

II. ACTUALIZACION EN CARCINOMA DE PROSTATA

Dr. Enrique Pedro Perinetti

Graduado en la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.
Washington University, Division of Urology. Saint Louis, Mo., Estados Unidos.

SUMARIO

Se presenta una actualización bibliográfica del cáncer de próstata. Se han tenido en cuenta los trabajos que han realizado algún aporte significativo en cuanto a conocimiento de la historia natural de la enfermedad y modificación de la misma mediante diferentes tratamientos. Se señala la importancia de valorar en la evaluación de tratamientos del cáncer de próstata la sobrevida de pacientes a 10 y 15 años y tener presente las diferencias de edad de los pacientes y estadios de la lesión cuando se comparan series diferentes.

A pesar de la falta de bases sólidas para sostener alguno de los tratamientos curativos, es evidente que la cirugía ofrece los mejores resultados cuando el tumor está limitado a la glándula prostática.

Se advierte la falta de estudios randomizados, prospectivos en realización y, por ende, la gran posibilidad de que en base a nuestros conocimientos actuales debamos seguir decidiendo el destino de estos pacientes durante los próximos 15 años.

INTRODUCCION

El carcinoma de próstata ocupa el segundo lugar en incidencia entre las enfermedades malignas del hombre⁽¹¹⁻³⁴⁾ y el tercer lugar de muertes por cáncer. Su producción de fosfatasa ácida, dependencia endocrina, alta incidencia y caprichosa historia natural lo han hecho objeto de frecuente interés y estudios. A pesar del impresionante número de trabajos realizados durante la última mitad del siglo, no se poseen todavía bases firmes para elegir el mejor tratamiento en cada caso determinado y el pronóstico en cada enfermo en particular sigue aún dependiendo más del genio del tumor que del tratamiento que de él se realice.

Sin embargo, un análisis crítico de la literatura permite descubrir una serie de datos que son útiles de conocer con el objeto de elegir, dentro de nuestro armamentarium terapéutico actual, el tratamiento que garantiza los mejores resultados en cada caso.

Estos datos señalan factores que tienen valor pronóstico y que son: la edad del paciente, el grado de diferenciación de la lesión, el tamaño del tumor y su estadio.

Edad

Es por demás conocido el hecho de que el carcinoma de próstata es un hallazgo incidental en un alto porcentaje de pacientes⁽³⁾ que mueren por otra causa después de los 50 años de edad; esta incidencia aumenta en los grupos de mayor edad, señalando cierta benignidad del cáncer de próstata. Estudios clínicos han corroborado esto, a la vez que han demostrado que esa benignidad no es tal en grupos de menor edad.⁽²⁰⁾ Belt y col.⁽⁸⁾ tuvieron una mortalidad a los 10 años del 10 % al 47 % mayor en el grupo de pacientes con carcinoma de próstata menores de 70 años respecto de la población general, mientras que la diferencia fue nula en el grupo de pacientes mayores de 70 años. Harnash,⁽¹⁹⁾ en su serie de 200 enfermos, tuvo una sobrevida del 12 % para el grupo de pacientes de

50 a 69 años de edad (cálculo de sobrevida para población general de la misma edad, 62 %) y del 17 % para el grupo de 70 años o más (calculada, 20 %).

Grado de diferenciación

Cualquiera sea el tipo de clasificación por grado que se utilice, el pronóstico es peor cuanto menor es la diferenciación histológica del carcinoma.⁽⁴⁾ Bauer⁽³⁾ observó una sobrevida a los 10 años del 47 % en carcinoma diferenciado y del 14 % en carcinoma indiferenciado en su serie de 52 pacientes, en quienes el tumor fue un hallazgo histológico, después de prostatectomía por hipertrofia prostática benigna. En la serie de Belt⁽⁶⁾ de pacientes con prostatectomía radical la mortalidad por carcinoma fue del 10,6 % en los pacientes que tenían grados 1 y 2 y del 17 % en los pacientes que tenían grado 3 y 4. Esto se repite en las series de pacientes sometidos a radioterapia por Pérez⁽³³⁾ y Bagshaw.⁽¹⁾

