

## Cuantificación de receptores androgénicos como factor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata

M.C. Raúl José Salgueiro-Ergueta,\* Gral Bgda. MC Elías Zonana-Farca,\*\* Tte. Cor. M.C. Alejandra Zárate-Osorno\*\*\*  
Tte. Cor. MC José Luis Campos-Contreras,\*\*\*\* M.M.C. Abel Antonio Ricárdez Arenas\*\*\*\*

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

**RESUMEN.** El cáncer de próstata es el tumor maligno más común en la población masculina mayor de 50 años y está considerado como la segunda causa de muerte por cáncer. El 70% de los pacientes al momento de su diagnóstico presentan enfermedad avanzada por lo que la gran mayoría de ellos recibirán tratamiento hormonal, predecir qué pacientes responderán a éste es el objetivo de este estudio. De enero de 1991 a junio de 1994 se atendieron 40 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata estadio D2, con un seguimiento mínimo de dos años. Se reconfirmó la gradación de Gleason y de sus bloques de parafina se realizó la cuantificación de los receptores por técnica de inmunoperoxidasa. Presentaron buena respuesta 25 casos (62.5%) es decir más de dos años de sobrevida libre de actividad tumoral y mala respuesta 15 (37.5%) quienes presentaron actividad tumoral antes de los dos años o que presentaron nula respuesta al tratamiento. La edad de nuestra población fue de 71 ( $\pm$  19) años, el antígeno prostático específica presentó un rango variable entre 11.2 y 900 ng/ml con una mediana de 41.6 ng/ml. En la gran mayoría de nuestros pacientes su gradación de Gleason fue de 2, 3 y 4. La cuantificación de receptores en los casos con buena respuesta fue de 182.4 ( $\pm$  52.3) y para los de mala respuesta de 121.5 ( $\pm$  21.3). La calidad de la respuesta al tratamiento fue directamente proporcional al número de receptores ( $p < 0.005$ ), de donde concluimos que la determinación de dichos receptores sirve como factor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata y que aún más puede predecir cuáles pacientes serán buenos candidatos al tratamiento hormonal.

**Palabras clave:** neoplasia, próstata, andrógenos, receptores, inmunología, diagnóstico.

\* Residente último año de Urología del Hospital Central Militar (HCM).

\*\* Jefe del Servicio de Urología del HCM.

\*\*\* Adscrito al Servicio de Patología del HCM.

\*\*\*\* Adscrito al Servicio de Urología del HCM.

**Correspondencia:**

M.C. Raúl José Salgueiro-Ergueta. Subsección Urología. Hospital Central Militar. Boulevard Manuel Avila Camacho y Ejército Nacional. México D.F. Col. Lomas de Sotelo. C.P. 11640

**SUMMARY.** Prostate cancer is the most usual malignant tumor in male population over 50 years old, and it's considered the second cause of death for cancer. Seventy percent of patients present advanced disease in the moment of the diagnosis; for this reason the large number of them will receive hormonal treatment. The objective of this study is predict which patients will respond to hormonal treatment. Forty patients with prostate cancer grade D2 with at least 2 years follow up were attended between January 1991 to June 1994. Gleason gradation was confirmed, and from parafine blocks the quantitative determination of receptors by immunoperoxidase technique was carried out. Twenty five cases had good response (62.5%), (more of two years survive without tumoral activity); and bad results in 15 (37.5%) with tumoral activity before two years or null response to treatment. The mean age of our population was 71 ( $\pm$  19) years old, specific prostatic antigen presented a variable range between 11.2 and 900 ng/ml with an average of 41.6 mg/dl. Gleason gradation were 2, 3 and 4 in the large number of our patients. The quantitative determination of receptors in cases with good response were 182.4 ( $\pm$  52.3) and for bad response 121.5 ( $\pm$  21.3). The quality of treatment response was directly proportional to the receptors number ( $p < 0.005$ ), consequently we conclude that the determination of this receptors is usseful as prognostic factor in patients with prostate cancer and, furthermore, they can predict wich patients will be good candidates to hormonal treatment.

**Key words:** neoplasms, prostata, androgen, receptor, immunology, diagnosis.

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en la población masculina mayor de 50 años y está considerado como la segunda causa de muerte por cáncer. Se diagnostica un nuevo caso de cáncer cada 3 minutos y fallece un paciente por esta enfermedad cada 15 minutos.<sup>1</sup> En 1996 se registran tan sólo en EUA 317,000 casos nuevos de cáncer de la próstata y 41,400 fallecimientos como causa directa de la enfermedad; esto representa un incremento del 25% en relación con el año anterior.<sup>2</sup> El 70% de los pacientes al momento de su diagnóstico presentan

enfermedad avanzada por lo que la gran mayoría de ellos en algún momento de su vida harán uso del tratamiento hormonal<sup>3,6,7</sup> puesto que esta glándula depende en forma directa de la testosterona.<sup>8,9</sup> Sólo el 30% tendrá enfermedad localizada, cifra que se encuentra en discreto aumento gracias a la detección temprana del cáncer.<sup>3-5</sup> En este tratamiento la gran mayoría responde en forma adecuada en un 70% de los casos,<sup>11</sup> en el resto la respuesta es pobre o nula,<sup>12,13</sup> por lo que la finalidad de este estudio es la cuantificación de receptores androgénicos con el objetivo de tener un factor pronóstico de los pacientes que responderán al tratamiento hormonal.

