



11246
 3
 241

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
 CENTRO MEDICO LA RAZA
 I.M.S.S.

IMPORTANCIA PRONOSTICA DE ANTIGENO
 PROSTATICO ESPECIFICO, CARGA
 METASTASICA Y GRADO DE
 DIFERENCIACION EN CANCER DE PROSTATA.
 REVISION A DOS AÑOS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
 ESPECIALISTA EN

UROLOGIA

PRESENTA:

DR. TOMAS ALBERTO HERNANDEZ LEZAMA

ASESOR DE TESIS:
 DR. ROBERTO VEGA SERRANO



MEXICO, D.F.
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1997

MARZO 1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

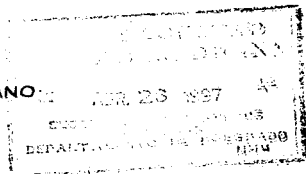
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

VISTO BUENO

ASESOR DE TESIS

DR ROBERTO VEGA SERRANO



~~DR FERNANDO GOMEZ ORTA~~
~~JEFE DE SERVICIO~~

~~DR ARTURO ROBLES PARAMO~~
~~JEFE DE ENSEÑANZA~~
~~E INVESTIGACION~~



DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa con infinito amor
y como motivo de superación.

A mis padres por todo su apoyo incondicional.

A mis hermanos como aliento a la superación

A mis tíos con respeto y admiración
con especial cariño al Dr Fidel Lezama.

A los doctores urólogos que influyeron en mi preparación
en especial al Dr Vega Serrano

Al Dr Marco Valenzuela y familia por su
gran amistad y colaboración en la edición
de este trabajo

INDICE

Antecedentes científicos	1
Hipótesis	4
Planteamiento del problema	5
Objetivos	6
Metodología	7
Resultados	9
Gráficas	12
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	29

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El cáncer de próstata es la tercera causa de muerte en hombres en los Estados Unidos. La incidencia de cáncer de próstata se incrementa con la edad. Los negros tienen una incidencia dos veces mayor que los blancos.

El pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata se relacionan con el tamaño del tumor primario, el grado de diferenciación histológica y la extensión de las metástasis a los ganglios linfáticos u otros sitios.

Los tumores bien diferenciados tienden a estar limitados a la glándula y son más sensibles a tratamiento quirúrgico. Los pacientes con mejor pronóstico se encuentran en etapa A1. En los pacientes con tumores más difusos o mal diferenciados, en etapa A2, el pronóstico es peor, 50 a 80% de mortalidad. Los pacientes en etapa B tienen tumores prostáticos nodulares palpables.

Los pacientes en etapa A2 o B deben ser tratados con la misma decisión. En estos pacientes el tratamiento consiste en prostatectomía o radiación. Cada uno de estos enfoques terapéuticos tienen algunas ventajas y desventajas. La prostatectomía radical proporciona información precisa para estadificación (toma de ganglios linfáticos), pero puede relacionarse con impotencia o incontinencia. La radioterapia administrada con precisión tiene la ventaja de evitar los efectos adversos de la prostatectomía radical, pero ocasiona proctitis.

Los pacientes en etapa C tienen lesiones locales más extensas con diseminación extracapsular del tumor a las estructuras adyacentes, pero sin metástasis regionales. Cerca del 40% de todos los pacientes nuevos tienen manifestaciones clínicas de etapa C. Estos pacientes pueden ser candidatos para tratamiento local dependiendo de sus manifestaciones.

El 35% de los pacientes en etapa D tienen manifestaciones linfáticas o viscerales. Los pacientes en etapa C y D pueden beneficiarse con la resección transuretral de próstata, de la radiación local paliativa o de la manipulación hormonal para lograr mejoría.

El antígeno prostático específico constituye un recurso adecuado para evaluar la respuesta al tratamiento. Este marcador está elevado en la mayoría de los pacientes en etapa D (70-80%) y suele disminuir con el tratamiento eficaz.

El tratamiento más eficaz para los pacientes en etapa D, es la manipulación hormonal que interfiere con la interacción entre los andrógenos y las células tumorales. La elección de estos agentes activos disponibles depende del paciente y la preferencia del médico. Con excepción de orquiectomía definitiva, debe titularse la dosis del medicamento para asegurar la inhibición deseada del efecto de la testosterona.