Tamaño del tumor

MacNeal,⁽²⁶⁾ en 1969, relacionó por primera vez la potencialidad maligna del carcinoma de próstata y su tamaño. El 70 % de las lesiones son de alto grado en estadios avanzados, mientras que sólo el 4 % de lesiones son de alto grado en tumores pequeños limitados a la próstata. En la ya mencionada serie de Bauer,⁽³⁾ los enfermos que tenían un tumor pequeño tuvieron un mejor pronóstico que los enfermos que tuvieron un tumor grande. En 142 pacientes con carcinoma focal de la serie de Byar⁽⁹⁾ y 262 pacientes de la literatura, la evidencia de progreso de la enfermedad se observó en solamente el 6,8 % y 1,9 %, respectivamente. Correa⁽⁴⁾ señaló la misma observación en enfermos con hormonoterapia.

Estadios

En los Estados Unidos la clasificación The Jewett modificada es más popular, mientras que en Europa se usa la clasificación TNM aprobada en 1974 por la Unión Internacional contra el Cáncer (cuadro I). Cualquiera sea el tipo de cla-

CUADRO I

Correlación entre los sistemas norteamericano y TNM de estadios tumorales y frecuencia de ganglios pélvicos positivos en cada estadio

SISTEMA UROLOGICO AMERICANO				SISTEMA TNM
Estadio	Descripción	Fosf. ácida	Frec. de ganglios +	
 	A Hallazgo incidental	N		T ₀
	A ₁ Focal		5 %	
	A ₂ Difuso		25 %	
 	B Limitado a la próstata	N		
	B ₁ Menor de 1,5 cm		8-21 %	T ₁
	B ₂ Mayor de 1,5 cm		15-45 %	T ₂
	C Infiltración fuera de los límites de la próstata	N o +	40-80 %	T ₃ T ₄ (pelvis cong.)
 	D Metástasis a distancia	+		
	D ₁ Sólo ganglios regionales		100 %	N ₁₋₂
	D ₂ Otros		100 %	M ₁

N: normal; +: elevada; G: ganglios; H: huesos.

sificación que se use, para establecer el estadio tumoral es necesario realizar un prolijo examen rectal de la próstata, biopsia, conocer el estado de los ganglios linfáticos, descartar clínicamente, y con medios radiológicos, metástasis a distancia en huesos u otros órganos y conocer el valor de la fosfatasa ácida prostática.

El examen rectal cuidadoso deberá averiguar si la glándula es uniforme, no habiendo sospecha alguna de tumor. Si hay sospecha, qué tamaño tiene, si está rodeado por tejido prostático sano o no y si hay infiltración tumoral de tejidos vecinos. La biopsia se realiza con aguja en casi todos los casos. Deben obtenerse varios especímenes de cada lóbulo de la próstata y no solamente del nódulo que se quiere estudiar, ya que ella determinará no sólo diagnóstico, sino también la extensión del tumor dentro de la glándula.

El conocimiento de lesiones secundarias de ganglios regionales se puede hacer con exactitud solamente con la linfadenectomía pelviana, la linfografía ha demostrado tener un número de falsos negativos muy elevados, fundamentalmente porque los ganglios más frecuentemente involucrados por la metástasis que son el obturador y el hipogástrico no se visualizan corrientemente con la linfografía bipedal.⁽¹¹⁾ Por otra parte tiene un número significativo de falsos positivos y por tratarse de un método invasivo no exento de complicaciones ha dejado de ser usado en la mayoría de los centros. El método más común para eva-

luar el estado de metástasis óseas es el scan de hueso, que es sumamente sensible y que permite demostrar la presencia de mínima enfermedad secundaria de los huesos, pero, también es inespecífico, el número de falsos positivos es significativo y debe ser complementado frecuentemente por radiología convencional o por biopsia.⁽³⁵⁾