## Material y métodos

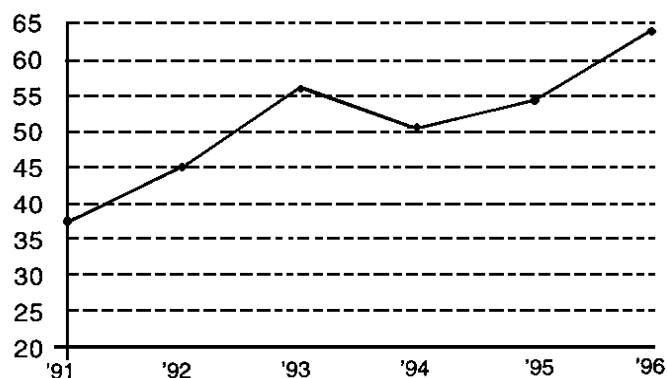
Este es un estudio retrospectivo, longitudinal no comparativo, la mecánica de recolección de datos fue la siguiente: de los archivos del depto. de patología se revisaron los reportes de todas las piezas quirúrgicas realizadas entre enero de 1991 y junio de 1994, se seleccionaron los pacientes con el diagnóstico primario de cáncer de próstata y de este reporte se obtuvo el nombre y número de expediente, así como el tipo de procedimiento en el que se extrajo la pieza (cirugía o biopsia). Con este número de expedientes del departamento de patología se recabaron de los archivos la laminilla y el bloque de parafina. Todas las laminillas fueron revisadas por un solo patólogo para unificar el criterio respecto a la gradación de Gleason y los bloques de parafina fueron procesados con el método de inmunoperoxidasa<sup>14</sup> del complejo Avidina-Biotina (ABC); para este método se utilizaron anticuerpos para receptores androgénicos NCL-AR-2F12 que se elaboran en los laboratorios New Castle. La dilución utilizada fue de 1:25 para la recuperación de anticuerpos, con la finalidad de realizar una cuantificación de receptores.

Del archivo clínico se obtuvieron los expedientes de los pacientes que reunían los siguientes criterios de inclusión: a) que contaran con estudios de laboratorio, particularmente antígeno prostático específico (APE) en el momento del diagnóstico, así como durante el seguimiento de la enfermedad, b) reporte histopatológico que contara con la gradación del Gleason, c) estudios de gabinete y medicina nuclear, tanto al momento de establecido el diagnóstico como durante el seguimiento (tomografía axial computarizada de la pelvis y gammagrafía ósea), d) seguimiento de un mínimo de dos años de establecidos el diagnóstico y el tratamiento hormonal y e) pacientes que se encontraban con una enfermedad clínicamente avanzada (estadio D2) de la clasificación de Jewett. Se excluyeron los siguientes casos: a) pacientes que no tuvieran un mínimo de 2 años de seguimiento, b) carencia de estudios de laboratorio y gabinete al momento del diagnóstico o durante el seguimiento y c) pacientes con estadios A, B o C de acuerdo con la clasificación de Jewett. La recopilación de datos obtenidos y su análisis estadístico se realizó mediante el programa de computo Microsoft Excel<sup>15</sup> y mediante pruebas estadísticas para confirmación de la hipótesis.<sup>16,17</sup> Para lograr establecer una correlación estadística a través de líneas de tendencia

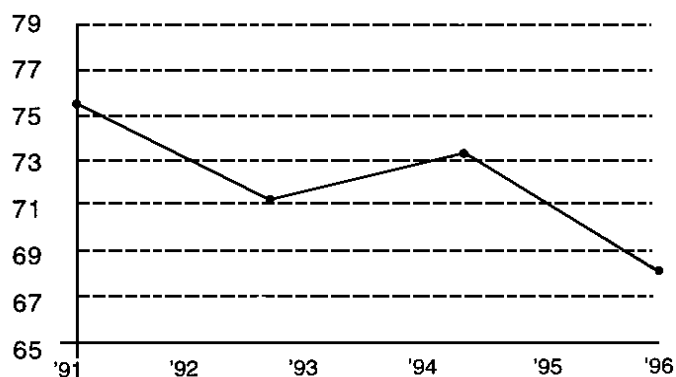
y de esta forma establecer una significancia estadística, se analizaron los resultados de los receptores con la fórmula establecida por el doctor Miyamoto.<sup>18</sup>