En los pacientes refractarios al tratamiento hormonal, se debe valorar el uso de quimioterapia, aunque no se puede recomendar un tipo convencional y se sugiere otro tipo terapéutico como la radioterapia que sobretodo ayuda a disminuir el dolor óseo, pero siempre y cuando se encuentren involucrados sitios específicos (región lumbar, pelvis, fémures, etc.).

La historia natural del cáncer de próstata es variable e impredecible. Algunos cánceres de próstata tienen un potencial maligno tan grande, que las metástasis ocurren antes que los signos o síntomas locales se manifiesten, mientras que otros son tan indolentes que permanecen localizados durante toda la vida, sin producir síntomas. Esto ha engendrado, que los pacientes que presentan tumores biológicamente favorables tendrán buena evolución, mientras que los pacientes que presentan tumores desfavorables no presentarán tal evolución.

Se ha postulado que varias características del tumor como velocidad de crecimiento, potencial metastásico y sensibilidad intrínseca al tratamiento ejercen una influencia sobre la historia natural de los cánceres de próstata.

La velocidad de crecimiento y potencial metastásico no son variables completamente independientes. Los tumores con alta velocidad de crecimiento poseen un alto potencial metastatizante. Más aún, ambas variables también están parcialmente ligadas al estadio tumoral en el momento del diagnóstico.

La correlación entre el grado tumoral y el estadio del tumor ha sido examinado como un medio potencial de predecir la historia natural de los cánceres prostáticos en pacientes individuales. Fue sugerido que el grado, de Gleason de un tumor puede ser utilizado para identificar los pacientes que tiene una gran probabilidad de presentar metástasis. También se ha demostrado que el antígeno prostático específico es un fuerte predictor del estadio patológico final, aunque para esto se necesita tomar en cuenta variables involucradas en la producción del antígeno prostático específico, principalmente diferenciación tumoral, volumen del tumor y volumen de tejido de hiperplasia prostática.

HIPOTESIS

La respuesta clínica en pacientes con cáncer de próstata metastásico será mejor en aquellos con tumor bien diferenciado, carga metastásica baja y cifra de antígeno prostático específico menor de 20 ng al momento del diagnóstico comparando con pacientes con cáncer de próstata con grado histológico alto carga metastásica alta y antígeno prostático específico superior a 20 ng al momento del diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata se descubre en más del 50% de los pacientes cuando éste ya ha dado metástasis a huesos y que el 80% mueren dentro de los primeros cinco años, teniendo sólo terapéutica con hormonoterapia.

Para evaluar la eficacia de cualquier tratamiento para el cáncer de próstata es esencial conocer la historia natural de cada estadio. No se encuentra disponible información precisa de esta evolución en los cánceres de próstata. Sin embargo, es de utilidad considerar los informes de progresión del cáncer prostático y de la tasa de mortalidad en los diversos estudios. Debe hacerse hincapié en que esta progresión tumoral y tasa de mortalidad representan estimaciones imperfectas y pueden estar afectadas por el grado tumoral, edad y estado general de los pacientes.

Por lo que el presente estudio analizó con carácter retrospectivo, la respuesta clínica al tratamiento empleado, y las condiciones generales del paciente al momento del diagnóstico, en lo que a factores pronósticos se refiere (carga metastásica, grado histológico y antígeno prostático específico). Ambos resultados se correlacionaron.

O B J E T I V O S

Analizar con carácter retrospectivo, la respuesta clínica en relación a sus factores pronósticos: antígeno prostático específico, grado histológico y estadio (subclasificado este último en carga metastásica baja, media y alta) al momento del diagnóstico y su evolución posterior al tratamiento clasificándose en dos grupos convencionales.

M E T O D O L O G I A

Se realizó un estudio con carácter retrospectivo de dos años de evolución, iniciando en Enero de 1992 y terminando en Diciembre de 1993, en el servicio de Urología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Con ayuda de archivo clínico del hospital se realizó búsqueda de pacientes con diagnóstico de cáncer prostático, y revisando expedientes clínicos en forma individual con recopilación de datos correspondientes.

Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, los cuales contaron con estudios completos como son gammagrama óseo, antígeno prostático específico, reporte histológico (con material enviado procedente de resección transuretral de próstata, prostatectomía abierta o biopsia prostática), en el pretratamiento y aquellos con seguimiento correspondiente. Se excluyeron todos aquellos casos en los cuales no contaron con estudios completos o que carecieron de certeza diagnóstica, o que no se realizó seguimiento correspondiente (abandono o envío a otra unidad).

Se catalogaron en dos grupos convencionales de acuerdo a:

- 1) Grado histológico: a) reporte de gleason menor de 5.
b) reporte de gleason mayor de 5
- 2) Antígeno prostático específico: a) menor de 20 ng
b) mayor de 20 ng
- 3) Carga metastásica: a) baja: de 1 a 5 metástasis
b) media: de 6 a 10 metástasis
c) alta: más de 10 metástasis

El grado histológico se basó en el reporte dado por el servicio de patología de acuerdo a la clasificación de Gleason. El antígeno prostático específico y carga metastásica fue a través de estudios de medicina nuclear, teniendo mismo tipo de reactivo para el antígeno prostático, y gammagrama óseo se tomó en cuenta el reporte con los sitios involucrados y se catalogaron en los grupos convencionales.

Además se realizó una tabla estadística, comparando los grupos establecidos, que incluyeron:

- a) edad
- b) presencia de prostatismo con retención aguda de orina
- c) toxicomanías: alcoholismo, tabaquismo
- d) medio socioeconómico: urbano, rural

La respuesta clínico se calificó de acuerdo a los criterios del NPCP (National Prostatic Cancer Project), comparando la respuesta hasta el fallecimiento o la progresión tumoral.

RESULTADOS

Se encontraron 78 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata estadio clínico D2, localizándose 55 expedientes y 23 no se encontraron.

26 pacientes fueron excluidos del trabajo por no contar con los requisitos estipulados.

29 pacientes fueron incluidos en el protocolo, cuya edad oscilaba de 53 a 90 años con una media de 74.5 años, teniendo su mayor incidencia en la octava década de la vida (41.27%).

Cabe hacer hincapié que dentro de su sintomatología obstructiva urinaria sólo el 58.62% se acompañó de retención aguda de orina. En cuanto a las toxicomanías, el alcoholismo estuvo presente en la mayoría de los pacientes siendo en 79.31%, en sus diversas modalidades, el tabaquismo se practicó en la mitad de los pacientes 55.17%, también en diversas cantidades.

Su desarrollo dentro del medio socioeconómico, la mayoría de los pacientes fue del medio urbano 82.75% y el restante 17.25% fue del medio rural.

De los 29 pacientes que contaron con todos los requisitos necesarios para ingresar a protocolo de estudio, 15 (51.72%) tuvieron respuesta completa; 6 (20.68%) se mantuvieron en enfermedad estable; 4 (13.79%) evolucionaron a la progresión y 4 (13.69%) abandonaron el tratamiento posterior al manejo quirúrgico (orquiectomía simple bilateral).

Los resultados nos permiten realizar las siguientes consideraciones:

En aquellos pacientes que tuvieron una respuesta completa al tratamiento, en cuanto a su tejido tumoral, se encontraron que 10 (34.48%) de ellos eran bien diferenciados, teniendo una suma de gleason menor de 5, su antígeno prostático específico oscilaba entre 1.5 y 150 ng, y el gammagrama óseo se encontraba con lesiones metastásicas evidentes en 6 (20.68%), con carga metastásica baja en 4, media en uno y en otro con carga alta. Tuviron un seguimiento de 2 a 21 meses con una media de 13 meses. Los otros 5 pacientes (17.24%) con respuesta completa, su tejido tumoral era mal diferenciado con una suma de gleason mayor de 5, con un antígeno prostático oscilante entre 9.7 y 150 ng y con carga metastásica evidente en 4 pacientes, siendo baja en 3 y media en el otro paciente.

Tuviron un seguimiento de 13 a 21 meses con una media de 16.21 meses.

