

11246



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO  
"LA RAZA"

14

FACTORES DE RIESGO PARA PROGRESION EN  
PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMIA RADICAL.  
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO "LA RAZA".

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
U R O L O G O  
P R E S E N T A:  
DR. LUIS ALFREDO JIMENEZ LOPEZ



ASESOR:  
DR. JUAN JOSE BECERRIL COLORADO  
DRA. ANA MARIA GOMEZ R.

281709

MEXICO, D.F. FEBRERO 1988

2000



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).

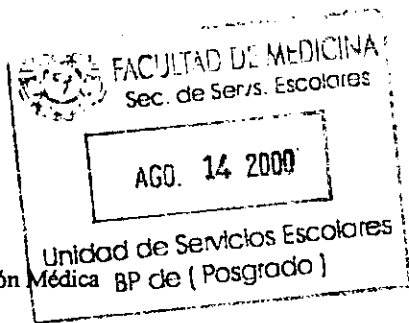
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

FACTORES DE RIESGO PARA PROGRESION EN PACIENTES SOMETIDOS A  
PROSTATECTOMIA RADICAL. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA".

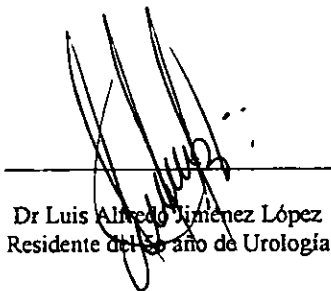
COMITE DE INVESTIGACION : No 97000690



Dr. Arturo Robles Páramo  
División de educación e investigación



Dr. Roberto Vega Serrano  
Profesor titular del curso de Urología.



Dr Luis Alfredo Jiménez López  
Residente del 5º año de Urología

DEDICATORIA

A QUIEN POR SU ESFUERZO ,VALOR Y SACRIFICIO

HIZO DE MI ,UNA REALIDAD.

ENFERMERA MARIA LUISA LOPEZ CORTEZ.

GRACIAS MADRE.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Título:** factores de riesgo para progresión en pacientes sometidos a prostatectomía radical .experiencia en el Hospital de Especialidades centro Médico "La Raza".

**Objetivo:** Determinar cuales son los factores que correlacionan con la progresión de la enfermedad en pacientes sometidos a prostatectomía radical por carcinoma de próstata localizado.

**Material y método:** Se realizó un estudio retrolectivo, prospectivo, longitudinal, observacional en pacientes sometidos a prostatectomía radical por enfermedad localizada a la próstata en el periodo comprendido de enero de 1993 a noviembre de 1997. El nivel de antígeno prostático, se determinó en el pre y pos operatorio, además : volúmen tumoral, grado de Gleason, estadio clínico , presencia de márgenes positivos invasión a vesículas seminales y metástasis a ganglios linfáticos. El análisis estadístico se realizó por regresión lineal simple y múltiple .

**RESULTADOS:** .El estudio incluyó 25 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica y linfadenectomía pélvica por enfermedad localizada de la próstata. Con un promedio de seguimiento de 3.5 años .Se identificó que el Volúmen tumoral ( $r=0.60$ ) Gleason ( $r= .71$ ) y niveles preoperatorios de PSA( $r=.52$ ) presentaron de manera independiente relación con progresión de enfermedad. El valor crítico para PSA se estableció en 7.6ng/ml, para Gleason en 5, y volúmen tumoral en 2.5cm<sup>3</sup>. Los factores : márgenes positivos, etapa clínica , invasión a vesículas seminales no presentaron por si solos valor estadístico para predecir progresión .

**CONCLUSIONES:** Los factores que más se correlacionan con la progresión de la enfermedad y pronóstico en pacientes sometidos a prostatectomía radical son: volúmen tumoral, grado de Gleason y PSA preoperatorio.

Palabras clave: progresión, prostatectomía, cáncer.

## ABSTRACT

Title: Progression risk factors in patients treated with radical prostatectomy .

Experience at La Raza National Medical Center, Mexico City..

