

## **PROSTATECTOMIAS RADICALES: ESTUDIO MORFOLOGICO Y DE PLOIDIA NUCLEAR**

Dres. García, A.; Kahn, A.; Montes de Oca, L. F.; Elsner, B.; Bellotti, M. S.; Becher, E.; Sáenz, C.

**RESUMEN:** Se presentan en este trabajo los hallazgos morfológicos y de ploidía nuclear en 34 pacientes sometidos a prostatectomías radicales por adenocarcinoma prostático, estadio clínico B. En todos ellos la glándula fue estudiada prospectivamente y se realizó un muestreo histológico completo de la misma. En todos los casos los ganglios ilíacos fueron negativos para tumor. Nueve casos tenían un score de Gleason (SG) combinado bajo<sup>(2-5)</sup>, 19 intermedio<sup>(6-7)</sup> y 6 alto<sup>(8-10)</sup>. Dieciséis tumores correspondieron a adenocarcinomas bien diferenciados, 12 moderada y 6 pobremente diferenciados.

Los tumores eran bilaterales en 71 % de los casos y comprometían la uretra prostática en 44 %. Se observó invasión capsular en 80 %, perineural y de los tejidos periprostáticos en 62 % y de las vesículas seminales en 18 %. Estaban comprometidos los márgenes de resección laterales en 35 %, del pico en 11 % y de la base en 17 %.

Se halló asociación con PIN, en 65 %. El volumen tumoral promedio era de 2,82 cm<sup>3</sup> (0,16-10 cm<sup>3</sup>).

El análisis de ADN realizado con un analizador de imágenes reveló en 16 casos un histograma diploide y 18 aneuploide.

Relacionando los grupos con SG bajo, intermedio y alto con los parámetros antes mencionados hallamos diferencias significativas en la diferenciación tumoral, extensión, volumen tumoral, y tipo de histograma entre los distintos grupos de SG.

(Rev. Arg. de Urol. Vol. 59, N° 3, Pág. 115, 1994)

**Palabras clave:** Próstata; Prostatectomías radicales; Estudio morfológico y de ploidía nuclear.

### **INTRODUCCION**

El adenocarcinoma de próstata es en la actualidad una de las principales causas de muerte en varones, siendo en Europa y Estados Unidos la segunda después del cáncer pulmonar<sup>(20)</sup>.

Estos tumores poseen un comportamiento muy difícil de predecir y esto es evidente si comparamos la baja tasa de incidencia de enfermedad clínica (0,08 %/año) y la tasa de mortalidad (0,02 %/año) con la prevalencia de cáncer insospechado (+/- 30% en mayores de 50 años)<sup>(20)</sup>.

Esta historia natural tan errática con muchos carcinomas "latentes" y relativamente pocos "agresivos" es el origen de los múltiples tratamientos propuestos en el curso de los años para esta neoplasia.<sup>(21)</sup>

Es evidente en los últimos años el auge de la prostatectomía radical como tratamiento de los estadios iniciales de la enfermedad<sup>(12, 23)</sup>. Por eso pareció de utilidad la publicación del análisis detallado de una serie de piezas operatorias evaluando parámetros morfológicos, así como los resultados del análisis de ADN con un analizador de imágenes.

Este trabajo amplía y complementa uno anterior con 19 casos, 12 de los cuales forman parte de esta publicación<sup>(15)</sup>.

Por ser casos recientes no se evalúa el seguimiento de los pacientes, lo que será motivo de otra comunicación.

Departamento de Patología y División de Urología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA.  
Buenos Aires - Argentina

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron las piezas de prostatectomía radical pertenecientes a 34 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma estadio clínico B seleccionadas de un grupo de 45 sobre la base de un estudio patológico uniforme y por el hecho de habersele efectuado la determinación de la ploidía nuclear.

En todos los casos se efectuaron biopsias intraoperatorias de los ganglios ilíacos, las que fueron negativas para metástasis, hecho confirmado con el estudio definitivo.

Las piezas de prostatectomía fueron medidas y pesadas, coloreadas en su superficie capsular con tinta china para luego obtener tacos de los límites distal (pico) y proximal (base) en forma circunferencial. Se tomaron además por separado tacos representativos de las vesículas seminales y conductos deferentes.

Posteriormente se seccionó la pieza en lonjas seriadas paralelas de 3 mm en forma perpendicular a la uretra desde el pico a la base; las lonjas fueron identificadas con letras e incluidas en su totalidad previa fotografía de las mismas<sup>(13, 19)</sup>. Los tacos fueron procesados en forma habitual y los cortes coloreados con hematoxilina-eosina. Se estudiaron un promedio de 45 tacos por glándula con un rango entre 25 y 63.

Fue evaluado el volumen tumoral de acuerdo con lo preconizado por *McNeal* sobre los cortes histológicos<sup>(14)</sup>.