## Resultados

De enero de 1991 a diciembre de 1996 se encontraron 45,924 reportes de piezas quirúrgicas, de las cuales 305 (0.66%) correspondían a pacientes con cáncer de próstata. Al analizar esta frecuencia anualmente vemos que el número de pacientes diagnosticados tiene una tendencia ascendente (*Figura 1a*). De estos pacientes 188 se encontraban dentro de las fechas establecidas en nuestro protocolo y hasta 1994 y de los cuales 135 (71.8%) clínicamente presentaban una enfermedad en estadio D, también se hizo una relación de su presentación anual la cual tiene una tendencia descendente (*Figura 1b*). De estos 135 pacientes sólo 40 contaban con los criterios completos de inclusión. La edad promedio de nuestra población fue de 71 años ( $\pm 19$ ), el APE presentó un rango de 11.2 a 900 ng/ml con un promedio no válido por los márgenes tan amplios y con una mediana de 41.6 ng/ml; 4 de nuestros pacientes presentaron Gleason 1, 11 presentaron Gleason 2, 3 y 4, respectivamente y 3 tuvieron Gleason grado 5 (*Cuadro 1*). La respuesta al tratamiento fue clasificada



**Figura 1a.** Línea de tendencia anual de pacientes con cáncer de próstata diagnosticados por año.



**Figura 1b.** Línea de tendencia decreciente en el porcentaje de diagnóstico anual de cáncer de próstata en estadio D2, a pesar del incremento en la incidencia de esta patología (*Figura 1a*), lo que se explica por un diagnóstico más temprano de la enfermedad.

como buena en aquellos en quienes después de dos años de instalado el tratamiento hormonal se encontraban con el cáncer controlado clínicamente, es decir se encontraban libres de sintomatología ya fuese por actividad local o metastásica, manifestados principalmente por dolor óseo o linfedema; otro factor que fue requisito para que el paciente fuera considerado con buena respuesta era que los parámetros del APE una vez iniciado el tratamiento bajaran a los límites de normalidad y que se mantuvieran bajos durante estos dos años de seguimiento y finalmente el último criterio para establecer esta respuesta fue que los controles de estudio de medicina nuclear mostraran una regresión de las zonas de metástasis y que se mantuviesen así durante el seguimiento. Se consideró mala respuesta en aquellos que presentaban datos de actividad tumoral antes de los dos años o en aquellos que presentaran nula respuesta al tratamiento hormonal. En nuestra población 25 (62.5%) tuvieron buena respuesta y 15 (37.5%) pacientes mala respuesta. El resultado de los receptores androgénicos en la población con buena respuesta al tratamiento fue de 182.4 ( $\pm$  52.3) y de 121.5 ( $\pm$  21.3) en el grupo que presentó mala respuesta (Cuadro 1). Esta calificación se realizó con la fórmula sugerida del Dr. Miyamoto con el fin de obtener un resultado cuantitativo a partir de una observación cualitativa (Cuadro 2). La figura 2 muestra el estudio microscópico de un paciente con hipertrofia prostática be-

nigna, donde se muestra una distribución homogénea de los receptores en los núcleos en toda el área de los hacines prostáticos, que en caso de otorgar una calificación del número de receptores, esta sería de 270, la figura 3 muestra el estudio de pacientes con cáncer de próstata cuya respuesta fue muy favorable a largo plazo, cuya calificación final fue de 210, las figuras 4 y 5 muestran a pacientes con cáncer de próstata cuya captación y distribución es más pobre y cuya calificación correspondería a 140 y 80, respectivamente.

**Discusión**

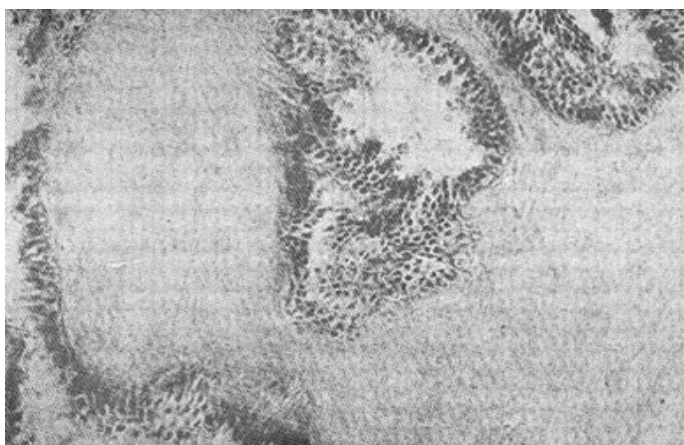
Es importante analizar en un primer punto el número de casos de cáncer de próstata que se están diagnosticando anualmente ya que como un reflejo de los que se reportan en la literatura mundial, hay un incremento en la incidencia. En 1991 sólo se diagnosticaron 37 casos nuevos de cáncer y en 1996 fueron 63, prácticamente el doble de los diagnosticado en sólo seis años (Figura 1), también es de hacer notar que en los cuatro años estudiados dentro de este protocolo el número de enfermos diagnosticados en estadio D2 es menor