Objectives: Up to 26% of the patients with organ-confined carcinoma of the prostate present disease progression after radical prostatectomy. We tried to identify which factors are related to progression by itself in patients with localized prostate cancer.

Material and methods: A prospective, longitudinal, observational study was made between January 1993 to November 1997, in patients under radical prostatectomy. The PSA levels were obtained pre and post operative. Tumoral volume, Gleason grade, clinical stage, presence of positive surgical margins, seminal vesicles invasion and positive pelvic nodules, were evaluated by multivariate analysis and regression coefficient multiple and simple.

Results: This study included 25 patients operated of pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy because of localized prostate cancer. By regression multiple and lineal analysis, the tumoral volume ( $r=0.60$ ) Gleason grade ( $r=0.71$ ) and PSA values ( $r=0.52$ ) were the most important factors related to progression by themselves.

We identified critical values to PSA (7.6ng/ml), Gleason grade(5) and tumoral volume ( $2.5\text{cm}^3$ ). Positive margins, clinical stage and positive pelvic nodes were not of statistical value to predict progression.

Conclusion: The most important factors to predict progression disease were preoperative PSA levels, Gleason grade, and tumoral volume which we have to take in account for prognosis in our patient.

Key words: radical prostatectomy, progression, prostate cancer.

## INTRODUCCION

Aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer de próstata se presentan con enfermedad confinada <sup>(1)</sup> y la prostatectomía radical es el tratamiento de elección para este tipo de pacientes <sup>(2-5)</sup> aunque el tratamiento es curativo, existe un 40% de subestadificación, es decir pacientes que se habían etapificado clínicamente como enfermedad confinada (EC T1a,T1b,T1c, T2a) posterior a la prostatectomía radical presentan enfermedad diseminada ya sea por ganglios positivos, márgenes positivos, o invasión de vesículas seminales. <sup>(6)</sup> Del 60% restante, es decir pacientes con enfermedad confinada, del 10 al 26% presentaron recurrencia aun cuando las lesiones se encuentren confinadas a próstata <sup>(7-10)</sup> La supervivencia de los pacientes con enfermedad confinada a 5 años es del 90% mientras que en pacientes con enfermedad diseminada baja a un 20-40% <sup>(11)</sup>

El antígeno prostático específico es útil como marcador de persistencia o de recurrencia de enfermedad posterior a la prostatectomía radical, un incremento de PSA posterior a que el paciente ha presentado niveles indetectables puede evidenciar recurrencia o metástasis hematógenas subclínicas, resección incompleta del tumor, o error en la interpretación del patólogo por selección inadecuada de la muestra. <sup>(12-14)</sup>

Catalona y Smith reportaron una tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años del 93% en pacientes con PSA preoperatorio de 4 a 9.9 ng/ml en comparación con solo el 71% de pacientes con cifras de PSA superiores <sup>15</sup>

Se ha implicado el volumen tumoral como factor de riesgo para progresión en pacientes con cáncer de próstata localizado, Stamey y col reportaron que tumores mayores de 3cc<sup>3</sup> presentaron una evolución más agresiva que aquellos con menores dimensiones, independientemente del grado de Gleason y de la localización del tumor <sup>(16)</sup>

El grado histológico es un factor determinante en el pronóstico del cáncer de próstata <sup>17,18</sup> Leemer y col., reportan que pacientes con Gleason menores de 5 presentan un 87% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años.<sup>19</sup>

Pocos estudios han relacionado la presencia de márgenes positivos y la progresión de la enfermedad <sup>20-22</sup> sin embargo esta relación no es muy fuerte , ya que la presencia de márgenes positivos después de la prostatectomía radical varia de un 14 a un 46% y de este grupo solo de un 36 al 58% presentan progresión de la enfermedad a 5 años.<sup>20</sup>

Aquellos pacientes en quienes el tumor se extiende cerca de los márgenes de resección tendrá implicación pronóstica en cuanto a la progresión de la enfermedad posterior a la prostatectomía radical, el único estudio publicado en la literatura corresponde a Epstein y Sauvageut, en el cual analizan 52 pacientes sometidos a prostatectomía radical por enfermedad localizada y que presentaron progresión sin encontrar relación con la proximidad del tumor a la cápsula y su progresión <sup>21</sup>



