

11201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

"ASOCIACIÓN ENTRE GRADO DE GLEASON
Y CORTES CONGELADOS TRANSOPERATORIOS
PARA DETECCIÓN DE METASTASIS A GANGLIOS
LINFÁTICOS EN CANCER DE PRÓSTATA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA
P R E S E N T A :
DRA ELVA LORENA DÍAZ AMÉZQUITA

ASESOR: DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Dra. Ana Flisser

Directora de Investigación



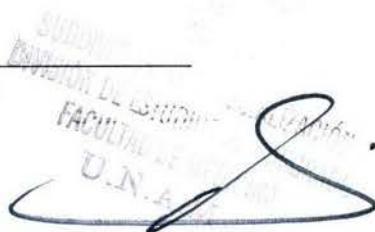
Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez

Director de Enseñanza



Dra. Sara Parraguirre Martínez

Profesora Titular del Curso



INDICE

ANTECEDENTES.....	5
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	11
TABLA DE RESULTADOS.....	15
FOTOS MICROSCÓPICAS.....	16
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme vivir
estos momentos.

A Luis y a mi niño Maxwell
por que son siempre mi estímulo para superarme
y crecer, gracias por su grata compañía durante el transcurso
de mi especialidad.

Gracias Raquelito, porque siempre estuviste
Conmigo, y continúas conmigo.

A ti mama que siempre has creído
en mí, por tu bondad y tu confianza.

A todos mis hermanos
quienes han sido el estímulo para brindar
cariño y comprensión a mis semejantes y hacer de
los problemas de los pacientes los míos.

A mis maestros: Dra Sarita, Dra Reyes, Dra. Estrada
Dr. Recinos, Dr Estrada, Dr. Salazar: Un infinito gracias
Los llevo conmigo

A mis compañeros residentes: Crysty, Lilian,
Alejandro y Efrén por contagiarme de su
búsqueda de superación incansable.

ANTECEDENTES

El carcinoma de próstata es la forma más frecuente de cáncer en los varones por arriba de 50 años, sólo el 1% de ellos se diagnóstica antes de esa edad. La incidencia del cáncer de próstata latente es todavía mayor. Y aumenta desde un 20% , entre los 50 y 60 años, hasta un 70% aproximadamente, entre los 70 y 80 años. Poco se sabe sobre las causas del cáncer prostático. Se sospecha que desempeñan algún papel ciertos factores de riesgo como la edad, la raza, niveles hormonales e influencias ambientales. Se ha prestado atención a la patogenia genética y molecular del cáncer de próstata. El desarrollo del cáncer se ha relacionado con la herencia de una línea de células germinales que posee genes de susceptibilidad para el cáncer de próstata. En un tercio de casos familiares se ha localizado un gen de susceptibilidad en el cromosoma 1q24-25. Los presuntos genes de supresión tumoral que se pierden precozmente en la carcinogénesis prostática se han localizado ya en los cromosomas 8p, 10q, 12p y 16q. Los carcinomas de próstata , al igual que otras formas de cáncer, se clasifican en grados de malignidad y estadios de extensión. Se han descrito varios sistemas para determinar el grado de diferenciación del cáncer de próstata, de los cuales el sistema de Gleason es el más conocido. Este sistema se divide en cinco grados según la formación de patrón glandular y la intensidad de la diferenciación. El grado 1 está formado por tumores bien diferenciados cuyas glándulas son homogéneas, de aspecto redondeado y agrupadas en nódulos bien delimitados, el grado 2,3 y 4 se diferencian entre sí por la disposición glandular en relación a la cantidad de estroma que hay entre ellas y los tumores de grado 5 no muestran diferenciación glandular , las células tumorales infiltran el estroma en forma de cordones, de sabanas o nidos. (1, 6, 12)

Como la mayoría de los tumores presentan más de un patrón de crecimiento, suele distinguirse entre un patrón primario o dominante y uno secundario, el primero debe corresponder al 10% del tejido examinado, evaluado esto, se suman las cifras correspondientes a esos dos patrones y se obtiene el grado de Gleason. Se dividen en Bien Diferenciados (suma de Gleason de 1 a 3), Poco Diferenciados (suma de Gleason de 4 a 7) y Pobremente Diferenciados (suma de Gleason de 8 a 10). La clasificación en grados tiene especial importancia en el cáncer de próstata porque en general hay una correlación bastante buena entre el pronóstico y el grado de diferenciación. La estadificación del cáncer de próstata también es importante para seleccionar la pauta terapéutica adecuada y para establecer un pronóstico.(1, 2, 6)