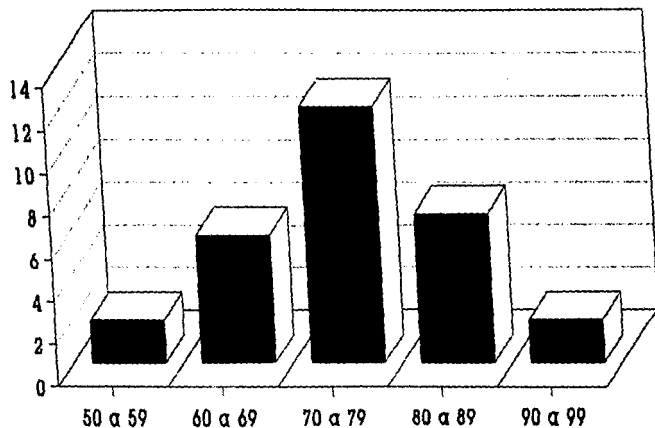
De los pacientes con enfermedad estable, un total de 6 (20.68%), teniendo un antígeno prostático elevado y gammagrama óseo positivo desde inicio de tratamiento y no variando hasta última cita de control, teniendo un seguimiento en promedio de 16.82 meses; su diferenciación histológica era mal en 4 (13.79%) con gleason mayor de 5, su antígeno prostático se registró en 150 ng y su carga metastásica fue irregular teniendo baja en uno, media en otro y alta en dos pacientes. Los otros 2 (6.89%) pacientes con enfermedad estable, tuviron un tumor bien diferenciado, con antígeno prostático en 150 ng y con carga metastásica evidente en los dos, siendo media y alta.

Los pacientes que evolucionaron a la progresión, tuvieron un seguimiento de 3 a 18 meses con una media de 9.75 meses, y con un inicio de progresión a los 8 meses en promedio; de éstos, 3 (10.34%) tenían un tumor mal diferenciado, con gleason mayor de 5, con un antígeno prostático que oscilaba entre 7.80 y 150 ng y con carga metastásica alta. En cuanto al otro paciente, el tumor se encontró bien diferenciado, gleason menor de 5, con un antígeno prostático de 57.7 y sin carga metastásica evidente.

Los 4 pacientes (13.44%), que abandonaron el estudio, contaron con requisitos para ingresar a protocolo, pero posterior a tratamiento quirúrgico a base de orquiectomía simple bilateral abandonaron control, lo que implica que el bloqueo androgénico fue parcial.