Se determinó el score de Gleason (SG), dividiendo los casos en 3 grupos: SG bajo (2 a 5), SG intermedio (6 a 7) y SG alto (8 a 10).

Fueron evaluados asimismo el grado nuclear (GN) y la diferenciación tumoral de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud<sup>(17)</sup> uni o bilateralidad, invasión de la uretra prostática, invasión capsular (IC), perineural (IPN), de tejidos periprostáticos (ITP), y de vesículas seminales (VS) considerando como tal al compromiso de su pared muscular. La IC fue considerada como tal cuando la misma era completa<sup>(13)</sup>. Se analizó el compromiso de los límites de resección laterales, así como el del pico y la base de la glándula. Se evaluó la concomitancia con neoplasia intraepitelial prostática (PIN) dividiéndola en PIN de alto y bajo grado.

Para el análisis de ADN se realizaron cortes de 100  $\mu$  de tacos representativos incluidos en parafina, los que fueron desparafinados, rehidratados, digeridos con pepsina, citocentrifugados y coloreados con técnica de Feulgen. La lectura se realizó con un analizador de imágenes constituido por una computadora 80486, un microscopio Olympus BH-2, cámara de televisión CCD *Sony* y *software* provisto por *Phoenix Technology* (Washington, USA), midiéndose entre 100 y 200 células por caso.

Se determinó el índice de ADN, el área nuclear y el grado de malignidad (GM) de acuerdo con parámetros utilizados habitualmente en nuestro laboratorio<sup>(5, 11)</sup>.

Los tipos de histograma según *Tribukait* y *col.* fueron los siguientes: A: diploide, B: tetraploide, C: aneuploide, D: aneuploide con múltiples picos<sup>(22)</sup>.

## RESULTADOS

Macroscópicamente se describieron sectores presuntamente tumorales en 28 de las 34 piezas (82%) (Fig. 1) en tanto que las restantes no tenían tumor macroscópico.

El número de casos correspondiente a cada uno de los grupos divididos según el SG fue el siguiente: bajo: 9; intermedio: 19 y alto: 6.

Los tumores tenían un GN1 en 14 casos, GN2 en 16 y GN3 en 4. Dieciséis fueron clasificados como adenocarcinomas bien diferenciados (BD), 12 moderadamente diferenciados (MD) y 6 pobremente diferenciados (PD).

Los mismos eran bilaterales en 24 casos (71%) y llegaban a la uretra prostática en 15 (44%).

Se observó IC en 27 casos (80%), IPN en 21 (62%) e ITP (Fig. 2) también en 21 (62%), de las VS en 6 (18%) (Fig. 3), compromiso de los márgenes de la resección laterales en 12 (35%), del pico en 4 (11%) (Fig. 4) y de la base en 6 (17%).

El volumen tumoral promedio fue de 16,88 cm<sup>3</sup> (0,16-60 cm<sup>3</sup>). Se halló asociación con PIN de distinto grado en 22 casos (65%), correspondiendo 9 a PIN de bajo grado (PIN I), y 13 a PIN de alto grado (PIN II y III) (Fig. 5).

El análisis de ADN reveló que 16 tenían un histograma diploide (Fig. 6) y 18 aneuploide (Fig. 7), con índices de ADN que oscilaron entre 0,95 y 2,08 con un promedio de 1,18 y con un GM que varió entre 0,02-0,91 con un promedio de 0,33.

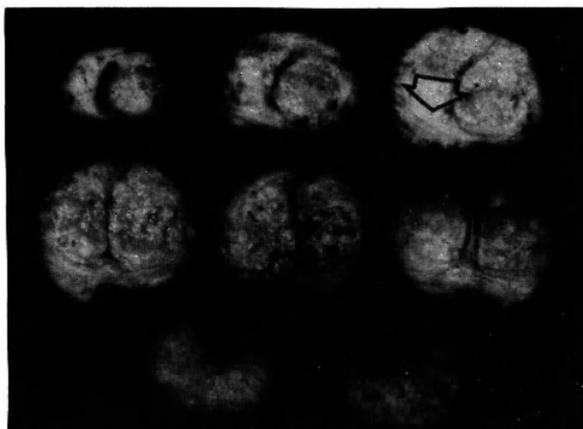


Figura 1: Pieza de prostatectomía radical luego de fijados y coloreados los márgenes con tinta china. Observese el tumor en la parte posterior (flecha).

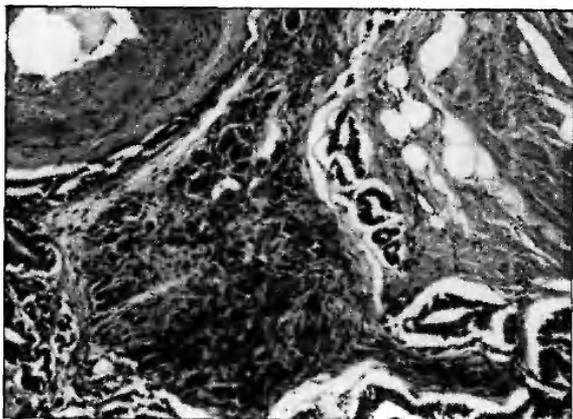


Figura 2: Invasión de los tejidos periprostáticos con glándulas neoplásicas que rodean a un ganglio simpático (H-E, 100x).