Diversos estudios han combinado parámetros clínicos disponibles para predecir el estadio patológico de carcinoma de próstata clínicamente localizado. Considerablemente pocos estudios específicamente intentaron predecir diseminación linfática de un carcinoma de próstata. Solo dos estudios han sido validados a este respecto, Bluestein et al, publicaron tablas de probabilidad describiendo la relación de metástasis a ganglios linfáticos basados en el estadio clínico, grado de Gleason y antígeno prostático específico. Conrad et al, predijeron la relación de diseminación linfática relacionándola con el grado de Gleason obtenido de la toma de biopsia constituida por 6 fragmentos de diferentes sitios (sextante). El algoritmo en que se basa Conrad categoriza a los pacientes en 3 grupos de riesgo para predecir las metástasis a ganglios linfáticos, alto riesgo si se reporta más de 3 fragmentos positivos a cáncer con grado de Gleason 4 o 5, riesgo intermedio si se reporta un fragmento de los seis estudiados con grado de Gleason 4 o 5 y de bajo riesgo el reporte histológico de Gleason 1, 2 o 3. Conrad concluye que en los pacientes de alto riesgo el porcentaje de metástasis es de 45.5%, el grupo de riesgo intermedio es de 19.4% y el grupo de bajo riesgo es de 2.2%.(12)

Haese y colaboradores utilizan otro algoritmo (de Hamburg) considerando también grupos de riesgo de acuerdo al patrón de Gleason 3 y 4 considerando como dominante el patrón 4 y el numero de fragmentos positivos para cáncer este parámetro morfológico lo relaciona con las cifras de antígeno prostático específico y el estadio clínico concluyen que los pacientes de alto riesgo presentaron metástasis a ganglios linfáticos en el 45% de los casos, el riesgo intermedio de 19% y en los pacientes con bajo riesgo el porcentaje fué de 2.2%.(1, 6)

El planteamiento del problema fué si existe asociación entre el grado de Gleason y metástasis a ganglios en cortes congelados?

La justificación se basó en que el adenocarcinoma de próstata es uno de los tumores malignos más frecuentes en hombres por arriba de 50 años. Se distingue por su curso clínico agresivo y cambios histomorfológicos multifocales heterogéneos. Los cortes congelados son una herramienta de ayuda diagnóstica para determinar metástasis en ganglios linfáticos de pacientes con cancer de próstata diagnosticados previamente con biopsias obtenidas por punción transrectal. Es un estudio útil para estadificar al paciente. La diseminación linfática del cáncer de próstata está asociado a pobre pronóstico. Las técnicas de imagen estandar han fallado en la identificación de diseminación de ganglios linfáticos con suficiente especificidad, aún invasión microscópica substancialmente reduce la sobrevida libre de progresión. Por lo tanto, una correcta valoración preoperatoria del estatus de ganglios pélvicos es esencial. En muchos pacientes, la linfadenectomía pélvica es realizada intraoperatoriamente. Aunque ésta no incrementa el tiempo de la cirugía, puede estar asociada con morbilidad y mortalidad significativa (linfoceles o trombosis de vena profunda) cuando se realiza al tiempo de una prostatectomía radical retropúbica o usando elementos laparoscópicos. (1, 9, 11) Con la introducción del Antígeno Prostático Específico (APE) como prueba para detección temprana del carcinoma de próstata se ha observado una disminución constante en el número de pacientes con carcinoma avanzado, paralelamente las metástasis a ganglios linfáticos ha declinado continuamente de un 20 a un 30% en 1970 y 1980, a menos de 5% en series clínicas extensas hoy en día. La baja incidencia de metástasis a ganglios en conjunto con una incrementada evaluación de los pacientes con carcinoma de próstata en estadio temprano han permitido mostrar que la linfadenectomía pélvica de rutina podría representar sobretratamiento quirúrgico en la vasta mayoría de los pacientes. El impacto financiero de una linfadenectomía pélvica es considerable, tomando en cuenta el número de ganglios resecados durante el tiempo transoperatorio , material utilizado y tiempo invertido. (1, 7, 8, 9)