CANCER DE PROSTATA EC D2

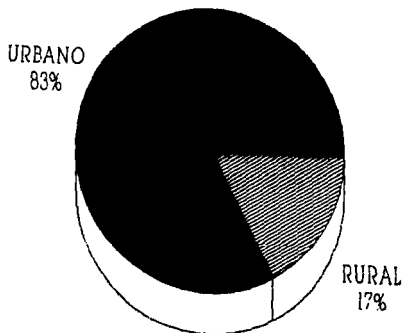
Frecuencia por edades



■ Número de pacientes

CANCER DE PROSTATA EC D2

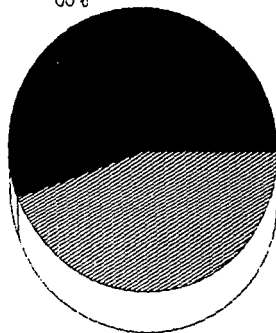
Medio socio-económico



CANCER DE PROSTATA EC D2

Tabaquismo

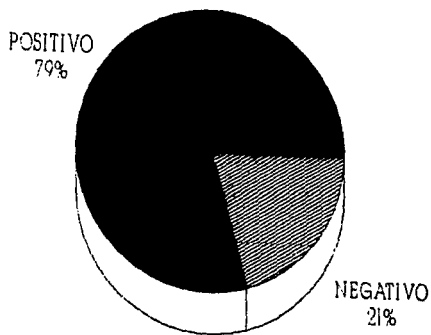
POSITIVO
55%



NEGATIVO
45%

CANCER DE PROSTATA EC D2

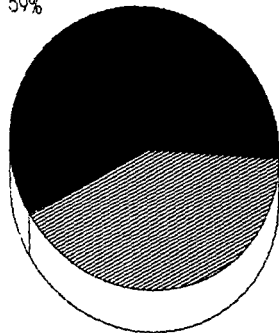
Alcoholismo



CANCER DE PROSTATA EC D2

Prostatismo asociado

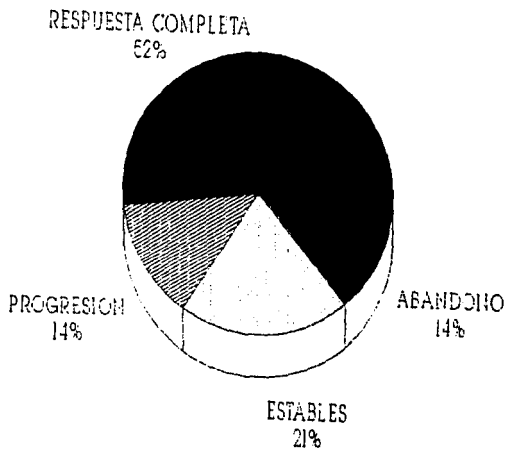
DESCOMPENSADO
59%



COMPENSADO
41%

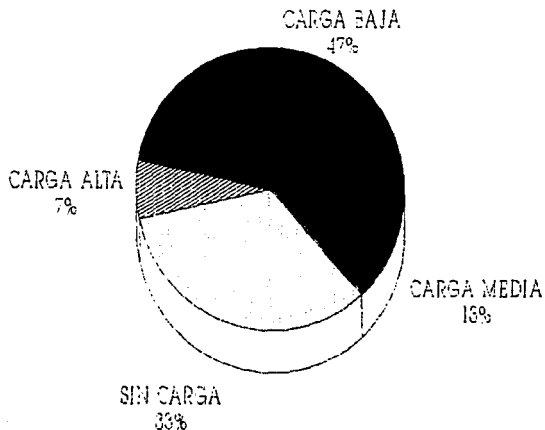
CANCER DE PROSTATA EC D2

Respuesta al tratamiento
de acuerdo a NPCP



CANCER DE PROSTATA EC D2

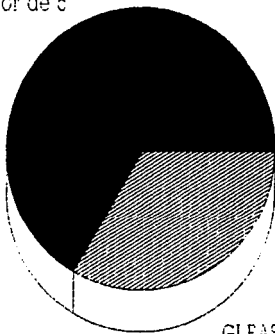
Pacientes con respuesta completa
carga metastásica



CANCER DE PROSTATA EC D2

Pacientes con respuesta completa
diferenciación tumoral

GLEASON menor de 5
67%

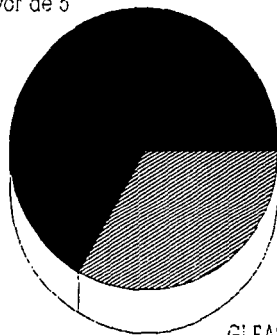


GLEASON mayor de 5
33%

CANCER DE PROSTATA EC D2

Pacientes con enfermedad estable
diferenciación tumoral

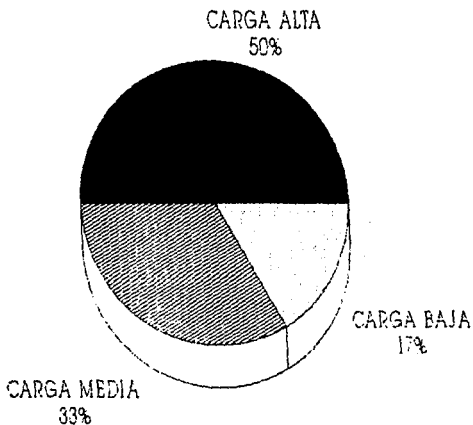
GLEASON mayor de 5
67%



GLEASON menor de 5
33%

CANCER DE PROSTATA EC D2

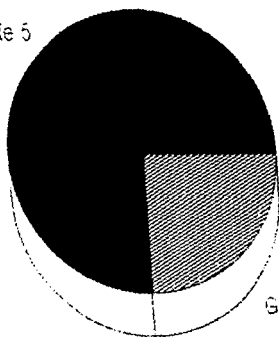
Pacientes con enfermedad estable
carga metastásica