## MATERIAL Y MÉTODO:

Entre enero de 1993 y noviembre de 1997 se captaron pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado y que fueron sometidos a linfadenectomía pélvica bilateral y prostatectomía radical retropúbica ,ningún paciente recibió terapia adyuvante en el preoperatorio, en todos los pacientes se determinó los niveles de antígeno prostático en el pre y posoperatorio por el método tandem-R (hubritec San Diego Cal.), la evaluación preoperatoria de metástasis clínica se realizó en base a gammagrama óseo y tomografía computada abdominopélvica , se utilizó el sistema de etapificación clínica TNM . Todos los especímenes de la prostatectomía radical fueron estudiados por anatomía patológica de acuerdo a protocolo sistematizado de estudio<sup>27</sup> se asignó el grado histológico de acuerdo al sistema de Gleason se procedió a revisión de laminillas para evaluar la presencia de márgenes positivos, invasión a vesículas seminales , y la presencia de ganglios linfáticos, para determinar el volumen se realizaron cortes sagitales planimétricos cada uno de 4 mm., se midió el área que abarcaba el tumor multiplicándose por 4 mm y por 1.3 (factor de retracción de tejido una vez fijado en formol)<sup>28</sup>

Cada paciente fue evaluado trimestralmente durante el primer año y semestralmente a partir del segundo año, en cada visita se evaluó el estado clínico del paciente, incluyendo tacto rectal y antígeno prostático específico, tomando como criterio de progresión bioquímica 0.4 ng/ml en mas de una ocasión , cuando fue positivo se le practicó gammagrama óseo y TC, la recurrencia local fue evaluada por tacto rectal y confirmada por biopsia transrectal. Las variables para predecir progresión de enfermedad (antígeno prostático preoperatorio, Gleason, y volumen tumoral) fueron analizadas por el método de regresión lineal simple y múltiple ( variables numéricas). Las nominales (estadio clínico márgenes positivos, invasión a vesículas seminales, ganglios positivos) fueron analizadas por razón de momios (odds ratio).

## RESULTADOS

De 43 pacientes sometidos a prostatectomía radical realizadas en la institución solo 25 contaron con expediente clínico completo, las características de los mismos se aprecian en tabla 1, el promedio de seguimiento de los pacientes fue de 3.5 años, el porcentaje de pacientes libre de enfermedad hasta el momento es de 68% (17 pacientes) y 32% (8 pacientes) presentaron progresión de la enfermedad, caracterizada por una elevación del PSA en el posoperatorio de  $.4 \text{ ng/ml}$  en por lo menos dos muestras, en ninguno se documentó enfermedad sistémica por gammagrama óseo positivo o TC. En ningún paciente se presentó recurrencia local de enfermedad sospechada por tacto rectal y verificada por biopsia transrectal, ni tampoco presentaron ganglios positivos. Los márgenes positivos se presentaron en 8 pacientes con una razón de momio de 0.13 con límites de confianza entre  $0.01 < 1.18$  lo que indica que esta variable no influyó en la progresión de la enfermedad PSA. Solo 2 pacientes (8%) presentaron invasión a vesículas seminales con valor para Chi-cuadrada de 4.43 no significativo., En 22 de los pacientes el cáncer se localizó en zona periférica y solo en 3 en zona transicional sin presentar ninguna relación con la progresión de enfermedad ni elevación de antígeno prostático en el pre o pos operatorio. El estadio clínico se presentó de la siguiente manera: T1a 8 pacientes, T1b 7 pacientes, T1c 6 pacientes, T2a 3 pacientes, T2b 1 paciente, para el estadio patológico pT1a-c 18 pacientes, pT2a 4, pacientes pT2b-c 3 pacientes. El estadio patológico presentó relación positiva con la progresión, y no así el estadio clínico preoperatorio. La relación Gleason progresión de enfermedad presentó un coeficiente de correlación de 0.49 (fig 1) lo que quiere decir que existe una relación entre esta variable y la progresión de enfermedad, el valor crítico del Gleason fue de 5, los pacientes con Gleason igual o menor de 5 se mantuvieron libres de enfermedad en un 68%. El PSA preoperatorio se comportó de la siguiente manera: 0-4 ng/ml 10 pacientes, 5-10 ng/ml 7 pacientes, 11-20 ng/ml 8 pacientes. Los niveles de PSA preoperatorio tuvieron relación positiva con