En base a algoritmos de trabajo que se emplearan en ésta investigación para determinar el porcentaje esperado de metástasis a ganglios sobre todo para reducir costos y disminuir la morbilidad-mortalidad. Es importante señalar que la terapeutica individual se basa en los resultados reportados por el médico patólogo en las biopsias nonantes o sextantes transrectales de próstata dependiendo del grado de Gleason y el número de fragmentos reportados como positivos. El paciente se programa para cirugía (prostatectomía radical) y durante el transoperatorio, el médico urólogo envía a patología ganglios linfáticos, el patólogo realiza cortes congelados, reporta el resultado en un tiempo no mayor de 15 minutos, pudiendo aumentar éste dependiendo del número de ganglios examinados. Si el reporte es positivo a metástasis el médico urólogo da por terminado el tiempo quirúrgico, si el reporte es negativo procederá a realizar una prostatectomía radical. De todo lo anterior se hace evidente la importancia del estudio transoperatorio de cortes congelados para detección de metástasis a ganglios linfáticos. (1, 3, 11)

El objetivo consistió en determinar si el valor de Gleason reportado en las biopsias transrectales se correlaciona con la conducta biológica del tumor, dicha conducta se medirá con los resultados de cortes congelados en estudios transoperatorios y se utilizara como control interno los cortes definitivos (inclusión en parafina) de los ganglios.

Como objetivo secundario se planteó determinar el porcentaje de metástasis para prevenir y disminuir morbilidad y mortalidad.(1, 10)

La hipótesis fué a mayor grado de Gleason más frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos reportados en cortes congelados transoperatorios. A menor grado de Gleason menor frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos

El diseño fue: descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

Materiales y métodos. Universo de estudio.

Se revisaron las libretas de registro diario de biopsias de la División de Anatomía Patológica y se seleccionaron las biopsias de los pacientes con diagnóstico Adenocarcinoma de Próstata en biopsias transrectales y que posteriormente se le halla realizado estudio transoperatorio (corte congelado) de ganglios linfáticos para determinar conducta quirúrgica.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados para recabar la cifra del Antígeno Prostático Específico.

El tamaño de la muestra fué el 100% de los casos sometidos a estudio transoperatorio de ganglios linfáticos para detección de metástasis del año 2001 al 2003, fueron 28 casos. Se determinó esperando un coeficiente de correlación de 0.70 con 0.95 de potencia de la prueba con nivel alfa de 0.05
 Número total de casos del estudio= 21

Criterios de selección :

Criterios de inclusión: biopsias de casos de pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma de próstata y estudio transoperatorio de ganglios linfáticos, así como la confirmación histológica del diagnóstico transoperatorio en corte definitivo incluido en parafina.

Criterios de exclusión: biopsias de casos de pacientes con muestras inadecuadas (1 paciente con material escaso para diagnóstico), a los que no se les realizó estudio transoperatorio, se registró un caso con expediente incompleto.

Definición de Variables.

Independientes		Dependientes	
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad : mayores de 50 años.	Ordinal	Grado de Gleason	
Riesgo:		No Metástasis -----1-3	
Alto	Nominal	Sí Metástasis-----4-7	
Intermedio		Sí Metástasis-----8-10	
Bajo		No prostatectomía---corte congelado (+)	
		Sí prostatectomía---corte congelado (-)	

La descripción de procedimientos consistió en revisar las libretas de registro de biopsias de la División de Anatomía Patológica y se seleccionaron las biopsias de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata a los cuales se les realizó estudio transoperatorio para determinar metástasis a ganglios linfáticos, en el periodo comprendido del primero de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2003. Se obtuvo del expediente clínico el resultado de la biopsia transrectal con el grado de diferenciación de Gleason , así mismo se obtuvo el antígeno prostático específico. Fué necesario revisión de laminillas para determinar número de fragmentos que contenían cáncer. Una vez recolectados los datos del número de fragmentos involucrados y grado de Gleason se categorizó a los pacientes en 3 grupos (algoritmo de Conrad) de alto riesgo más de 3 fragmentos positivos a cáncer con grado de Gleason 4 ó 5, riesgo

intermedio si se reportó un fragmento con grado de Gleason 4 ó 5, y bajo riesgo no importando el número de fragmentos con Gleason 1, 2 o 3. El resultado del estudio transoperatorio (cortes congelados) de ganglios linfáticos, se confirmó con el corte definitivo del tejido incluido en parafina y se vaciaron los resultados en una hoja de concentración de datos. En éste estudio no fué necesario realizar nuevos cortes para revisión histológica.

Validación de datos :

Se utilizó estadística descriptiva: porcentajes.