La fosfatasa ácida es el primer marcador de tumores malignos descubierto. Si bien no es totalmente específico, su determinación está en estrecha relación con avanzados estadios de tumor.⁽²⁷⁾ Sin embargo, un número significativo de enfermos con estadio avanzado tiene fosfatasa ácida normal.⁽²⁴⁾ Con el objeto de detectarlas más temprano se ha medido la fosfatasa ácida en la médula ósea, sin obtener realmente un progreso apreciable.⁽³⁸⁾

Más recientemente se han comenzado a usar radioinmunoensayos que son sumamente sensibles y específicos y sin ninguna duda serán de utilidad en la detección temprana y evaluación de pacientes con cáncer de próstata, pero su exacto valor aún no se ha establecido.⁽¹²⁾

Estadio A:

Se define como el cáncer de próstata confinado a la glándula, que no se sospecha clínicamente y que se diagnostica histopatológicamente después de prostatectomía o autopsia. Constituye alrededor del 10 % de los carcinomas de próstata. La historia natural del estadio A demuestra que un número grande de pacientes va a andar

bien.⁽²⁰⁾ Sin embargo, también hay claras evidencias de que algunos pacientes van a experimentar progreso de la enfermedad y morir por ella;⁽³⁸⁾ dentro de este grupo están, de acuerdo con los trabajos de Byar y col.⁽⁵⁾ y Correa y col.,⁽⁶⁾ los que tienen carcinoma difuso. Este se denomina estadio A₂ para diferenciarlo del focal o A₁. Estudios recientes⁽¹⁹⁾ demuestran una alta incidencia de ganglios regionales positivos en estos pacientes (25 %). De aquí la importancia del estudio histopatológico extenso de la pieza extirpada.

Estadio B:

El estadio B está representado por un tumor limitado a la próstata⁽³⁹⁾ de acuerdo con el examen rectal. Constituyen el 10 % de los pacientes en el momento de presentación, es importante subclasificarlos en localizados y difusos (B₁ y B₂). El pronóstico es peor cuando es difuso⁽²²⁾ y por otra parte la incidencia de ganglios positivos aumenta del 8 al 21 %^(17, 30, 41) en B₁ a 14 al 45 % en el B₂,^(17, 30) constituyéndose en estadios D₁.

Estadio C:

El examen rectal demuestra que está extendido más allá del límite natural de la próstata, pero no se puede demostrar la presencia de metástasis a distancia. Este estadio constituye el 40 % de los enfermos que se presentan con carcinoma de próstata.⁽³⁹⁾

El pronóstico es peor que en los estadios anteriores y a pesar de que hay trabajos en los que la sobrevivencia a los 10 años es del 40 %^(25, 30) otros estudios indican que la mayoría de los enfermos muere dentro de los 2 a 3 años del diagnóstico.⁽²⁸⁾ En este estadio la incidencia de ganglios pélvicos positivos es del orden del 50 al 80 %^(25, 41) y la fosfatasa ácida puede estar elevada a pesar de no tener metástasis a distancia.

Estadio D:

Está constituido por los pacientes con cualquier tipo de lesión en la próstata y con metástasis a distancia. Constituyen el 40 % de los enfermos en el momento de diagnóstico.⁽³⁹⁾ La fosfatasa ácida está elevada en el 60 a 70 % de los pacientes.⁽²⁴⁾ El pronóstico es malo, la mayoría de los pacientes muere en 4 a 5 años,⁽²⁷⁾ pero estudios recientes demuestran que es importante dividir en este grupo los que se presentan con metástasis a distancia (D₂) de los que inicialmente son estadios A o B y que se les encuentran ganglios positivos en la linfadenectomía pelviana (D₁), en especial si estas metástasis son microscópicas o menos de 3 cm³.^(18, 40)

La incidencia relativa de los distintos estadios cuando los pacientes son vistos por primera vez, varía en forma significativa cuando se trata de poblaciones que tienen exámenes anuales obligatorios como la población militar⁽¹⁶⁾ (cuadro II).