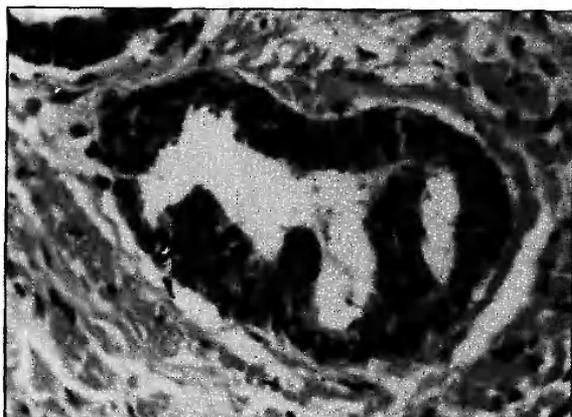


Figura 5: PIN de alto grado asociado al carcinoma (H-E, 250x).

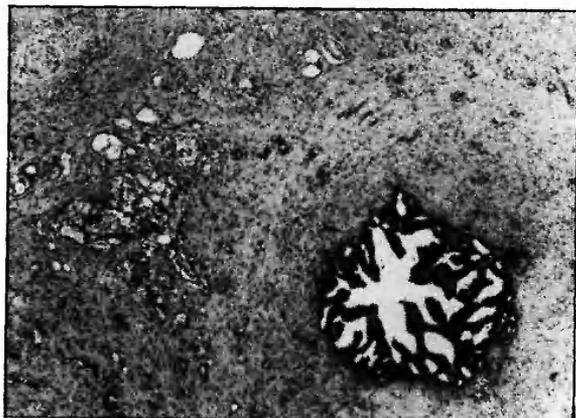


Figura 3: Compromiso de la pared muscular de la vesícula seminal por el tumor (H-E, 25x).

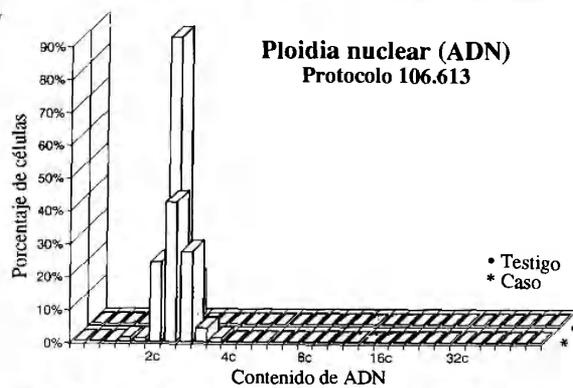


Figura 6: Histograma diploide (tipo Tribukait A) con un índice de ADN de 1,08, un GM de 0,048 y un índice de proliferación del 10%.

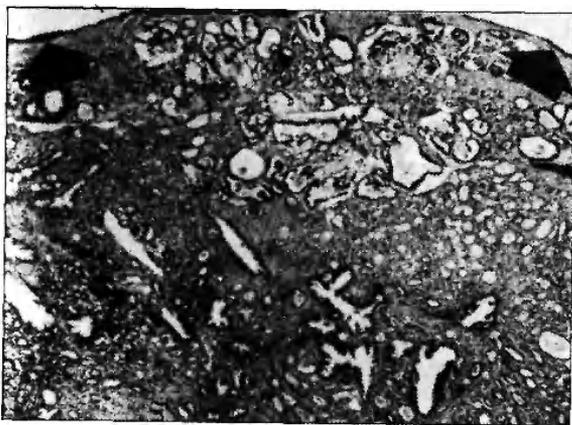


Figura 4: Margen positivo del pico de la próstata. Nótese las marcas de tinta china que facilitan la identificación del margen señaladas con la flecha (H-E, 25x).

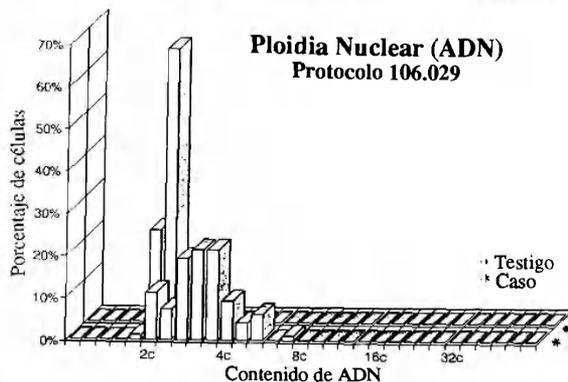


Figura 7: Histograma aneuploide (tipo Tribukait C) con un índice de ADN de 1,63, un GM de 0,549 y un índice de proliferación del 56%.