CANCER DE PROSTATA EC D2

Pacientes con progresión
diferenciación tumoral

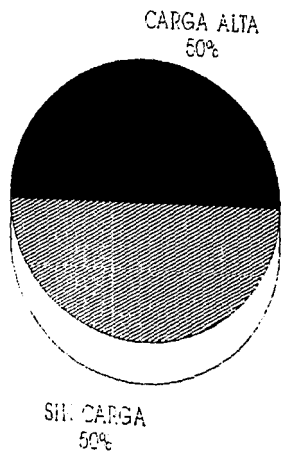
GLEASON mayor de 5
75%



GLEASON menor de 5
25%

CANCER DE PROSTATA EC D2

Pacientes con progresión
carga metastásica



ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

D I S C U S I O N

Se incluyeron 29 pacientes a protocolo de estudio cuya edad oscilaba de los 59 a 90 años con una media de 74.5 años, teniendo su mayor incidencia en la octava década de la vida (41.27%).

Se presentó prostatismo con retención aguda de orina sólo en la mitad de los pacientes (58.62%). El medio socioeconómico fue en la mayoría urbano (82.75%), y en cuanto a toxicomanías, el alcoholismo se presentó en la mayoría de los pacientes (79.31%), y el tabaquismo fue prácticamente en la mitad (55.17%).

De los 29 pacientes incluidos en el trabajo, 15 (55.17%) tuvieron respuesta completa, 6 (20.68%) se mantuvieron estables, 4 (13.79%) evolucionaron a la progresión y 4 abandonaron control posterior a tratamiento quirúrgico (orquiectomía simple bilateral), lo que implicó bloqueo androgénico parcial.

En cuanto a los pacientes con respuesta completa, 10 (34.48%) eran tumores bien diferenciados, mientras los otros 5 (17.29%) correspondían a un patrón de Gleason mayor de 5. En cuanto a la carga metastásica, se presentó baja en 7 pacientes (24.13%), media en 2 (6.89%) y alta sólo en uno (3.44%); en 5 pacientes no hubo evidencia de metástasis. Tuvieron un antígeno prostático que oscilaba entre 1.5 y 150 ng y su seguimiento fue de 2 a 21 meses con una media de 13.5 meses.

En los 6 pacientes (20.68%) con enfermedad estable, 4 de ellos (13.79%) tuvieron un tumor mal diferenciado, mientras los otros 2 (6.89%) correspondía a un tumor bien diferenciado, el antígeno prostático se mantuvo en promedio en 150 ng y su carga metastásica fue irregular, presentándose baja en uno, media en 2 y alta en 3 pacientes. Su seguimiento fue en promedio de 16.83 meses.

En cuanto a los pacientes que evolucionaron a la progresión, siendo un total de 4 (13.44%), en 3 de ellos (10.34%) su tumor era mal diferenciado, y el restante su patrón histológico era con una suma de Gleason menor de 5, su antígeno prostático estuvo entre 7.80 y 150 ng, y su carga metastásica sólo fue evidente en 2, siendo ésta alta. Su seguimiento fue de 3 a 18 meses con una media de 9.75 meses, y con un inicio de progresión a los 8 meses en promedio.

CONCLUSIONES

En resumen, los factores pronósticos habituales en cáncer de próstata, como son grado y estadio fueron evaluados en este trabajo; integrándose en nuestros parámetros antígeno prostático específico, grado histológico medido por la suma de Gleason y el estadio clínico en el cual empleamos como parámetro lo que convencionalmente designamos como carga metastásica.

Esto se diseñó de esta manera por que los paciente evaluados corresponden todos a un estadio clínico D2, o sea, un estadio clínico igual en todos ellos; utilizando por lo tanto la distinta carga metastásica medida a través del número de metástasis óseas demostradas a través del gamagrama óseo. Para utilizar este parámetro como factor pronóstico en un grupo de paciente con cáncer de próstata metastásico y analizar si la carga metastásica al momento del diagnóstico determinaba una respuesta diferente al tratamiento.

De acuerdo a nuestro resultados encontramos que en el total de pacientes solo 4 demostraron progresión en el período de seguimiento y esta progresión ocurrió a los 8 meses; encontramos en condiciones estables 6 de ellos, y en 15 encontramos una respuesta completa de acuerdo a los criterios del NPCP (Proyecto Nacional de Cáncer de Próstata).