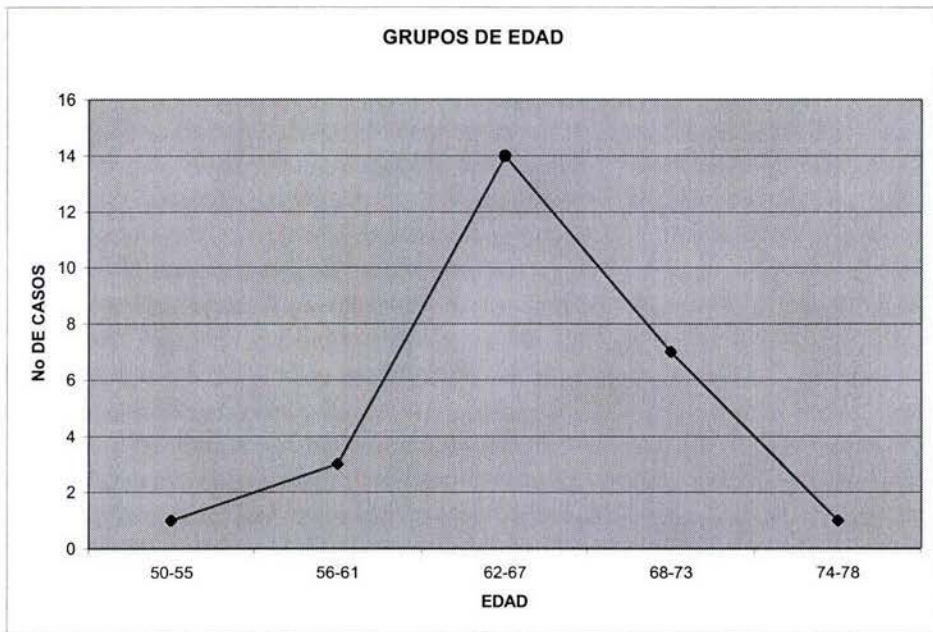
Para medir asociación se utilizó: Análisis de Correlación lineal , coeficiente de correlación de Spearman.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

“ Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, Capítulo I , Artículo 17, Sección I, Investigación sin riesgo, no requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 26 casos de pacientes con carcinoma de próstata, la edad media fue de 65 años, con una desviación estándar de 5.3, los rangos fueron de 51 y 78 años (figura 1).



Figural

De los 26 casos de pacientes con cáncer solo 3 (11.53%) tuvieron metástasis a ganglios linfáticos. La frecuencia de distribuciones de metástasis a ganglios linfáticos, valores de antígeno prostático específico, grado de Gleason y el número de biopsias con patrón predominante de Gleason de 4 y cualquier patrón de Gleason 4 así como número de fragmentos afectados se muestran en la tabla 1 de resultados.

Después de aplicar el algoritmo de Conrad a nuestros datos en el que se dividieron a los pacientes en tres grupos de acuerdo al número de fragmentos afectados y grado de Gleason. En el grupo de alto riesgo se obtuvieron 6 casos (23%) presentaban más de 4 fragmentos con patrón de Gleason 4, 1 de 6 (7.69)% fué verdadero positivo para metástasis a ganglios linfáticos. 3 de los 20 casos restantes (15%) se les clasificó del grupo intermedio ya que presentaban más de un fragmento con patrón de Gleason 4, sólo uno fué falso negativo en metástasis a ganglios linfáticos. Los restantes 17 casos del número total (65.38%) fueron clasificados en el grupo de bajo riesgo, con un solo caso de verdadero positivo en metástasis a ganglios linfáticos y un falso positivo (Figura 2). Chi cuadrada =1.0, P=0.6 no significativa. Comparación de nuestros resultados con la descripción original del algoritmo de Conrad utilizado, se muestra en la figura 4.

Después de unir los grupos de alto y riesgo intermedio y compararlos con los de bajo riesgo, 16 de 17 (94.11%), quienes estuvieron en predicción de tener ganglios linfáticos negativos, estuvieron libres de diseminación linfática con un falso negativo de 5.88%. 16 de 23 pacientes que se encontraron sin metástasis a ganglios linfáticos, tuvieron una especificidad de 95.65%, y un valor predictivo negativo de 95.65%. 3 de 26 pacientes que se encontraron con metástasis a ganglios linfáticos, tuvieron una sensibilidad de 66.67%, con un valor predictivo positivo de 66.67%. (figura 3)

RIESGO DE METÁSTASIS POR GRUPO

	SI	NO
ALTO RIESGO	1	5
RIESGO INTERMEDIO	1	2
BAJO RIESGO	1	16

Figura 2

Chi2=2.08

P=0.35

Uno de los 6 pacientes del grupo de alto riesgo, fue verdadero positivo, el antígeno prostático específico de éste paciente fué el más bajo reportado dentro del grupo y fue de 6.68 ng/ml con un patrón de Gleason de 4+5=9. El antígeno prostático específico más alto dentro de este grupo fué de 77.01ng/ml y no se reportaron metástasis a ganglios durante el transoperatorio.