Relacionando los parámetros mencionados con el score de Gleason observamos lo siguiente (Tablas 1 y 2):

### Relación del score de Gleason con grado nuclear, diferenciación y PIN

	SG 4-5 (9 casos)		SG 6-7 (19 casos)		SG 8-10 (6 casos)	
	%		%		%	
<b>Grado nuclear</b>						
GN1	6	66	8	42	-	-
GN2	3	33	9	47	4	66
GN3	-	-	2	10	2	33
<b>Diferenciación</b>						
BD	9	100	12	63	-	-
MD	-	-	7	37	-	-
PD	-	-	-	-	6	100
<b>PIN</b>						
BG	4	44	5	26	-	-
AG	-	-	9	47	4	66

Abreviaturas:

GN1, GN2, GN3: Grado nuclear 1, 2 y 3

BD, MD, PD: Bien, moderada y pobremente diferenciado

BG, AG: PIN de bajo y alto grado.

Tabla 1

### Relación del score de Gleason con extensión local y volumen del tumor

	SG 4-5 (9 casos)		SG 6-7 (19 casos)		SG 8-10 (6 casos)	
	%		%		%	
Unilateral	6	66	4	21	2	33
Bilateral	3	33	15	79	4	66
Invasión capsular	4	44	17	89	6	100
ITP	2	22	13	68	6	100
Invasión perineural	2	22	13	68	6	100
MRL	2	22	7	37	3	50
Pico	-	-	2	10	2	33
Base	-	-	3	16	3	50
Vesícula seminal	-	-	4	21	2	33
Volumen tumoral	2,82 cm <sup>3</sup>		21 cm <sup>3</sup>		25 cm <sup>3</sup>	

Abreviaturas:

ITP: Invasión de tejidos periprostáticos

MRL: Márgenes de resección laterales

Tabla 2

*Grupo bajo* (9 casos): con respecto al GN se observó que 6 fueron GN1 y 3 GN2; todos fueron clasificados como adenocarcinomas BD. La distribución de la neoplasia en la glándula demostró que en 5 la misma era bilateral (55%) en tanto que en 4 estaba limitada a un lóbulo. Se observaron 4 casos con IC y 2 casos con IPN y ITP. Los MR laterales estaban comprometidos en 2 con ausencia de tumor en el pico y base de la glándula. Ninguno evidenció invasión de VS ni de la uretra prostática.

El volumen tumoral osciló entre los 0,16 cm<sup>3</sup> (promedio 2,82 cm<sup>3</sup>). Se verificó coexistencia con PIN en 4 casos todos de bajo grado.

*Grupo intermedio* (19 casos): se observaron 8 casos con un GN1, 9 GN2 y 2 GN3; 12 eran adenocarcinoma BD y 7 MD. La distribución de la neoplasia demostró que 15 casos eran bilaterales (79%); 17 mostraron IC, 13 ITP, 13 IPN, 4 VS y 10 llegaban a la uretra prostática. Los MR laterales fueron positivos en 7, el pico en 2 y la base en 3. Hubo coexistencia con PIN en 14 casos, 5 de bajo grado y 9 de alto.

El volumen tumoral osciló entre 1 y 60 cm<sup>3</sup> (media 21 cm<sup>3</sup>).

*Grupo alto* (6 casos): el grado nuclear fue GN2 4 casos y GN3 en 2; los 6 casos fueron adenocarcinomas PD. La distribución de la neoplasia demostró bilateralidad en 4 casos (75%). Todos los casos mostraron IC, IPN e ITP, 2 de VS y 5 llegaban a la uretra prostática. Los MR fueron positivos en 3, el pico en 2 y la base en 3. El volumen tumoral osciló entre 2 y 54 cm<sup>3</sup> (media 25 cm<sup>3</sup>). Se observó PIN en 4 casos, todos de alto grado.

Los resultados del estudio con analizador de imágenes fueron los siguientes (Tabla 3):

*Grupo bajo*: correspondieron a 6 diploides y 3 aneuploide, con IADN que oscilaron entre 0,95 y 1,17 (promedio 1,05), el tipo de histograma según Tribukait<sup>(2)</sup> fue A en 6 casos, C en 2 casos y D en otro y el GM de 0,16

### Relación de score de Gleason con ADN y morfometría

	SG 4-5 (9 casos)	SG 6-7 (19 casos)	SG 8-10 (6 casos)
Diploides	6 (66%)	8 (42%)	2 (33%)
Aneuploides	3 (33%)	11 (58%)	4 (66%)
IADN	1,05	1,18	1,35
GM	0,16	0,38	0,39
AN (μ <sup>2</sup> )	49,43	57,42	59,44

Abreviaturas:

IADN: Índice de ADN

GM: Grado de malignidad

AN: Area nuclear

Tabla 3

con un rango entre 0,08 y 0,43. El área nuclear fue expresada en  $\mu^2$ ; varió entre 44 y 55,27 con un promedio de 49,43.