En los paciente con respuesta completa la revisión de su carga metastásica a su inicio de tratamiento demostró resultados que en principios si correlaciona con la hipótesis de este estudio, esto es, que los pacientes con respuesta completa al tratamiento 33.33 % tenían una carga metastásica negativa, correspondiendo en rigor a un estado clínico D0, pero que tienen tratamiento para enfermedad metastásica por las condiciones generales del paciente y su edad que descalificarían para una cirugía radical. El 46 % de ellos tenían carga metastásica mínima, esto es, que ninguno de ellos tenían más de uno o dos sitios de metástasis identificados en gammagrama óseo. De este grupo de pacientes con respuesta completa, solamente un paciente que representa el 6 % de ellos presentó una carga metastásica alta al inicio del tratamiento.

De los paciente que si respondieron pero que se mantuvieron como enfermedad estable encontramos porcentaje de carga metastásica en sentido inverso, esto es, solamente un paciente tenía carga metastásica mínima, en tanto que 3 de ellos tenían más de 10 metástasis en los estudios de centellograma óseo.

En cuanto a la correlación con el grado histológico, nuestro estudio coincide con los resultados ya publicados:

La respuesta completa coincidió en un 66 % de los casos con un tumor bien diferenciado, con Gleason menor de 5, y sólo 33 % representaba un tumor mal diferenciado, misma correlación se encontraba con los mismos porcentajes en la enfermedad estable.

Paradójicamente en aquellos pacientes que mostraron progresión de la enfermedad durante el tiempo de estudio, los porcentajes de paciente sin carga metastásica y tumor bien diferenciado fueron iguales o mayores que los pacientes con carga alta y tumor mal diferenciado lo que significa que en este grupo de pacientes no demostramos que la carga metastásica o grado de diferenciación represente factores pronósticos confiables.

De lo anterior podemos concluir, que aunque la muestra de pacientes es reducida y el análisis de resultados no demostró diferencias estadísticamente significativas si encontramos en principio que para aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento incluyendo en la misma, los que permanecieron en enfermedad estable, la carga metastásica y el grado histológico si representan factores pronósticos favorables dentro del gran grupo de pacientes con cáncer prostático metastásico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kleer E.- Ability of preoperative serum prostate specific antigen value to predict pathologic estage and DNA ploidy.-
Urology March/93 vol. 41 No. 3 207-216.
- 2.- Fraizier H.- Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy.
The Journal of Urology vol 149 March/93 516-518.
- 3.- Irving D.- Prostate specific antigen after external beam radioterapy for prostatic cancer: followup.
Urology March/93.
- 4.- Partin A.- Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volumen and benign hyperplasia.
J Urology 1990 vol 143-747.
- 5.- Osterling J. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate.
J Urology 1991 vol 145:907.
- 6.- Catalona W.- Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.
N Engl J Med 1991 vol 324:1156.
- 7.- Morgan W.- Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: Impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation).
J Urology vol 145 1991N319.

- 8.- Kramer S.- Experience with Gleason's histopathologic grading in prostate cancer.
J Urology 1980 vol 124:223.
- 9.- Hudson M.' Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer.
J Urology 1989 vol 142:1011.
- 10.- Lange P.- The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy.
J Urology vol 141:873 1989.
- 11.- Stamey T.- Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate.
J Urology vol 141:1070 1989.
- 12.- Rommel F.- The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice.
J Urol 1994.- 151.- 88-93.
- 13.- Curtis B.- Gleason's histologic grading as clinical prognostic marker in patient with advanced prostatic carcinoma.
Urology.- Vol 37.- 1991.
- 14.- Labrie F.- Combination therapy for prostate cancer.- Cancer.
Vol 71 1993.- No 3. 1059-1067.
- 15.- Yamashita K.- Prognostic significance of bone metastases in patients with metastatic prostate cancer.
Cancer 1993.- Vol 71.- 1297-1302.

- 16.- Geller J.- Basis for hormonal management of advanced prostate cancer.
Cancer 1993.- Vol 71.- 1039-1045.
- 17.- Hammer P.- Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostatic evaluation.
J Urol 1994.- Vol 151.- 99-102.