**Cuadro 1. Resultados de los diferentes parámetros encontrados en nuestra población de pacientes.**

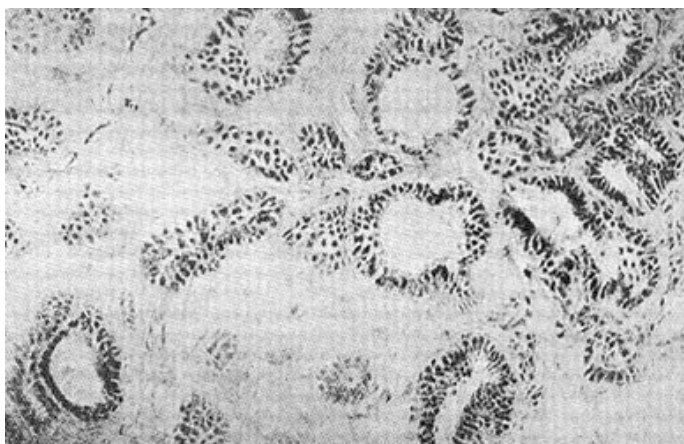
Parámetro	Resultado
Edad	71( $\pm$ 19) años
Antígeno prostático específico	11.2 a 900 ng/ml
Gleason:	
1	4 (10.0%)
2	11 (27.5%)
3	11 (27.5%)
4	11 (27.5%)
5	3 (7.5%)
Respuesta al tratamiento:	
Buena	25 (62.5%)
Mala	15 (37.5%)
Receptores Androgénicos	
Pacientes con buena respuesta	182.4 ( $\pm$ 52.3)
Pacientes con mala respuesta	121.5( $\pm$ 21.3)

**Cuadro 2. Ejemplifica la fórmula propuesta por el doctor Miyamoto<sup>18</sup> para obtener un resultado cuantitativo de una observación que pudiese ser únicamente subjetiva. Donde la intensidad está dada por la coloración que presentaban los núcleos celulares.**

Intensidad	X	Núcleos teñidos	=	Calificación
3	X	70%	=	210
2	X	20%	=	40
1	X	10%	=	10
0	X	0%	=	0
Calificación final				= 260



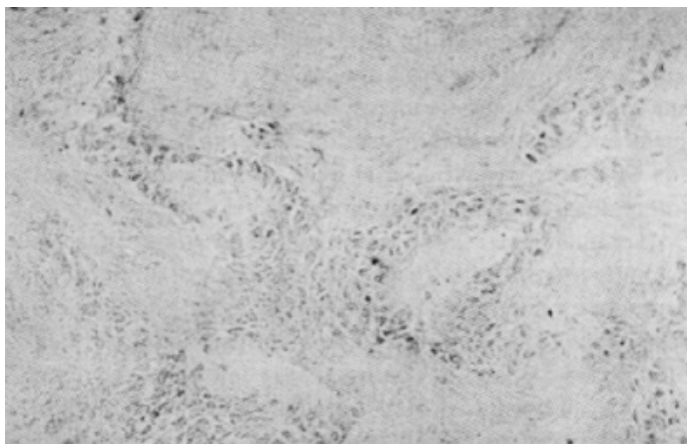
**Figura 2.** Paciente con hiperplasia prostática benigna, donde se muestra una distribución homogénea de los receptores en los núcleos en toda el área de los hacines prostáticos, que en caso de otorgar una calificación del numero de receptores, ésta sería de 270.



**Figura 3.** Paciente con cáncer de próstata cuya respuesta fue muy favorable a largo plazo, cuya calificación final fue de 210.



**Figura 4.** Paciente con cáncer de próstata, donde se observa que la distribución de los receptores androgénicos así como la intensidad de la pigmentación no es tan homogénea, la calificación final fue de 140.



**Figura 5.** Paciente con cáncer de próstata, cuya captación y distribución de los receptores es muy pobre, cuya calificación fue de 80.

y la línea de tendencia muestra esto hacia la baja (*Figura 1b*), a pesar de que el número de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata es mayor y esto tiene una explicación que simplemente se debe a la introducción dentro de la armamentaria diagnóstica de la prueba sanguínea del antígeno prostático específico (APE), que tiene una franca utilidad en el diagnóstico más temprano de esta enfermedad.