*Grupo intermedio:* se observaron 8 casos diploides y 11 aneuploides, con IADN entre 0,99 y 2,05 (promedio 1,18), el tipo de histograma de acuerdo con Tribukait<sup>(12)</sup> fue A en 8 casos, B uno, C en 6 y D y el GM varió entre 0,09 y 0,91 con un promedio de 0,38. Las áreas nucleares variaron entre 48,25 y 67  $\mu^2$  con un promedio de 57,42.

*Grupo alto:* de los 6 casos, 2 fueron diploides y los 4 restantes aneuploides. El tipo de histograma fue A en 2 casos, C en 3, y D en una oportunidad. El IADN varió entre 1,05 y 1,81 con un promedio de 1,35, el GM entre 0,14 y 0,55 con un promedio de 0,39. Las áreas nucleares variaron entre 50,32 y 68,49  $\mu^2$  con un promedio de 59,44.

---

## DISCUSION

---

La prostatectomía radical está actualmente difundida como tratamiento en pacientes con tumores aparentemente localizados, estadio B brindando un control local de la enfermedad y una sobrevida satisfactoria<sup>(3)</sup>.

Sin embargo y por la naturaleza misma del tipo de cirugía realizada, los márgenes de resección son escasos, siendo responsables en un número de casos de progresión de la enfermedad<sup>(7)</sup>.

Estudios exhaustivos de las piezas de resección como el realizado por nosotros y otros autores han revelado que en un número significativo de casos el tumor llega a algunos de los márgenes de la resección o está muy próximo a los mismos<sup>(3, 7, 9, 13, 21)</sup>.

Ello no implica necesariamente un fracaso del tratamiento quirúrgico ya que debe relacionarse con la evolución biológica natural del tumor, pero sí puede surgir la necesidad de tratamientos complementarios<sup>(7)</sup>.

Nuestro trabajo está hecho procediendo a la inclusión total de la pieza de prostatectomía radical, método que implica la obtención de aproximadamente 40 tacos por caso (45 en nuestra serie).

Encontramos que 80 % de los casos evidenciaban invasión de la cápsula, lo que puede compararse con un 51 % en los 148 casos de McNeal y colab.<sup>(13)</sup>. Es de hacer notar que al igual que estos autores nosotros considerábamos IC cuando la misma era completa, es decir que el tumor penetraba totalmente a través del tejido muscular y conectivo que constituye la denominada cápsula prostática<sup>(1)</sup>.

En la literatura se menciona que en la frecuencia de positividad de los márgenes quirúrgicos la extensión local del tumor está vinculada al volumen del mismo y que en tumores menores de 4 cm<sup>3</sup> estos hallazgos eran infrecuentes<sup>(20)</sup>. Así sucedió en nuestros casos en los que la frecuencia de ITP, MRL, del pico, base, VS y bilateralidad eran significativamente menores en el grupo de

SG bajo que tenía un volumen promedio de 2,71 cm<sup>3</sup> en contraposición con 21 cm<sup>3</sup> y 25 cm<sup>3</sup> de los SG intermedio y alto (Tabla 1).

El compromiso de la VS en especial de su pared muscular y en menor grado de los tejidos periseminales es un factor conocido de mal pronóstico<sup>(10)</sup>, se asocia a tumores grandes y con un SG intermedio o alto, tal como sucedió en nuestra serie<sup>(19, 21)</sup>. Como se demuestra en la Tabla 1, las VS estaban indemnes en nuestro primer grupo, pero presentaban compromiso neoplásico en el 24 % de los casos del segundo y tercer grupo.

Existió relación en nuestros casos entre la IC y VS, pues ninguno de los casos sin IC tenían compromiso de las VS, correspondiendo 5 al primer grupo y 2 al segundo.

El grado nuclear aumenta progresivamente en los 3 grupos, no observándose tumor GN1 en el grupo 3 ni GN3 en el grupo 1. Como se conoce, la nomenclatura de Gleason no toma en cuenta el grado nuclear, como lo hace la de la Organización Mundial de la Salud preconizada por Mostofi<sup>(17)</sup> y ha sido criticada por ello, existiendo sugerencia de incorporar el grado nuclear en la evaluación microscópica de un adenocarcinoma de próstata, sin por ello abandonar la nomenclatura de Gleason<sup>(18)</sup>.

La diferenciación tumoral se correlacionó con el SG, siendo todos los del grupo I, BD; los del grupo II 12 BD (Gleason 3a) y 7 MD (Gleason 3b y 3c) y los grupos III (Gleason 4 y 5) todos PD.