CUADRO II

Incidencia relativa de los diferentes estadios de carcinoma de próstata, en porcentaje

Estadio	Adm. vet (1962-67)	McMillen (70-76)	Donahue (79)
A	6	53	37
B	8	22	25
C	48	15	9
D	38	10	28

Esto habla por sí solo de la importancia del examen rectal rutinario ya que una proporción mayor de enfermos será candidata a tratamiento curativo.

El pronóstico y tratamiento dependen de los factores mencionados, de allí la necesidad de establecerlos en la forma más exacta posible.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas son dos: tratamiento paliativo y tratamiento curativo.

El tratamiento paliativo es lo indicado en la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata en el momento del diagnóstico y están aquí incluidos todos los pacientes mayores de 70 años o menores de esta edad con patología asociada y con una expectativa de vida corta, los pacientes con estadios C o D₂ quienes, en conjunto, constituyen aproximadamente del 25⁽¹⁶⁾ al 80 %⁽³⁹⁾ de los pacientes en el momento del diagnóstico.

El tratamiento curativo se podrá intentar toda vez que el carcinoma esté limitado a la próstata

y en algunos casos a los ganglios regionales, es decir estadios A, B₁, B₂ y D₁.

Cirugía radical

La extirpación total de la glándula es un tratamiento atractivo cuando el tumor está limitado a la próstata y el paciente presenta un tipo de tumor que creemos va a ser agresivo.

La cirugía radical fue el primer tratamiento usado para el cáncer de próstata. Popularizado por Young, varios años antes de la radioterapia y hormonoterapia,⁽¹¹⁾ su difusión, sin embargo, ha sido limitado por tratarse de una operación que acarrea serias complicaciones, como impotencia e incontinencia en un buen número de pacientes, además no todos los pacientes sometidos a ella fueron curados del cáncer y, por otra parte, y probablemente lo más importante, es por tratarse de una operación difícil dado lo relativamente inaccesible de la próstata.

Sin embargo la incontinencia de orina se ha reducido a una incidencia aceptable; la impotencia puede hoy tratarse con éxito o bien se

puede aceptar como el precio a pagar a cambio de sobrevida, las dificultades quirúrgicas se superan con experiencia y la falta de curación en pacientes de series anteriores se ha debido a que se han tratado enfermos que no tenían realmente el carcinoma limitado a la próstata y la falta de los métodos de que disponemos hoy, fosfatasa ácida, scan de huesos y linfadenectomía pelviana falló en incluirlos en el estadio adecuado.⁽¹¹⁾

Es difícil realizar un análisis de los resultados de la prostatectomía radical. Pero la conclusión general es que la prostatectomía radical constituye hoy en día la mejor arma de que disponemos si queremos erradicar la enfermedad.⁽⁴⁰⁾ De los 70 pacientes de la serie de Jewett⁽²²⁾ con estadio B₁ que fueron sometidos a prostatectomía radical, 29 (51 %) sobrevivieron más de 15 años libres de enfermedad, 10 (17 %) murieron de cáncer y 18 (32 %) murieron sin evidencias de enfermedad antes de los 15 años de operación. Esta sobrevida no es significativamente diferente de la sobrevida de la población general para grupos de población de la misma edad. Hay otras dos series con 15 años de seguimiento con sobrevida del 38 %⁽¹³⁾ y del 54 %⁽¹⁵⁾, respectivamente.

No existen datos de sobrevida a 15 años de cirugía radical en estadio A₂; sin embargo, Nichols y col. tuvieron una sobrevida absoluta del 75 y 60 % a los 5 y 10 años de la operación y una sobrevida relativa del 100 % en los dos términos en una serie de 33 pacientes. Ninguno de los enfermos que fueron sometidos a prostatectomía radical después de resección transuretral murió por cáncer de próstata. Esto demuestra claramente el valor curativo de la cirugía radical en el estadio A₂. Otros autores⁽⁴⁰⁾ analizando las mismas series llegan a la conclusión de que el número de complicaciones y los riesgos de la prostatectomía radical después de una resección transuretral no justifica la intervención. Sin embargo esos riesgos son mínimos y las dificultades que muestran no son francamente mayores que las de una prostatectomía radical hecha en un paciente virgen de cirugía previa, si la operación se realiza de 6 a 8 semanas después de la primera operación y se excluyen aquellos pacientes en quienes la resección transuretral de la próstata fue accidentada o tuvieron perforaciones de la cápsula.