la progresión de la enfermedad con un coeficiente de correlación de 0.52 (fig. 2), De los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad (n=8) solo uno presentó un PSA preoperatorio menor a 4 ng/ml (12.5%), del grupo de 4-10 ng presentaron progresión de la enfermedad 2 pacientes (28.5%) y del grupo de 10 a 20 ng 5 pacientes presentaron progresión (62.5%), el valor predictivo para PSA preoperatorio se encontró en 7.6 ng./ml (pacientes con menos de este valor no progresaron).El coeficiente de correlación para el volumen tumoral fue de  $r=0.60$  (fig. 3), el valor crítico del volumen tumoral fue de  $2.5\text{cm}^3$  . el 100% de los pacientes con volúmenes iguales o menores a este valor se encuentran libres de progresión. lo cual correspondió al 68% de nuestros pacientes. Hasta el momento no se presentó ninguna muerte debida al cáncer de próstata o secundaria a la cirugía.

## DISCUSIÓN

La prostatectomía radical es el más efectivo de los métodos aceptados para el tratamiento del paciente con carcinoma de próstata localizado en varones por debajo de 70 años , a pesar de los múltiples avances en la técnica quirúrgica del 10-26% <sup>(10-26)</sup> de los pacientes presentarán recurrencia definida como una elevación del PSA en el pos operatorio. La falla de la prostatectomía radical en pacientes con cáncer clínicamente confinado a la próstata aun no es bien entendida .

Se a propuesto que la agresividad biológica del carcinoma de próstata se encuentra en relación directa con el volúmen , y es considerada por algunos autores como el factor pronóstico más importante. El volúmen tumoral medio en nuestra población de estudio fue de 1.6 cm<sup>3</sup> y se definió un valor critico de 2.5cm<sup>3</sup> como limite de curación a diferencia de lo observado por Babahian, que reporta un volúmen de 1.5 cm<sup>3</sup> como ventana de curabilidad <sup>28</sup> , Stamey y col. Reportaron que ningún paciente con tumor menor de 3 cm<sup>3</sup> presentó ganglios linfáticos positivos, mientras que el 18% de los tumores mayores de 3 cm<sup>3</sup> presentaron metástasis a ganglios linfáticos.<sup>16</sup> En nuestra experiencia ningún paciente con tumor  $\leq 2.5$  cm<sup>3</sup> progreso .

El grado de diferenciación celular es otro de los factores que se relacionan con la progresión de la enfermedad , Chodack y colaboradores reportaron en un estudio a 10 años que el riesgo de metástasis es de un 19 % para los adenocarcinomas bien diferenciados , 42% para los moderadamente diferenciados y 74% para los pobremente diferenciados<sup>29</sup>. En nuestro estudio por ser el periodo de tiempo de seguimiento no encontramos relación con el grado de diferenciación celular y la progresión por lo cuál tendremos que dar un periodo de seguimiento mayor para poder evaluar esta variable en forma correcta.

Utilizando el sistema de Gleason se encuentra una relación inversamente proporcional entre este y la sobrevida libre de progresión. Lerner reporta

una sobrevida a 5 años libre de enfermedad del 62, 52 y 38 % en pacientes con Gleason de 7,8,9 respectivamente, en contraste con el 87% de los pacientes con Gleason menor a 5<sup>30</sup>. En nuestra serie los pacientes con Gleason menores de 5 se mantuvieron libres de enfermedad, mientras que el 50% con Gleason mayores a 5 presentaron progresión en un corto periodo de seguimiento.