Un dato que es importante mencionar y dar una explicación al mismo, es el hecho que de 135 pacientes diagnosticados en este periodo, sólo contamos con una muestra completa en 40 pacientes que reunían todos los criterios de inclusión, esto se debe al hecho que nuestro hospital es de concentración nacional donde el 85% de los casos de nuestro estudio fueron derechohabientes y de los cuales un 50% provienen de diversas comunidades de la república y en quienes una vez establecido el diagnóstico, el seguimiento lo realiza el especialista de la región de origen en que radica el paciente, otro grupo de población corresponde a los familiares de los enfermos cuyo titular del Ejército causa baja, dejando a sus dependientes sin derecho a servicios médicos por parte de nuestro hospital, estos son dos

puntos que justifican el porqué de los 135 casos diagnosticados, sólo se tenga un seguimiento completo en 40 de ellos (29.6%).

Respecto a la edad de nuestra población ésta fue de 71 años promedio ( $\pm 19$ ) con un margen que fue de 52 a 90 años; no existe mayor relevancia que comentar en estos resultados, ya que sabemos que ésta es una patología que se ve incrementada con la edad, posteriormente cuando se realice la comparación entre la respuesta y la edad encontramos datos interesantes.<sup>19</sup>

El APE, fue dividido en tres grupos de acuerdo con su concentración en el momento del diagnóstico y vimos que en el primer grupo que va de 4 a 11.9 ng/ml, margen interpretado en la literatura como la zona gris, es un margen en el cual el APE puede estar elevado por otras causas adicionales al cáncer, como volumen, edad, inflamación, exploración rectal reciente, infección, isquemia,<sup>20-22</sup> o bien un cáncer temprano, naturalmente.<sup>23</sup> En nuestra población de estudio dirigido al estadio tardío del cáncer sólo tuvimos un paciente dentro de este límite. En un segundo grupo determinado por los resultados que se encontraban entre 12 y 40 mg/ml hubo 15 pacientes; finalmente el grupo que presentó la elevación más marcada del APE fue del de los que se encontraban por arriba de 40 ng/ml los cuales fueron 24 pacientes.

Una vez establecido el diagnóstico, nuestros casos fueron sometidos a manipulación hormonal considerando una buena respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que durante estos dos o más años de seguimiento presentaron una respuesta clínica favorable caracterizada por ausencia de dolor, liberación de síntomas obstructivos así como de otros síntomas que reflejaran actividad tumoral; asimismo, para ser considerados con buena respuesta deberían presentar una disminución a cifras dentro de la normalidad del APE así como una disminución de los puntos de actividad tumoral de la gammagrafía ósea, este grupo fue de 25 pacientes (62.5% de la población). El otro grupo de pacientes 15 (37.5%) fue catalogado con pobre respuesta al tratamiento y este grupo involucra individuos que no presentaron ninguna respuesta o que la tuvieron a un inicio del tratamiento hormonal pero se hicieron refractarios antes de los dos años y durante este periodo de observación presentaron síntomas de actividad tumoral clínica y laboratorialmente.

Las laminillas del estudio patológico fueron revisadas por el patólogo con la finalidad de unificar el criterio de la calificación que recibiría el tumor en los diferentes pacientes y la clasificación de mayor utilidad fue la de gradación de Gleason<sup>24</sup> la cual va del 1 al 5 de acuerdo con el grado de diferenciación y la reacción del estroma, es decir que a mejor diferenciación del tumor la calificación será menor e inversamente a mayor calificación la naturaleza del tumor será más indiferenciada. En nuestra población predominó en forma homogénea la gradación de 2, 3 y 4 en 11 pacientes para cada grupo, sólo cuatro presentaron Gleason de 1 y uno un Gleason de 5. Cuando se compararon estos resultados con la respuesta al tratamiento pudimos notar que cuando más bajo fue el grado de Gleason la respuesta a la