Hay también datos recientes que demuestran que la cirugía radical es beneficiosa en pacientes con tumores limitados a la próstata y con metástasis regionales linfáticas microscópicas, es decir el estadio D₁. Furlow y col.⁽¹⁸⁾ tuvieron una sobrevida a los 5 años, en este grupo de enfermos, del 94 %, y Witmore⁽⁴⁰⁾ en una serie de 100 pacientes, tratados con linfadenectomía pelviana e implantes de 1125 seguidos por 5 años, demuestran que las posibilidades de estar libre de metástasis para enfermos de estadios D₁ con mínima lesión ganglionar y B₁ es la misma (71 y 74 %, respectivamente) y muy superior a la de pacientes con metástasis regionales macroscópicas (14 %).

Resultados similares han sido publicados por Carlton⁽¹⁰⁾ con el uso de oro radiactivo.

Se ha recomendado cirugía radical para enfermos con estadio C,^(7, 32) sin embargo no es seguro que la sobrevida obtenida en estas series no se puedan conseguir con tratamiento conservador. Tomlinson y col.⁽³⁷⁾ consideran que la cirugía es efectiva en reducir complicaciones locales, sin embargo sus dos grupos no son totalmente comparables y resultados similares pueden conseguirse con radioterapia.⁽²³⁾

RADIOTERAPIA

Desde la década del 50 se han publicado numerosas series de pacientes con radioterapia convencional hasta los métodos más actuales de radioterapia intersticial. El trabajo de Bagshaw,⁽¹⁾ con más de 500 pacientes, constituye el patrón con que se comparan publicaciones más recientes. En esta serie se usó radioterapia convencional, telecobaltoterapia y finalmente acelerador lineal. La radioterapia administrada varió entre 7.200 a 5.000 rads en la próstata con o sin irradiación pélvica. Si bien se tabularon 430 enfermos, sólo 59 de ellos estuvieron en riesgo de recurrencia de la enfermedad durante por lo menos 10 años. La sobrevida obtenida fue del 42 % para enfermos con lesiones limitadas a la próstata y 29 % para los enfermos con extensión extracapsular. Otros⁽³³⁾ con los mismos métodos han tenido resultados más desalentadores. Si bien las series no son comparables, estas cifras son inferiores a las obtenidas con cirugía.

Actualmente se está aplicando con mucho entusiasmo, pero sin adecuados controles, yodo radiactivo intersticial, con lo cual la dosis de radiación liberada en la próstata llega a los 15 a 17.000 rads. Si bien no se dispone de datos a largo alcance como para poder evaluar su resultado, 40 a 50 % de los pacientes que han sido sometidos a biopsias un año después de finalizado el tratamiento demuestran persistencia de tumor, y esto está asociado con mal pronóstico.⁽¹⁴⁾

En general el número de complicaciones de radioterapia es aceptable, no son serias y 59 a 70 % de los pacientes conservan la potencia sexual,^(1, 33) lo que constituye una ventaja sobre la cirugía.

TRATAMIENTO HORMONAL

Desde la observación, por Huggins y Hodges,⁽²¹⁾ en 1941, de la relación entre andrógenos y cáncer de próstata, la hormonoterapia ha sido el tratamiento más común del cáncer de próstata. El 95 % de la testosterona circulante se produce en el testículo. Esta secreción es regulada por la hormona luteinizante. La orquiectomía bilateral reduce la testosterona sérica de 500 a 50 mcg/ml. Este mismo descenso se puede conseguir mediante la administración de 3 a 5 mg de dietil-estilbestrol, que es el más potente inhibidor de la hormona luteinizante. Este es el mecanismo de acción de los estrógenos y si bien parecería existir alguna acción de los estrógenos como inhibidor directo en el cáncer de próstata, este factor no es importante.