El PSA preoperatorio por si solo no es un factor pronóstico de peso para el estadio patológico, sin embargo se correlaciona bien con la sobrevida libre de enfermedad y como predictor de volumen tumoral, Un PSA sérico mayor de 10 ng/ml frecuentemente revela tumores mayores de 3 cm. Catalona y Smith reportaron una sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 93% en pacientes con PSA preoperatorio de 4.1 a 9 ng/ml, en contraste con 71 % de quienes tuvieron PSA mayores de 10 ng/ml<sup>15</sup>, En nuestra serie el PSA preoperatorio presento una relación positiva con la progresión con una  $r=0.49$  (limites de confianza de  $0.12 < R < 0.74$ ) encontramos un valor crítico de 7.64 ng/ml, el 90% de los pacientes con niveles iguales o por debajo de este valor encuentran libres de enfermedad.

La presencia de márgenes positivos en series de prostatectomía radical varia desde un 14 a un 46%, la sobrevida libre de progresión a 5 años en pacientes sin márgenes positivos es del 80%, mientras que disminuye la sobrevida a un 43% si estos son positivos, a diez años es del 74 y 38% respectivamente<sup>20</sup>. Ohori y col. Encontraron que la presencia de márgenes positivos solo tiene influencia si estos presentan un Gleason  $\geq 6$  sin presencia de metástasis a linfáticos ni invasión a vesículas seminales. El tumor con cualquier grado de penetración a la cápsula presenta el mismo riesgo de progresión que cuando los márgenes son negativos, no así cuando existe transgresión capsular. El riesgo de progresión cuando los márgenes son positivos parece estar influenciado cuando esto ocurre a nivel del paquete neurovascular y no cuando esto ocurre en forma aislada y en otros sitios. A nivel del ápex en donde por iatrogenia puede haber márgenes positivos existe un mayor riesgo de recurrencia local.

en nuestra serie la presencia de márgenes positivos fue de 32% (8 pacientes) hasta el momento la progresión en este grupo de pacientes es de( 37.5% ,3 de 8 pacientes )los restantes que no progresaron cuentan con un Gleason menor de 6 presentando una razón de momio de 0.13 lo cual no fue significativo .De acuerdo con lo anterior un estudio del hospital Jhon Hopkins mostró que el estado de márgenes positivos dentro del grupo de enfermedad órgano confinada no tiene valor estadístico para predecir progresión <sup>23-24</sup> .

En nuestro estudio el estado de las vesículas seminales no presenta por si sola valor estadístico para progresión de enfermedad ,esta se relaciona mas con el volúmen tumoral ,el sitio del mismo, y la presencia de márgenes positivos.

Los análisis de ploidia celular han demostrado su uso en la predicción de comportamiento biológico del adenocarcinoma de próstata ,los pacientes con DNA diploide presentaron un mejor pronóstico que aquellos con tumores no diploides, esto solo es cierto para pacientes con enfermedad órgano confinada y no para estadios avanzados de la enfermedad . En nuestro hospital no contamos con la técnica para determinar ploidia celular por lo cuál no se realizó análisis de esta variable en nuestro estudio.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## CONCLUSIONES

Los factores que de forma aislada presentaron una mayor relación con la progresión de enfermedad en pacientes con carcinoma de próstata localizado fueron volumen tumoral, grado de Gleason y PSA preoperatorio.. Ningún paciente presentó recidiva local o sistémica. Aunque el seguimiento en este estudio es menor a cinco años el valor para cada una de las variables se mantuvo significativo para progresión temprana, aunque hace falta un seguimiento mas largo para una correcta valoración.

TABLA I

Características clínicas y patológicas de 25 paciente sometidos a prostatectomía radical por enfermedad localizada.

característica	No de pacientes	%
Etapa clínica		
T1a	8	32
T1b	10	40
T1c	3	12
T2a	3	12
T2b	1	4
Etapa patológica		
pT1a-c	18	72
pT2a	4	16
pT2b-c	3	12
PSA Preoperatorio		
0-4 ng/ml	10	40
5-10 ng/ml	7	28
11-20 ng/ml	8	32
Suma de Gleason		
3	1	4
4	6	24
5	8	32
6	6	32
7	1	4
8	3	
volumen tumoral		
0.40-1.20cc	9	36
1.22-2.5cc	8	32
2.6-8.90cc	8	32

Fuente: Archivo clínico y de Patología del Hospital de

Especialidades Centro Médico "La Raza".