Del grupo intermedio (11.53%) uno fué falso negativo. El antígeno prostático específico de éste caso fué de 13.4ng/dl, siendo el más bajo de éste grupo, y el más alto fue de 24.8ng/dl.

Dentro del grupo de bajo riesgo que representó un 65.38% de la muestra, tuvo un falso positivo y un verdadero positivo, y con antígeno prostático específico de 12.41ng/ml, el que fué falso positivo tenía de antígeno prostático específico 15.20ng/dl, ambos casos con Gleason de 3+3=6. El APE más bajo de éste grupo fué de 5.0 ng/ml y el más alto de 49.24 ng/ml.

De los 26 casos (100% de la muestra) solo 2 (7.69%) se reportaron como verdaderos positivos. Uno fue un falso positivo y otro falso negativo. Los 22 casos restantes (84.61%) se reportaron verdaderos negativos (Figura 3). Chi cuadrada = 4.91, P=menor a 0.027 (altamente significativa).

		CORTES DEFINITIVOS		
		(+)	(-)	
CORTES CONGELADOS (+)		2 vp	1 fp	TOTAL
	(-)	1 fn	22 vn	
TOTAL		3	23	26
SENSIBILIDAD (%)				66.67
ESPECIFICIDAD (%)				95.65
VPP (%)				66.67
VPN (%)				95.65