No hay ninguna duda de que el tratamiento hormonal es efectivo. Un sinnúmero de pacientes se ha beneficiado en calmar el dolor producido por metástasis óseas, reducción de la masa tumoral, reducción de lesiones metastásicas secundarias en tejidos blandos y huesos, descenso de fosfatasa ácida, reducción de síntomas obstructivos a nivel de la próstata y disminución de obstrucción ureteral e intestinal.

A pesar de la clara respuesta del cáncer de próstata a la hormonoterapia, existen aún dudas en cuanto a su valor en prolongar sobrevida. Los resultados iniciales de Nesbit y Blaum mostraron un aumento de la sobrevida al cabo de 5 años.⁽²⁹⁾ Ellos utilizaron como control enfermos tratados previamente sin hormonoterapia. Sin embargo los estudios cooperativos del Vacurg,⁽³⁹⁾ que constituyen los mejores datos disponibles para evaluar el tratamiento endocrino del cáncer de próstata, demostraron la misma sobrevida para enfermos tratados con placebo y hormonas u orquiectomía. La disminución del número de pacientes que murió por cáncer de próstata fue balanceado por aumento en el número de pacientes que murió por complicaciones cardiovasculares, y como resultado final no hubo diferencia en la sobrevida.

Los mejores resultados de largo alcance con terapia endocrina primaria son los de Barnes.⁽²⁾ La sobrevida a los 15 años fue del 33 % para 108 pacientes con estadio A o B tratados con hormonas exclusivamente. El 21 % de estos pacientes estaba libre de enfermedad a los 15 años, pero el 27 % murió de carcinoma de próstata. Es necesario aclarar sin embargo que este grupo de pacientes eran francamente mayores de edad que los pacientes de Jewett⁽²²⁾ con cirugía radical y Bagshaw⁽¹⁾ con radioterapia.

Se han publicado numerosas series de pacientes tratados con hormonas diferentes de dietilestilbestrol y con drogas no estrogénicas con actividad antiandrogénica. Ninguno de estos trabajos ha demostrado resultados superiores a lo que se consigue con orquiectomía o dietilestilbestrol.⁽¹¹⁾

Los esfuerzos realizados para abolir toda fuente de andrógenos mediante adrenalectomía⁽²¹⁾ y/o hipofisectomía,⁽⁶⁾ después de orquiectomía, y cuando el paciente presenta una recurrencia, no han sido efectivos y actualmente no existen bases sólidas para su aplicación.

BIBLIOGRAFIA

1. Bagshaw, M. A.; Pistenma, D. A.; Ray, G. R.; Freiha, F. S., y Kempson, R. L.: "Evaluation of extended-field radiotherapy for prostatic neoplasm: 1976 progress report". *Cancer Treatm. Rep.*, 61:297, 1977.
2. Barnes, R. W., y Ninan, C. A.: "Carcinoma of the prostate: biopsy and conservative therapy". *J. Urol.*, 108:897, 1972.
3. Baron, E., y Angrist, A.: "Incidence of occult adenocarcinoma of prostate after 50 years of age". *Arch. Path.*, 32:787, 1941.
4. Barzell, W.; Bean, M. A.; Hilaris, B. S., y Whitmore, W. F., Jr.: "Prostatic adenocarcinoma: relationship of grade and local extent to the pattern of metastases". *J. Urol.*, 118:278, 1977.
5. Bauer, W. C.; McGavran, M. H., y Carlin, M. R.: "Unsuspected carcinoma of the prostate in suprapubic prostatectomy specimens: a clinicopathological study of 55 consecutive cases". *Cancer*, 13:370, 1960.
6. Belt, E.: "Radical perineal prostatectomy in early carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 48:287-297, 1942.