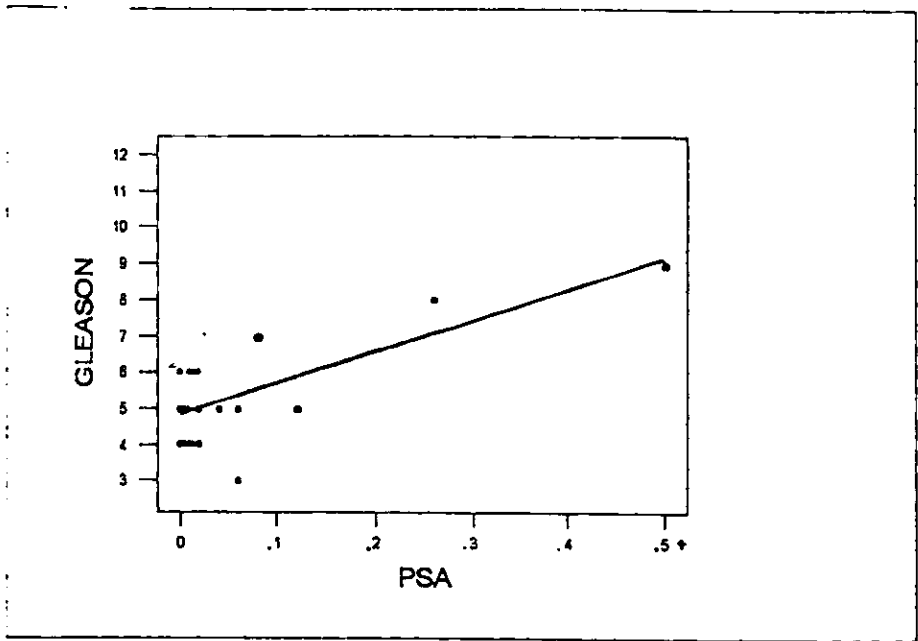


Fig 1 Regresión lineal, se observa la correlación existente entre la suma de Gleason y el PSA post operatorio  $r = 0.498$ .

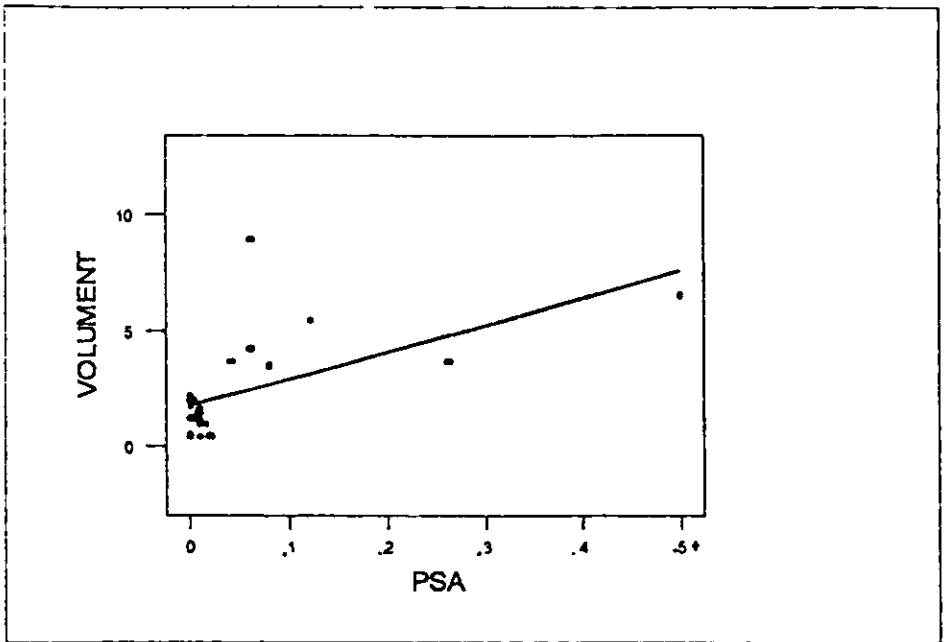


Fig 3. Regresión lineal, se observa la correlación existente entre volumen tumoral (VOLUMEN) y el PSA pos operatorio  $r:0.60$