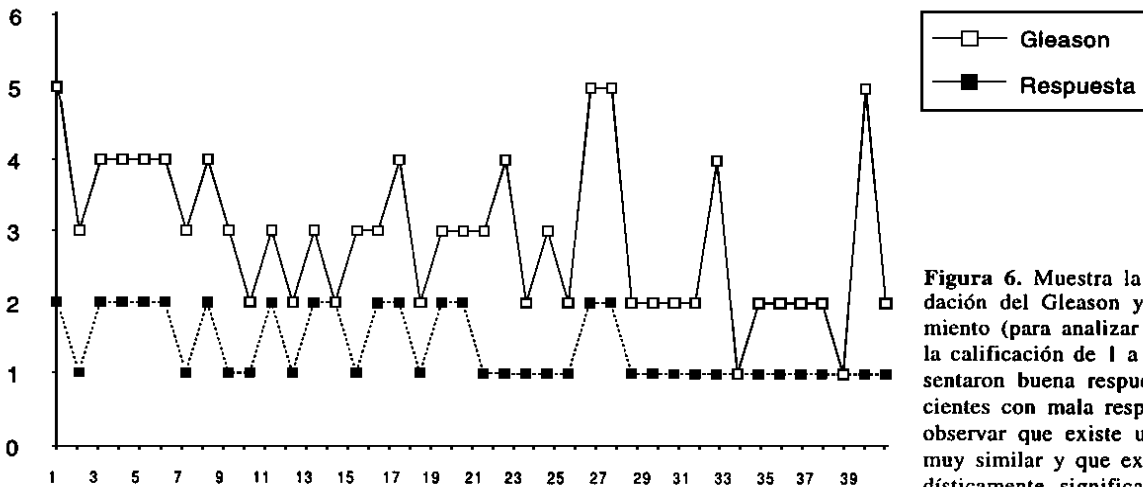


Figura 6. Muestra la relación entre la gradación del Gleason y la respuesta al tratamiento (para analizar estas líneas se otorgó la calificación de 1 a los pacientes que presentaron buena respuesta y de 2 a los pacientes con mala respuesta, donde podemos observar que existe una línea de tendencia muy similar y que existe una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.009$ )).

hormonoterapia fue mejor, con una correlación estadísticamente significativa ( $p < 0.009$ ), como lo podemos observar en la figura 6, donde dimos una calificación numérica a los pacientes del grupo que presentó buena respuesta de «1» y a los pacientes con mala respuesta de «2».

Cuando se realizó una comparación entre la edad de los enfermos y la respuesta de los mismos, encontramos que existe una relación directa, es decir que a una mayor edad van a tener una mejor respuesta al tratamiento, mientras que a una menor edad su respuesta será menos favorable, cuando estos resultados son llevados a correlación de columnas, la relación es muy evidente y el análisis de estos datos tiene una significancia estadística aunque no absoluta, como se muestra en la Figura 7.

La determinación de receptores androgénicos ayudados por la fórmula propuesta por el Dr. Miyamoto se presenta en el cuadro 2, en la primera se muestra la relación de pacientes con buena respuesta al tratamiento y en la segunda fueron aquellos del grupo con mala respuesta al tratamiento. En el primer grupo observamos que la calificación promedio de este fue de  $182.4 (\pm 52.3)$ , mientras que en el se-

gundo grupo fue de  $121.5 (\pm 21.3)$ . Cuando analizamos estos resultados con la respuesta al tratamiento, tema que es la pieza fundamental de este trabajo encontramos que al transportarlos a líneas de tendencia (Figura 8), sí existe una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.009$ ), lo cual confiere a la determinación de receptores androgénicos un valor pronóstico real para los pacientes que serán sometidos a tratamiento hormonal.

Finalmente se realizó una correlación entre el resultado del antígeno prostático específico (APE) y el número de receptores en nuestros pacientes y así poder establecer si el APE, tiene algún valor no sólo en el diagnóstico, sino también pronóstico en la respuesta que tendrá el paciente al tratamiento hormonal, donde podemos observar que las líneas de tendencia entre estos dos factores siguen un paralelismo en espejo pero no tienen un valor estadístico absoluto ( $p < 0.05$ ) (Figura 9).

### Conclusiones

El cáncer de la próstata ocupa en nuestro medio el tercer lugar de todos los tumores malignos diagnosticados, es el cáncer más común en la población masculina en general y en el aparato genitourinario masculino. Su diagnóstico en etapas tempranas se ha incrementado considerablemente, aunque aún no llega al 30%, por lo que podemos considerar un problema de salud pública dada su alta incidencia y los costos tan elevados que sufragan las instituciones y pacientes para su tratamiento.

La determinación de receptores androgénicos a través del método de inmunohistoquímica es un procedimiento reproducible y es posible determinar la cantidad de los receptores androgénicos en el tejido prostático del paciente con cáncer de la próstata.

La correlación entre el número de receptores y los diferentes parámetros comparados, particularmente con la respuesta tiene un valor significativo, esta respuesta es de gran utilidad para poder predecir cuáles pacientes presentarán una respuesta favorable al tratamiento hormonal, ya que éste hoy en día