QUIMIOTERAPIA

Se han realizado considerables esfuerzos en la búsqueda de una droga que, a similitud con otros cánceres, permita su control. A pesar de ello no se ha demostrado hasta ahora que ninguna droga sea efectiva. Cualquier ensayo terapéutico en este campo debe considerarse experimental y por lo tanto debe hacerse con adecuados controles y seguimientos.⁽¹¹⁾

CONCLUSIONES

Es necesario abandonar el concepto de que el cáncer de próstata no es agresivo.

Un alto porcentaje de enfermos menores de 70 años y con lesiones no bien diferenciadas tiene formas agresivas de carcinomas y debe ser tratado.

El tratamiento depende del estadio del tumor, de allí la necesidad de establecerlo adecuadamente, en particular en lo que hace a extensión del tumor dentro de la glándula (obtener varias biopsias) y a la presencia de metástasis en los ganglios regionales (linfadenectomía pelviana).

La prostatectomía radical ha demostrado ser el tratamiento que brinda las mejores posibilidades curativas y es el tratamiento de elección en estadios A₂, B y D₁ (metástasis microscópicas solamente).

La radioterapia, con resultados claramente inferiores a la cirugía, compete, sin embargo, con ella por los mismos estadios, con la ventaja de evitar una operación difícil y tener menor incidencia de impotencia e incontinencia.

Se están ensayando nuevas modalidades terapéuticas, como el uso de radioyodo intersticial; lamentablemente no se está haciendo en forma científica, con controles adecuados, y en esta manera no se van a aclarar las dudas que se tienen en el presente. Por otra parte cualquier estudio serio, prospectivo, necesitará, dada la naturaleza del cáncer de próstata, un seguimiento de 15 años, de manera que por ese período de tiempo, al menos, deberemos seguir decidiendo tratamientos con éstos, nuestros conocimientos actuales.

7. Boxer, R. J.; Kaufman, J. J., y Goodwin, W. E.: "Radical prostatectomy of carcinoma of the prostate: 1951-1976. A review of 329 patients". *J. Urol.*, 117:208-213, 1977.
8. Brendler, H.: "Adrenalectomy and hypophysectomy for prostatic cancer". *Urology*, 2:99, 1973.
9. Byar, D. P., y Mostofi, F. K.: "Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique". *Cancer*, 30:5, 1972.
10. Carlton, C. E., Jr.; Dawoud, F.; Hudgkins, P., y Scott, R., Jr.: "Irradiation treatment of carcinoma of the prostate - A preliminary report based on years of experience". *J. Urol.*, 108:924-947, 1972.
11. Catalona, W. J., y Scott, W. W.: "Carcinoma of the prostate: a review". *J. Urol.*, 119:1-8, 1978.
12. Cooper, J. F.; Foti, A., y Herschman, H.: "Combined serum and bone marrow radioimmunoassays for prostatic acid phosphatase". *J. Urol.*, 122:498, 1979.

