis de graduación médica y Cirujano USAC, Vol 3, 1953

24. Laychock Anna Marie, MS, Laszlo Geder, MD, PhD y Col.
Inmune Response of prostatic Cancer patients to cytomegalovirus infected and transformed human cells. *Cancer* 42 : 1766-1771, 1978.
25. Montasser Adel Y., MD
Carcinoid tumor of the prostate associated with adenocarcinoma. *Cancer* 44:307-310, 1979
26. Murphy Gerald P.
A report of the workshops on the current status of the histologic Grading of prostate cancer.
Cancer 44:1490-1494, 1979
27. D'Donoghue E.P.N., Prostatic Cancer
Br. Med. J. 2(6047):1324-5, 27 Nov 1976
28. Perez Carlos A., MD y Col., Radiation therapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate.
Cancer 40:1425-1433, 1977
29. Ray Gordon R., MD y Col.
Operative staging of apparently localized adenocarcinoma of the prostate. Results in fifty unselected patients.
Cancer 38: 73-83, 1976
30. Robbins Stanley, MD, Pathologic Basis of Disease
First Edition 1974, W.B. Saunders Co. P. 231-237
31. Rouviere H., Compendio de Anatomía y Disección
Tercera edición, Salvat Editores, S.A. P. 648-650
32. Rubin Philip, MD., Current Concepts in Cancer
American Medical Association, 1974 P. 231-237

33. Seal, U.S., PhD y Col, Response of serum haptoglobin to hormone treatment and the relation of pretreatment values to mortality in patients with prostatic cancer.
Cancer 42:1720-1729, 1978
34. Sinha Akhoury A., PhD y Col.
A critical analysis of tumor morphology and hormone treatment in the untreated and estrogen-treated responsive and refractory human prostatic carcinoma.
Cancer 40:2836-2850, 1977
35. Sinha Akhoury A., PhD y Col.
Freeze-fracture observations on the membranes and junctions in human prostatic carcinoma and benign prostatic hypertrophy.
Cancer 40:1182-1188, 1977
36. Taylor, Nathan S., MD
Histochemistry in the diagnosis of early prostatic carcinoma.
Human Pathology Volume 10, No. 5 Sep. 1979 P. 513-520
37. Veterans administration cooperative urological research group.
(VACURG) Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.
Surg. Gynecol Obstet. 124:1011-1017, 1967
38. Wemk Robert E.
Ectopic AC TH, prostatic OAT cells carcinoma and marked hematemesis.
Cancer 40:773-778, 1977
39. Witthorst Raphael J. PhD.
The application of immunoperoxidase methology for the visualization of prolactin binding sites in human prostate tissue.
Human Pathology, Volume 10, No. 5, Sep 1979
40. Yogoda Alan, MD
A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diamminedichloride Platinum II
Cancer 44:1553-1562, 1979.

Br.

Norma J. Gonzalez Licardié

Norma J. Gonzalez Licardié

Asesor.

Bernardo Lou Franco

Bernardo Lou Franco

Dr.

Revisor

Victor Fernández y Fernández

irector de Fase III

or. Alfredo Nuila E.

or. Alfredo Nuila E.

Dr.

Secretario

Paul A. Castillo R.

Dr.

Decano.

Rolando Castillo Montalvo

Rolando Castillo Montalvo