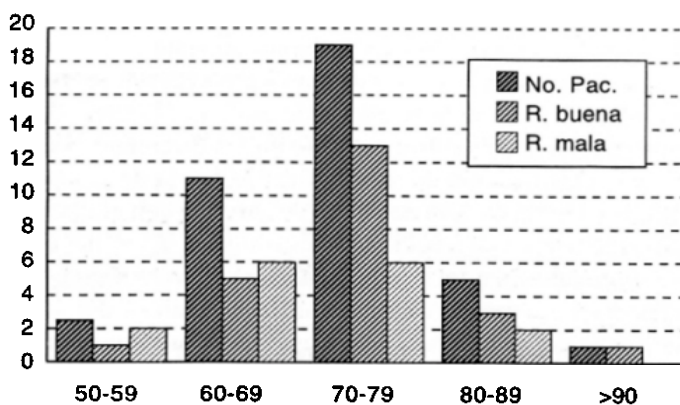
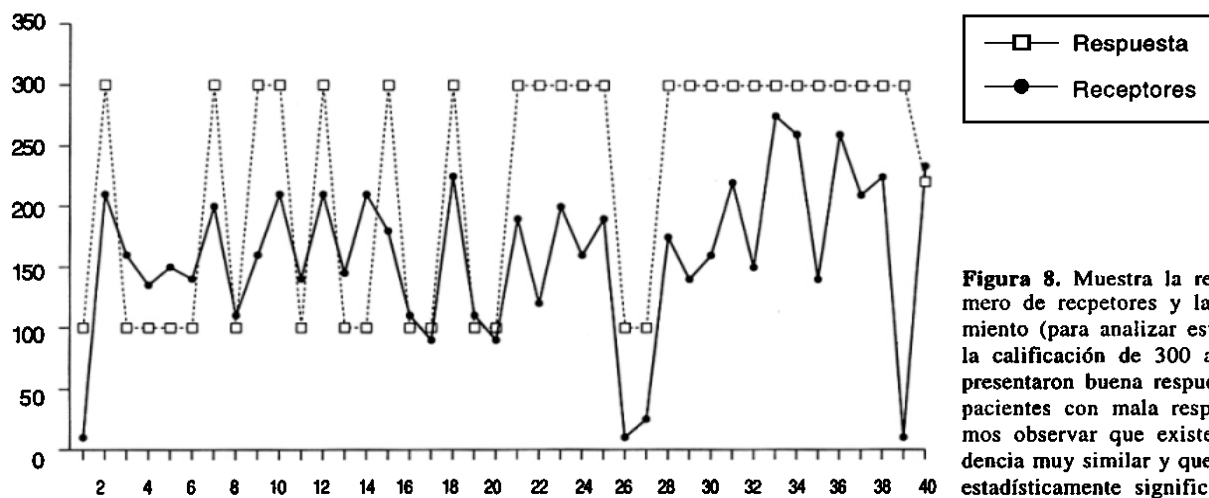
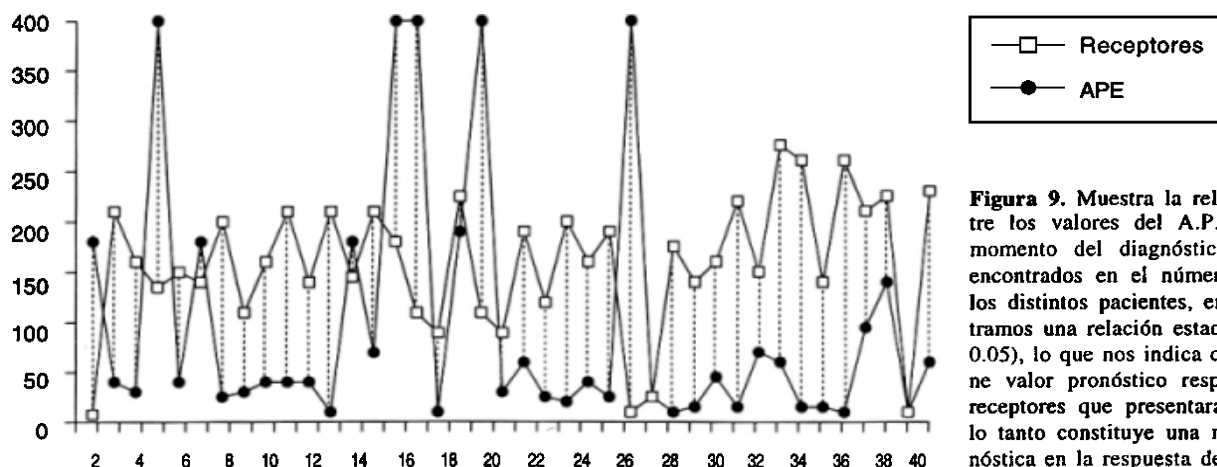


Figura 7. Muestra los diferentes grupos de edad en relación a la respuesta hormonal, nótese que la respuesta es mejor conforme el paciente aumenta en edad, y viceversa ( $p < 0.005$ ).



**Figura 8.** Muestra la relación entre el número de receptores y la respuesta al tratamiento (para analizar estas líneas se otorgó la calificación de 300 a los pacientes que presentaron buena respuesta y de 100 a los pacientes con mala respuesta, donde podemos observar que existe una línea de tendencia muy similar y que existe una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.009$ ).