Chi 2= 4.91 P=0.027 Prueba de Fisher=0.027 Fig.3

VPP: valor predictivo positivo VPN: valor predictivo negativo

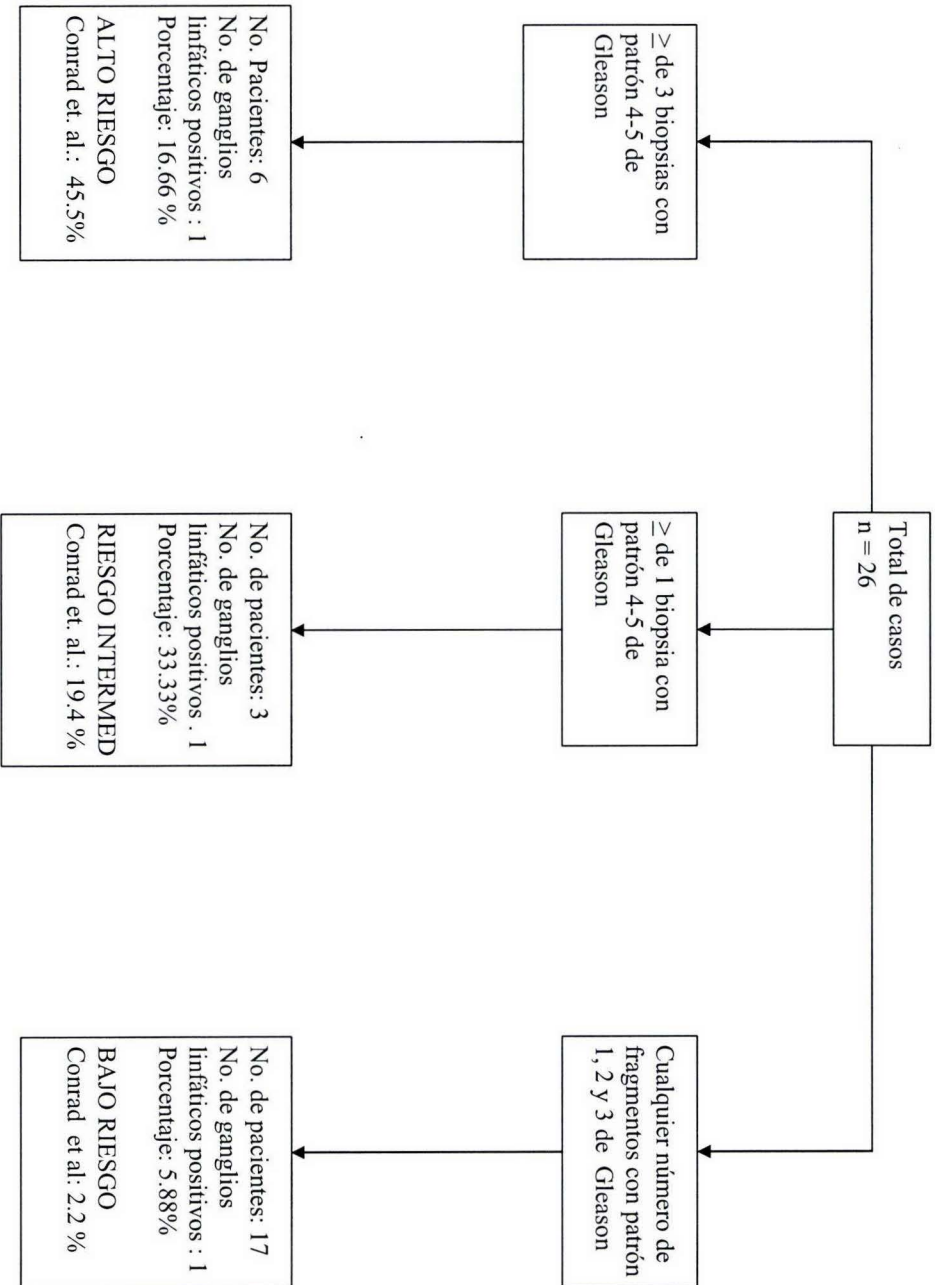


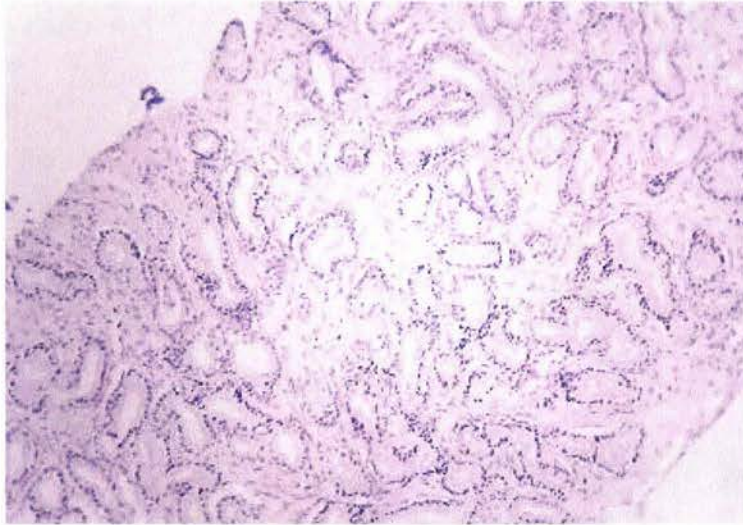
Fig. 4 Resultados de 3 grupos de riesgo de diseminación linfática de cancer de próstata comparados con los resultados de Conrad

Tabla 1 de resultados

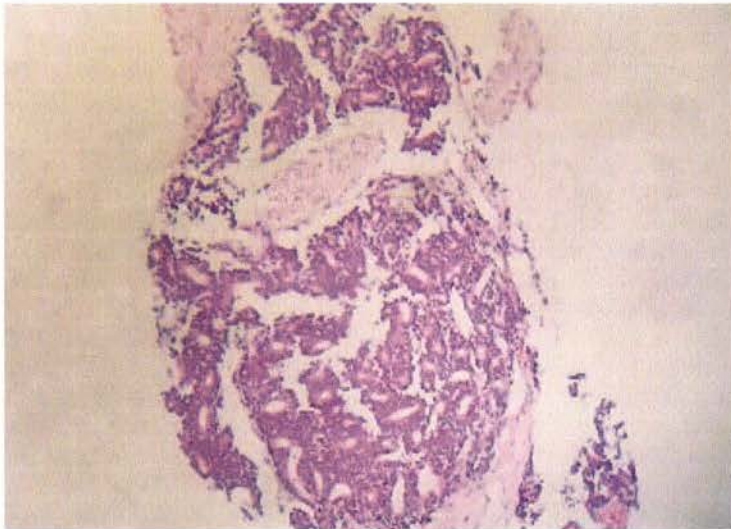
NO. CASO	TOTAL FRAGMENTOS BX.	NO. FRAGMENTOS CON CA.	PATRÓN DE GLEASON	APE Ng/ml	METÁSTASIS
1	7	3	3+3	99.71	NO
		4	4+3		
2	ESCASOS				
3	4	2	3+3	5.56	NO
4	10	4	3+3	13.74	NO
5	6	6	4+4	43.83	NO
6	CASO PRIVADO				
7	7	3	4+4	9.9	NO
8	8	1	4+3	24.8	NO
		3	3+3		
9	6	1	3+3	28.85	NO
10	6	3	3+3	6.15	NO
11	8	4	3+3	9.5	NO
12	7	7	3+3	12.41	SI
13	7	3	3+3	10.60	NO
14	3	1	3+3	12.1	NO
15	6	4	4+5	6.68	SI
		2	3+5		
16	2	2	3+4	14.9	NO
17	12	4	4+4	14.0	NO
		8	3+3		
18	12	1	3+3	15.20	SI (TO)
					NO (DEF)
19	6	4	2+3	13.70	NO
20	14	8	3+3	21.34	NO
21	14	2	4+4	37.78	NO
		3	3+4		
		1	3+3		
22	8	6	3+3	49.24	NO
23	4	3	3+3	5.0	NO
24	6	6	1+2	23.3	NO
25	9	3	3+3	9.2	NO
26	12	6	3+3	14.90	NO (TO)
		1	4+3		SI (DEF)
28	10	2	3+3	12.43	NO