La coexistencia de PIN con adenocarcinoma invasor de próstata es un hecho bien conocido, considerándose actualmente que el mayor valor de diagnóstico de PIN es el de actuar como un marcador para insistir en lograr un diagnóstico de cáncer<sup>(6, 24)</sup>. En nuestra serie se halló una coexistencia del 65 % con PIN, lo que está de acuerdo con lo descrito en la literatura en la que se mencionan cifras entre el 59 % y 100 % con un promedio del 73 %<sup>(6)</sup>. Esto abarca todos los grados de PIN. Como se observa en la Tabla 1 en nuestros casos, si bien encontramos una frecuencia relativamente similar en los 3 grupos (4/9, 14/19 y 4/6), en el grupo I sólo encontramos PIN de bajo grado (Grado I) y en el grupo III sólo hallamos PIN de alto grado (PIN II y III).

La importancia del análisis de ADN como factor pronóstico en el cáncer de próstata está por lo general aceptado, difiriendo los trabajos si se lo considera como un factor pronóstico independiente o está vinculado con otros parámetros como el SG o la extensión de invasión del tumor<sup>(2, 5, 8, 9)</sup>.

La mayoría de los estudios han demostrado que los pacientes con tumores diploides tenían una mayor sobrevida y una menor progresión de la enfermedad que los aneuploides, aumentando también la proporción de tumores aneuploides en los estadios más avanzados<sup>(3, 4, 9)</sup>.

La relación entre ploidía y SG ha sido variable en la literatura, existiendo trabajos en los que la misma era positiva<sup>(16)</sup> como en nuestra serie en la que el porcentaje de neoplasias aneuploides aumentó del 33 al 66% entre los SG bajo y alto.

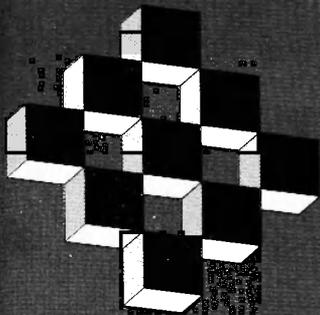
La frecuencia de los distintos tipos de histogramas según la clasificación de Tribukait y col.<sup>(22)</sup> fue diferente entre las neoplasias pertenecientes al grupo bajo y los otros 2 grupos, predominando los de tipo A en el primero y siendo la proporción semejante entre A, C y D en los 2 restantes. Llama la atención la poca frecuencia de histogramas de tipo B (tetraploide) a diferencia de otras series<sup>(16)</sup>.

El GM de ADN que en otras series estaba relacionado con la sobrevida<sup>(9)</sup> tuvo un promedio de 0,16 en los Gleason bajos y de 0,39 en los intermedios y altos.

Morfométricamente encontramos que el área nuclear de los carcinomas mejor diferenciados (score menor de 6) es inferior (promedio  $49,43\mu^2$ ) al área de los scores mayores (promedio  $58,58\mu^2$ ), sin una diferencia significativa.