**Figura 9.** Muestra la relación en espejo entre los valores del A.P.E. determinados al momento del diagnóstico, con los valores encontrados en el número de receptores de los distintos pacientes, en el cual no encontramos una relación estadística absoluta ( $p < 0.05$ ), lo que nos indica que el A.P.E. no tiene valor pronóstico respecto al número de receptores que presentara el paciente y por lo tanto constituye una mala referencia pronóstica en la respuesta del paciente.

tiene un costo muy elevado que oscila en este momento entre los \$ 120 y 200 dólares mensuales, y el evitar el tratamiento en pacientes que sean pobres candidatos en su respuesta a la terapia hormonal bajará mucho los costos generados por esta enfermedad, tanto a nivel institucional como a nivel familiar. El costo de este estudio (determinación de receptores androgénicos) es de aproximadamente \$ 30 a 40 dólares.

Cuando buscamos otros parámetros ya conocidos y utilizados rutinariamente observamos que la gradación de Gleason tiene también un valor pronóstico respecto a la respuesta al tratamiento hormonal, aunque ésta no tenga un valor tan significativo como la determinación de receptores ( $p < 0.005$  vs  $p < 0.009$ ).

La edad no es un patrón que podamos nosotros tomar como referencia a la respuesta hormonal ya que es lógico que los pacientes a mayor edad tendrán menor calidad de receptores y por lo tanto una menor respuesta a las hormonas debido a el metabolismo cansado de la célula, aunque hemos visto que en general la respuesta es buena a mayor edad y esto se puede deber a que en los pacientes de edad avanzada la agresividad del tumor es menor.

Este es un trabajo que contó con una población de 40 pacientes, pero para tomar valores estadísticos absolutos es recomendable el extenderlo y conjuntarlo con los resultados de otros centros hospitalarios para así poder, de alguna forma, obtener valores de referencia nacional.

#### Referencias

1. Menon M, Parulkar BG, Baker S. Should we treat localized prostate cancer. *Urology* 1995; 46: 607-616.
2. Scardino PT, Carrol PR, deKernion JB, Miles BJ. Prostate cancer treatment: Stage by stage. AUA Office of Education, 1996; seminar 9655: Scardino 1-11.
3. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using digital rectal examination. *J Urol* 1985; 141: 1136.
4. Lee FG, McLeardy RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Lee F Jr, Solomon MH, Wolf RM. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: Location, echogenicity, histopathology and staging. *Prostate* 1985, 7: 117.
5. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Bread JH, Pond HS, Terry WJ. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-1154.

6. Huggis C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer. Effect of castration, estrogen and androgen injection of serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293.
7. Lichtwardt H. Nobel laureate urologist, Dr. Charles Benton Huggins, dies at age 95. *AUA News*, March/April 1997, 2(2): 34.
8. Griffiths K, Davies ME. The etiology and endocrinology of prostatic cancer. D. Rose (ed) 1979, *Endocrinology cancer* Vol. 2 pp 1.
9. Griffiths K, Davies CL. Cancer of the prostate: Endocrine factors. *Rev Reprod Biol* 1987; 9: 192.
10. Schröder FH. The European Randomized Study of screening for prostate cancer. *AUA News*, March/April 1997, 2(2): 31.
11. Peeling WB, Griffiths K. Endocrine treatment of prostatic cancer. Lytton (eds), 1986 *The Prostate* pp 188.
12. Jordan WB, Blackard DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Southern Med J* 1977; 70: 1411.
13. Withmor WF. The natural history of prostatic cancer. *Cancer* 1973, 32: 1104.
14. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. *J Histochem and Cytochemistry in diagnosis pathology*. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1042-1054.
15. Microsoft Excel, manual del usuario, version 7.0, 1995.
16. Ganiz AL. *Bioestadística*. Edit. Francisco Méndez Cervantes 1980; pp 145-157.
17. Daniel WW. *Bioestadística*, base para el análisis de las ciencias de la salud. Edit. Uteha, 5ta ed. 1985 pp 245-341.
18. Miyamoto KK, McSherry SA. Immunohistochemistry of the androgen receptor in human benign and malignant prostate tissue. *J Urol* 1993; 149(5): 1015-9.
19. Lubeck DP. CaPSURE research Panel. The CaPSURE Database: A methodology for clinical practice and research in prostate cancer. *Urology* 1996; 48(5): 773-777.
20. Kibel AS, Krihivas K. Constitutive expression of high levels of prostate-specific antigen in the absence of prostate carcinoma. *Urology* 1996; 48(5): 741-6.
21. Nadler RB, Catalona WJ. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154: 407-13.
22. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995; 333: 1401-5.
23. Catalona WJ, Davoussi LR. Comparison of digital rectal examination and serum prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multiple clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
24. Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58.