Bx: biopsia APE: antígeno prostático específico TO: corte congelado DEF: corte definitivo de parafina.

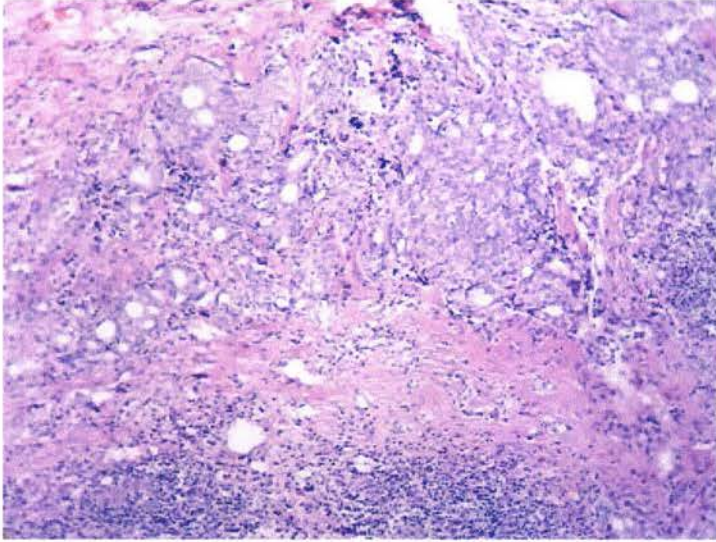
FOTOS MICROSCÓPICAS DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA
(BIOPSIAS TRANSRECTALES)



hematoxilina eosina 10x. Patrón 3+3 de Gleason



hematoxilina eosina 10x patrón 4+4 de Gleason con invasión perineural



hematoxilina eosina 10x . metástasis a ganglio linfático

DISCUSIÓN

Hoy en día, el incremento en la información de cáncer de próstata y la extensión en el uso del antígeno prostático específico como prueba de escrutinio, han permitido detectar a los pacientes con cáncer en estadio temprano y enfermedad localizada, permitiendo que la incidencia de cáncer de próstata localmente avanzado y metástasis a ganglios linfáticos halla disminuido. El pronóstico de pacientes a quienes se les detecta metástasis, aún micrometástasis (focos microscópicos de hasta 3mm) continúa siendo pobre, por lo tanto, la valoración correcta preoperatoria es esencial.

El método de elección para evaluar metástasis a ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de próstata continúa siendo la disección de éstos, a pesar de que se han reportado un rango de 30-40% de falsos positivos con cortes congelados, en nuestro estudio obtuvimos solo un 5.88%, esto debido quizá al número pequeño de casos. (6)

El algoritmo de Hamburg colocó a la mayoría de sus pacientes en el grupo de bajo riesgo, 404 de 443 (91.2%) con un falso negativo de 2.47% (solo 10 pacientes). Cuando se aplicó éste algoritmo a nuestros datos , el porcentaje de ganglios positivos y su distribución en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, no se correlacionó remarcablemente con cada grupo de riesgo de la serie de Conrad et al. (Figura 4) .