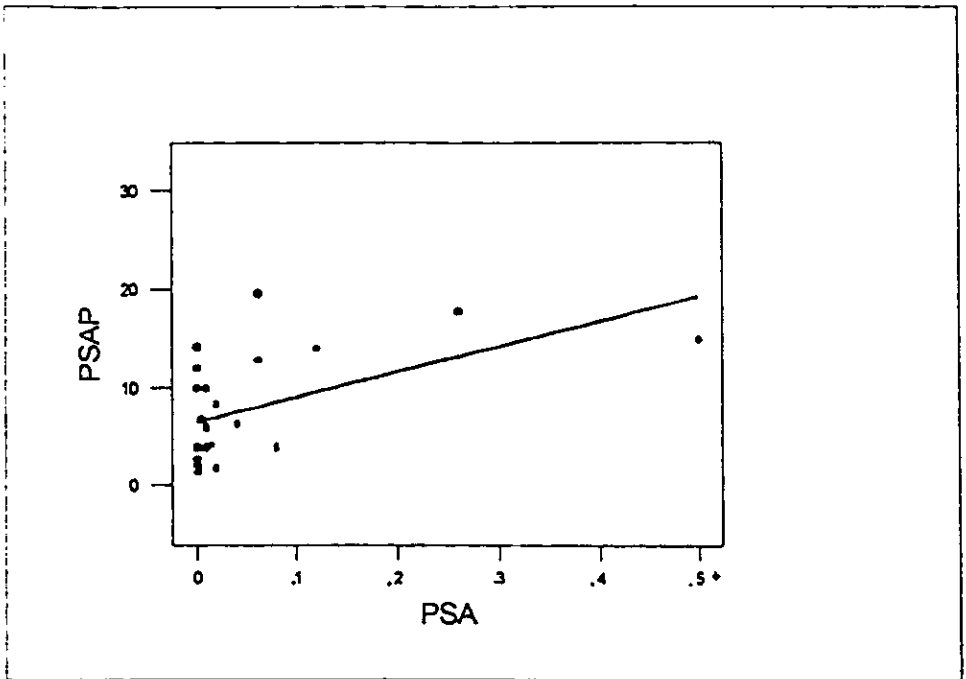


Fig 2. Regresión lineal , se observa la correlación existente entre el antígeno preoperatorio PSAP y el antígeno pos operatorio que nos indica progresión  $r= 0.52$

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mellin ,C.J.,Murphy,G.P. ,McGinnis,L.E. & Meck, H.R. :The national cancer data base, report on prostate cancer and the american cancer society. *Cancer*, 1995 ;76:1104.
2. Jewett, H.J. , Bridge , R.W. , Gray, G.F. Jr and Shelley , W.M. : The palpable nodule of prostate cancer , results 15 years after radical excision . *JAMA* 1968;203:403.
3. Morton R.A. , Steiner , M.S. , Walsh ,P.C. .: cancer control following anatomical radical prostatectomy an interim report. *J Urol* 1991;145:1197.
4. Culp ,O.S. : Radical perineal prostatectomy its past , present, and possible future. *JUrol* 1968;98:618.
5. Jewet H.J., Eggleton,J.C. , Yawin ,D.M. : Radical prostatectomy for adenocarcinoma confined to the prostate. *J Urol*1984;131:1103.
6. Aaron Torres G. , Alejandro Uribe, Narciso Hernandez T. Manual para el tratamiento del cancer urogenital. Publicado Shcrin plough pag 18, 1995.
7. Blute M.L., Nativ O., Zinke,H., et al. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1989; 142:1262.
8. Benson R.C.Jr. ,Tomera K.M., Zincke, H. , Fleming ,T.R. and Utz D.C. : Bilateral pelvic linfadenectomy and radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma contined to the prostate . *J Urol* 1984;131.: 1103
9. Jewett ,H.J., Eggleton, J.C. and Yawn D.H. : Radical prostatectomy in the management at carcinoma of the prostate , probable causes of some therapeutics failure. *J Urol* 1972; 107: 1034.
10. Lange ,P.H. , Ercole C.J. Lightner D.J. Fraley ,E.E. & Vassela R. The Value of serum prostate antigen determination before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873