### BIBLIOGRAFIA

1. Ayala, A. G.; Ro, J. Y.; Babaian, R.: The prostatic capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 13:21, 1989.
2. Badalament, R. A.; O'Toole, R. V.; Young, D. C.; Drago, J. R.: DNA ploidy and prostate-specific antigen as prognostic factors in clinically resectable prostate cancer. *Cancer* 67:3014, 1991.
3. Blute, M. L.; Nativ, O.; Zincke, H.; Farrow, G. M.; Thernau, T.; Lieber, M. M.: Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of deoxyribonucleic acid ploidy. *J. Urol.* 142:1262, 1989.
4. Bocking, A.; Adler, C. P.; Common, H. H.; Hilgarth, M.; Granzen, B.; Aufferman, W.: Algorithm for a DNA-cytomorphometric diagnosis and grading of malignancy. *Anal. Quant. Cytol.* 6:108, 1984.
5. Böcking, A.; Chatelain, R.; Orthen, U.; Gien, G.; Kalckreuth, G.; Jocham, D.; Wohltmann, D.: DNA-grading of prostatic carcinoma: Prognostic validity and reproducibility. *Anticancer Res.* 8:129, 1988.
6. Brawer, M. K.: Prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum. Pathol.* 23:242, 1992.
7. Catalona, W. J.; Miller, D. R.; Kavoussi, L. R.: Intermediate term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *J. Urol.* 142:540, 1988.
8. Deitch, A. D.; De Vere White, R. W.: Flow cytometry as a predictive modality in prostate cancer. *Hum. Pathol.* 23:352, 1992.
9. Epstein, J. I.; Pizow, G.; Steinberg, G. D.; Ballentine Carter, H.; Pitcock, R.; Armas, O. A.; Partin, A.; Walsh, P. C.: Correlation of prostate cancer nuclear deoxyribonucleic acid, size, shape and Gleason grade with pathological stage at radical prostatectomy. *J. Urol.* 148:87, 1992.
10. Epstein, J. I.; Carmichael, M.; Walsh, P. C.: Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicles: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J. Urol.* 149:1040, 1993.
11. Fodor, M.; Alonso, E.; Bellotti, M. S.; Elsner, B.; Aparisi, I.; Pisilli, L.: Carcinoma transicional de vejiga. Evaluación de factores pronósticos. *Medicina* (Bs. As.) 53:413, 1993.
12. Gibbons, R. P.; Correa, R. J.; Brannen, G. E.: Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer. Long term results. *J. Urol.* 141:564, 1989.
13. McNeal, J. E.; Villers, A. A.; Redwine, E. A.: Capsular penetration in prostatic cancer: Significance for natural history and treatment. *Am. J. Surg. Pathol.* 14:240, 1990.
14. McNeal, J. E.: Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma of the prostate. *Hum. Pathol.* 23:258, 1992.
15. Montes de Oca, L. F.; Elsner, B.; Bellotti, M. S.; García, A.; Rozanec, J.; Becher, E.; Bocking, A.; Sáenz, C.: Análisis de las características histopatológicas de la pieza de prostatectomía radical. *Rev. Arg. Urol.* 58:161, 1993.
16. Montgomery, B. T.; Nativ, O.; Blute, M. L.: Stage B prostate adenocarcinoma: Flow cytometric nuclear DNA ploidy analysis. *Arch. Surg.* 125:327, 1990.
17. Mostofi, F. K.; Isabell, A.; Sesterhenn, I. A.; Davis, Ch. J. Jr.: Prostatic carcinoma: problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Hum. Pathol.* 23:223, 1992.
18. Murphy, G. P.; Whitmore, W. F.: A report of the workshops on the current status of histologic grading of prostatic cancer. *Cancer* 44:1490, 1979.
19. Ohori, M.; Scardino, P. T.; Lapin, S. L.; Seale-Hawkins, C.; Link, J.; Wheeler, T. M.: The mechanism and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* 17:1252, 1993.
20. Scardino, P. T.; Weaver, R.; Hudson, M. A.: Early detection of prostate cancer. *Hum. Pathol.* 23:211, 1992.
21. Stein, A.; de Kernion, J. B.; Smith, R. B.: Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. *J. Urol.* 147:942, 1992.
22. Tribukait, B.; Rönström, L.; Esposti, P. L.: Quantitative and qualitative aspects of flow DNA measurements related to the cytologic grade in prostatic carcinoma. *Analyt. Quant. Cytol.* 5:107, 1983.
23. Turina, E.: Prostatectomía radical. *Rev. Arg. Urol.* 58:56, 1993.
24. Weinstein, M. H.; Epstein, J. I.: Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum. Pathol.* 24:624, 1993.
25. Whitmore, W. F. Jr.: Natural history and staging of prostatic cancer. *Urol. Clin. North. Am.* 11:205, 1984.



Línea Oncológica  
**Gador**

# FLUTAMIDA GADOR 250 mg

Potente antiandrógeno  
no esteroide para el  
tratamiento del cáncer  
de próstata

**PRESENTACION**  
Envases con 60  
comprimidos  
por 250 mg



Gador   
Al Cuidado de la Vida



# CIPROTERONA LABINCA 50 mg

(Acetato de Ciproterona)

ALTERNATIVA  
DE ELECCION

NUEVA PERSPECTIVA  
PARA EL  
TRATAMIENTO  
ENDOCRINO  
DEL CARCINOMA  
PROSTATICO.



**FORMULA:**

Cada comprimido contiene:  
Acetato de Ciproterona 50 mg.  
Excipientes (lactosa; Talco; Polivinilpirrolidona; Estearato de magnesio;  
Almidón de maíz) c.s.p. 200 mg.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Antiandrógeno oral.  
Inhibe la acción de los andrógenos y actúa como gestágeno y  
antigonadotropo.

**INDICACIONES:**

**CIPROTERONA LABINCA 50 mg** está indicada en el tratamiento  
antiandrogénico del carcinoma de próstata inoperable.

**PRESENTACION:**

**CIPROTERONA LABINCA 50 mg:** Envases con 50 comprimidos ranurados.

Para Acciones colaterales y secundarias, Precauciones y advertencias, y Contraindicaciones  
consultar literatura especializada.

Labinca  
**LINEA  
ONCOLOGICA**

*Para todo un problema que afecta a 1 de cada 2  
hombres mayores de 50 años*



# Sereprostat

EXTRACTO HEXANICO DE SERENOA REPENS

*Como es natural, el antiprostático total*

- **DOBLE ACTIVIDAD TERAPEUTICA:**
  - Limita la hiperplasia del tejido glandular.
  - Contrarresta el edema y la congestión.
- **Supresión de los trastornos miccionales**
- **Absoluta compatibilidad con otras terapéuticas concomitantes**
- **Respeto de la función sexual**
- **Optima tolerancia**