Comparado con sus hallazgos, nuestros resultados también categorizaron a la mayoría de los pacientes en el grupo de bajo riesgo (65.38%) con un falso negativo de 5.88% (solo 1 paciente), con estos resultados se asume que la disección de ganglios linfáticos debe reservarse solo para pacientes del grupo de bajo riesgo. En los grupos combinados de riesgo intermedio y alto riesgo , la especificidad para ganglios linfáticos fué de 95.65% y el valor predictivo negativo fué de 95.65%, ésto concuerda con la especificidad reportada en el grupo de Conrad que fué de 93.14% con un valor predictivo negativo alto de 97.53%.

El algoritmo de Conrad clasificó a más del 80% de sus pacientes en el grupo de bajo riesgo, de un total de 344, con un rango de falso negativo de 2.2%, resultados parecidos a los nuestros. Otros algoritmos que se han realizado, concuerdan con nuestros resultados, por ejemplo Narayan et al. Clasificó al 42% de sus pacientes en el grupo de bajo riesgo, con un falso negativo de 1%, Bishoff et al. Clasificaron al 51% de sus pacientes en el grupo de bajo riesgo permitiendo un falso negativo de 5%. (1)

En nuestros casos reportados con metástasis (3 casos) hubo escasa asociación con el grado de Gleason y el número de fragmentos afectados, representaron más del 50% del total de las biopsias enviadas por el médico urólogo. Con éstos resultados cabe mencionar la importancia del reporte por parte del médico patólogo del número de fragmentos afectados del total enviado en biopsias transrectales. Por lo tanto lo más importante sea tanto el número de fragmentos afectados y su porcentaje de afectación individual lo que haga más agresivo el comportamiento biológico del tumor.

Sobre el estudio transoperatorio y en base a los resultados de este estudio, ($P=0.027$ altamente significativa) se considera que sigue siendo una herramienta útil y de alta confiabilidad para el médico urólogo.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio sugieren escasa correlación entre valor de Gleason y metástasis probablemente debido a un tamaño pequeño de la muestra, por lo que sería conveniente continuar con esta investigación, aumentando el número de casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Partin, MD. “ Validación de un algoritmo patológico basado en biopsias para predecir metástasis a ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma de próstata clínicamente localizado”, American Cancer Society, 2002, p1016-1021.
- 2.- Lawrence A. Gervasi, John Mata, James D. Easley, John H. Wilbanks, Carie Seale Hawkins, C. Eugene Carlton, Jr and Peter T. Scardino . “Significancia pronóstica de metástasis a ganglios linfáticos en carcinoma de Próstata”. The Journal of Urology, 1989, Vol.142, p332-336.
- 3.- Les Spevack, Linza T. Killion , James C West Jr, Gina M. Rooker, E. Allan Brewer, “Predicción de metastasis a ganglios linfáticos en pacientes de bajo riesgo con cáncer de próstata localizado: un análisis de 4 modelos estadísticos”. International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics. Volumen 34, Issue 3, Febrero 1996, p 543-547.
- 4.- Li W, Ren Y, Mee V, Wong PY, “ El antígeno prostático específico se correlaciona con la agresividad del grado histológico de cancer de próstata”, Clin Biochem, 1999, febrero, 32, (1), p 31-37-
- 5.- Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. “ Eliminación de la necesidad de linfadenectomía pélvica bilateral en pacientes seleccionados de cáncer de próstata”, J. Urol, 1994; 151, p1315-1320.
- 6.- Conrad S., Graefen M, Pichmeier U, et al, “ Validación prospectiva de un algoritmo con biopsias sextantes sistémicas para predecir metástasis a ganglios linfáticos en carcinoma de próstata localizado.”, J. Urol, 2002; 167 (2pt1): p 521-525.
- 7.- Parra Ro, Isorna S, Perez, MG; Cummings JM, Boullier JA. “Prostatectomía radical perineal sin linfadenectomía pélvica: criterios de selección y resultados tempranos.” J Urol, 1996; 155: p612-615.

- 8.- Heinzer H, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland H. "Complicaciones tromboembólicas posterior a una prostatectomía radical retropública" Urol Int. 1997; 59, p30-33.
- 9.- Garnick Marc B, MD. "Detección oportuna, diagnóstico y manejo del cáncer de próstata", Annals of internal Medicine, 1993, 118, pp804-818.
- 10.- Narayan P, Fournier G, Gajendran V, et al. "La utilidad del antígeno prostático específico y el patrón de Gleason para predecir el riesgo de metastasis en ganglios linfáticos, en cancer de próstata" Urology. 1994; 44:519-524
- 11.- Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke P, et al. " Complicaciones en la disección de ganglios linfáticos por laparoscopia" . J Urology 1993, 149:322-325.