11. Othori M. , Wheeler T.M. , Kattlan M.W. , et al. Prognosis and significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimen . *JUrol* 1995; 154:1818-24.
12. Hudson, M.A. , Bahnson, & Catalona ,W.J.,: Clinical use of prostate specific antigen in patient with prostate cancer . *J Urol* 1989;142:1011.
13. Morgan W.R. , Zincke,H. Et al. Prostate especific antigen value after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate .: Impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation) *J Urol* 1991;145: 319
14. Jacson E., Fowler Jr. Marck A. Condon . : Cancer diagnosis with prostate especific antigen than 10ng/ml and negative peripheral zone prostate biopsy. *J Urol* 1996; 156,1379-74.
15. Catalona , W.J. , Smith D.S.,: 5 years tumour recurrence date after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*;152/2:1837
16. Stamey ,T.A. , Mc.Neal ,J.E., Freiha F.S. : Morfometrical and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies *J Urol* 1988; 139:1235.
17. Gleason D.F. and Veterans Administration Cooperative, Urological Research Group. Histological grading and staging of prostatic carcinoma .in *Urological Pathology the prostate* edited by M.Tanembaum .Philadelphia Lea & Tebiger .pp. 1771-87. 1987.
18. Gleason D.F., Mellinger G.I. and Veterans Administration Cooperative, Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading clinical staging. *J Urol* 1974; 111:158 .
19. Seth E.,L., Michel L.Blule et al. Analysis of rish factor for progression in patient with pathological confined prostate cancer after radical retropubic prostatectomy . *JUrol* 1996; 156,137-43
20. Van Den Oucien D. ,Bentvelsen ,F.M., Beóve E.r., Schroeder R.H., Positive margins after radical prostatectomy ,correlation with local recurrence and distance progression . *Brit J Urol* 1993; 72:489

21. Ohori ,M., Wheeler T.M., Kattan ,M.W., Gotto Y. , Scardino P-T., Prognosis significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1995; 154:1818.
22. Paulson D.F., : Impact of radical prostatectomy in the management of clinical localized disease. *J Urol* 1994;152/2:1826
23. Epstein J.I. , Partin A.W., Sauvageot J. Et Al. Prediction of prognosis following radical prostatectomy a multivariate analysis of 721 men with long term follow-up. *Am J Surgery Path.* 1990; 14 :626
24. Epstein J.I. : Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection .The significance of margins designated as negative ,closely, approaching and positive. *AmJ Surg Path* 1990;14:626.
25. Jonathan J.Epstein Y.,& Jurga Savageot : Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of post operative progression . *J Urol.* 1997;157:241-43.
26. Gleene D.R., Wheeler T.M.,Egawa S.D.,Scardino P.T., A comparison of the morphological featureof cancer arising in the transition zone and the peripheral zone of the prostate. *J Urol* 1991;146:1069.
27. Ayala A.G., Rio J.Y., Baybaian R. Et al. The próstatic capsule does it exist? *Am J Surg Pathol* 1989 ;13:21-7.
28. Babahian,R.J. Troncoso,P. Steelhammer, L.C. Lloreta-troll J. And Ramirez ,E:I: Tumour Volume and defining window of curability . *J Urol* 1995;154:1808.
29. Chodack G.W., Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J.,Jones GW et al.Results of conservative management of clinically localize prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-48.
30. Leerner SE, Blute ML,Lieber ML, Zinke H. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localize prostate canccr. *Oncology* 1995;9:379-82.