**PRESENTACION:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

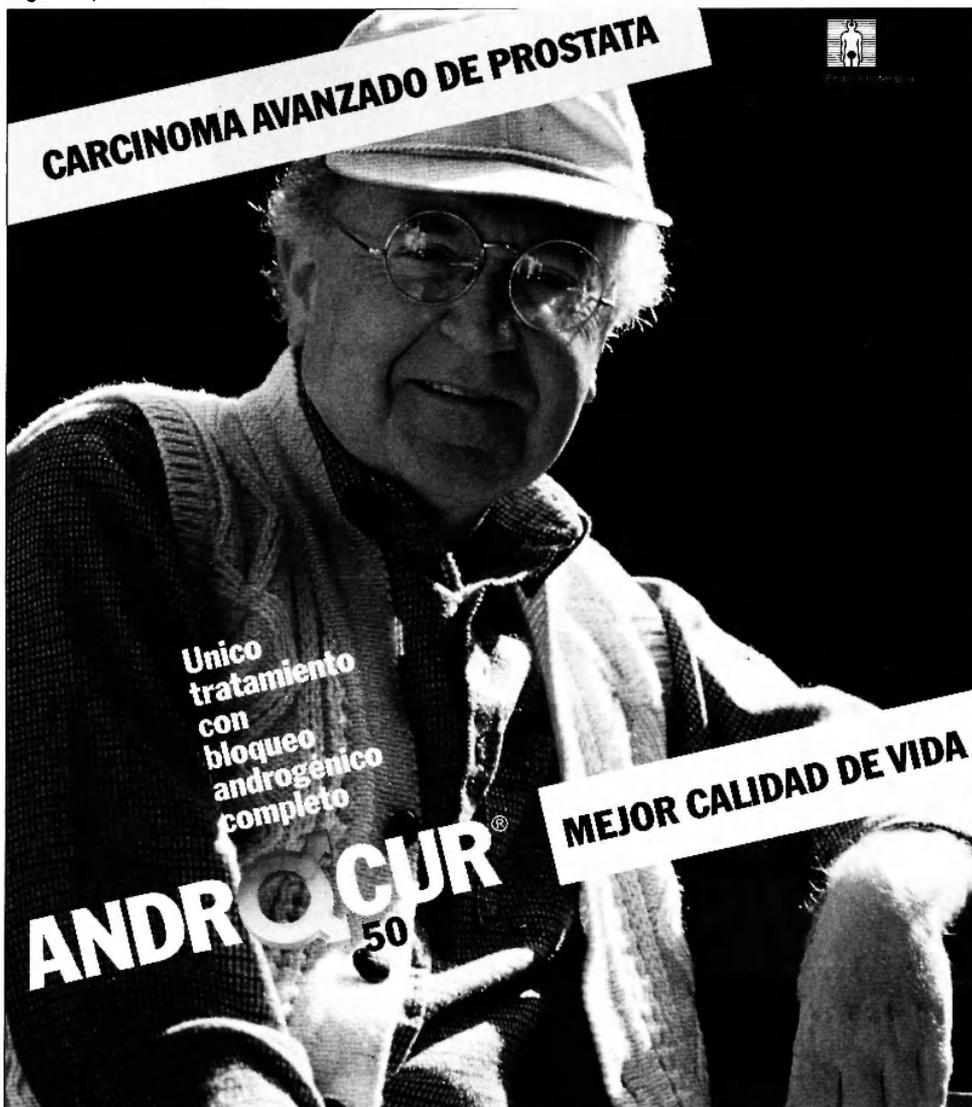


Bajo licencia de  
Pierre Fabre Medicament



**DIVISION DELTA**

QUIMICA MONTPELLIER S. A.



**CARCINOMA AVANZADO DE PROSTATA**

**Unico  
tratamiento  
con  
bloqueo  
androgenico  
completo**

**ANDROCUR<sup>®</sup>  
50**

**MEJOR CALIDAD DE VIDA**

- **En monoterapia**
- **Asociado a la orquiectomía**
- **En combinación con agonistas de la LHRH**

**Androcur<sup>®</sup>**  
Antiandrógeno oral

**Composición**  
1 tableta contiene 50 mg de **acetato de ciproterona**.

**Indicación**  
Tratamiento antiandrógeno en el carcinoma de próstata inoperable

**Presentación**  
50 tabletas de 50 mg c/u.

Para una mayor información, consúltense nuestros impresos más detallados.

Schering AG, Alemania

(1) Pavone-Macaluso, M. et al., J. Urol., 136, 3.624-631 (1986)

(2) Neumann, F. et al., en *Konservative Therapie des Prostatakarzinoms*, ed. R. Nagel, Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 1987, p. 61

(3) Radlmeier, A., Bohrmacher, K. y Neumann, F., Akt. Urol., 20:143-147 (1989)

(4) Eaton, A. C. y McGuire, M., Lancet 8363:1336 (1983)

(5) Al-Abadi, H., Vahherpe, H. y Nagel, R., Therapiewoche 39:2306-2308 (1989)



APOYE LA INVESTIGACION  
UTILICE  
MEDICAMENTOS ORIGINALES