13. Correa, R. J., Jr.; Gibbons, R. P.; Cummings, K. B., y Mason, J. T.: "Total prostatectomy for stage B carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 117:328-329, 1977.
14. Cosgrove, M. D., y Kaempf, M. J.: "Prostatic cancer revisited". *J. Urol.*, 115:79, 1976.
15. Culp, O. S.; Meyer, J. J.: "Radical prostatectomy in the treatment of prostatic cancer". *Cancer*, 32:1113-1118, 1973.
16. Donohue, R. E.; Fauver, H. E.; Whitesel, J. A., y Pfister, R. R.: "Staging prostatic cancer: a different distribution". *J. Urol.*, 122:327, 1979.
17. Flocks, R. H.; Culp, D., y Porto, R.: "Lymphatic spread from prostatic cancer". *J. Urol.*, 81:194, 1959.
18. Furlow y col.: Presented at SCS of AUA in Tulsa, Oklahoma, 1978.
19. Collmbu, M.; Schinella, R.; Moraes, P., y Kurusu, S.: "Differences in pathologic characteristics and prognosis of clinical Aa prostatic cancer from A1 and B disease". *J. Urol.*, 119:618, 1978.
20. Hanash, K. A.; Utz, D. C.; Cook, E. N.; Taylor, W. F., y Titus, J. L.: "Carcinoma of the prostate: a 15 year follow up". *J. Urol.*, 107:450, 1972.
21. Huggins, G., y Scott, W. W.: "Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. Clinical features and urinary excretion of 17 ketosteroids and estrogen". *Ann. Surg.*, 122:1031, 1945.
22. Jewett, H. J.: "The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer". *Urol. Clin. N. Amer.*, 2:105, 1975.
23. Kraus, P. A.; Lytton, B.; Weiss, R. M., y Prosnitz, L. R.: "Radiation therapy for local palliative treatment of prostatic cancer". *J. Urol.*, 108:612, 1972.
24. London, M.; McHugh, R.; Hudson, P. B.: "On low acid phosphatase values of patients with known metastatic cancer of the prostate". *Cancer Res.*, 14:718, 1954.
25. McLaughlin, A. P.; Saltzstein, S. L.; McCollough, D. L., y Gittes, R. F.: "Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases". *J. Urol.*, 115:89, 1976.
26. McNeal, J. E.: "Origin and development of carcinoma in the prostate". *Cancer*, 23:24-34, 1969.
27. Mobley, T. L., y Frank, I. N.: "Influence of tumor grade on survival and on serum acid phosphatase levels in metastatic carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 99:321, 1968.
28. Nesbit, R. M., y Plumb, R. T.: "Prostatic carcinoma. A followup on 795 patients treated prior to endocrine era and comparison of survival rate between these and patients treated with endocrine therapy". *Surgery*, 20:263, 1946.
29. Nesbit, R. M., y Baum, W. C.: "Endocrine control of prostate carcinoma: clinical and statistical survey of 1,818 cases". *J.A.M.A.*, 143:1317, 1950.
30. Nicholson, T. C., y Richie, J. P.: "Pelvic lymphadenectomy for stage B₁ adenocarcinoma of the prostate: justified or not?" *J. Urol.*, 117:199, 1977.
31. Pérez, C. A.; Bauer, W.; Garza, R., y Royce, R. K.: "Radiation therapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate". *Cancer*, 40:1425-1433, 1977.
32. Schroeder, F. H., y Belt, E.: "Carcinoma of the prostate: a study of 213 patients with stage C tumors treated by total perineal prostatectomy". *J. Urol.*, 114:257-260, 1975.
33. Sewell, R. A.; Braren, V.; Wilson, S. K., y Rhamy, R. K.: "Extended biopsy followup after full course radiation for resectable prostatic carcinoma". *J. Urol.*, 113:371, 1975.
34. Silverberg, E., y Holleb, A. I.: "Major trends in cancer: 25 year survey". *Ca*, 25:2, 1975.
35. Subramanian, G., y McAfee, J. G.: "A new complex of 99 m Tc for skeletal imaging". *Radiology*, 99:192, 1971.
36. Tjaden, H. B.; Culp, D. A., y Flocks, R. H.: "Clinical adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age". *J. Urol.*, 93:618, 1965.
37. Tomlinson, R. L.; Currie, D. P., y Boyce, W. H.: "Radical prostatectomy: palliation for stage C carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 117:85, 1977.
38. Veenema, R. J.; Gursel, E. O.; Romas, N.; Wehsler, M., y Lattimer, J. K.: "Bone marrow acid phosphatase: prognostic value in patients undergoing radical prostatectomy". *J. Urol.*, 117:81, 1977.
39. Veterans Administration Co-Operative Urological Research Group: "Treatment and survival of patients with cancer of the prostate". *Surg., Gynec. & Obstet.*, 124:1011, 1967.
40. Walsh, P. C., y Jewett, H. J.: "Radical surgery for prostatic cancer". En prensa.
41. Wilson, C. S.; Dahl, D. S., y Middleton, R. G.: "Pelvic lymphadenectomy for the staging of apparently localized prostatic cancer". *J. Urol.*, 117:197, 1977.