

PROSTATECTOMÍA RADICAL EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA. FACTORES CLÍNICOS INFLUYENTES EN EL ESTADIO PATOLÓGICO. MODELO DIAGNÓSTICO

J.J. ZUDAIRE BERGERA, A. MARTIN-MARQUINA ASPIUNZA, D. SANCHEZ ZALABARDO, J. AROCENA GARCIA-TAPIA, G. SANZ PEREZ, F. DIEZ-CABALLERO ALONSO, D. ROSELL COSTA, J.E. ROBLES GARCIA, J.M^a BERIAN POLO

Servicio de Urología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.

PALABRAS CLAVE:

Adenocarcinoma de próstata. Prostatectomía radical. Estadaje patológico.

KEY WORDS:

Prostate adenocarcinoma. Radical prostatectomy. Pathological staging.

Actas Urol Esp. 23 (8): 694-699, 1999

RESUMEN

MATERIAL Y MÉTODOS Se estudia la eficacia del diagnóstico estadial, la forma de fundamentarlo en datos objetivos de carácter clínico y la descripción de un modelo pronóstico, analizando 160 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata localizado y sometidos a prostatectomía radical en la Clínica Universitaria de Navarra entre 1988-1997.

Estudio estadístico utilizado: pruebas de Fisher o de Pearson para comparación de variables cualitativas. Estudio multivariado de regresión logística para evitar los factores influyentes en el estadio patológico.

RESULTADOS Han sido correctamente estadiados 85/160 (53%). El estadiaje incorrecto se ha producido en pacientes con mayor estadio clínico (T1-T2a: 25%; T2bc: 65%).

El estadio patológico, en el estudio univariado, está relacionado significativamente:

- a) con el valor del PSA sérico (15 ng/ml en P2 frente a 25 ng/ml en P3-4), siendo el punto de corte más apropiado 15 ng/ml.
- b) con el tacto rectal y el Gleason.

En el estudio multivariado son factores influyentes negativamente: el PSA mayor de 15 ng/ml, el Gleason mayor de 5 y el estadio clínico T2bc.

Grupos de riesgo: Con los factores indicados se forman 4 grupos de riesgo (ser incluido en el 1º supone un riesgo de P3 del 8%, del 30% en el 2º, del 56% en el 3º y del 84% en el 4º).

CONCLUSIONES Los factores clínicos influyentes en el estadio patológico son el PSA, Gleason y estadio clínico. Con ellos se puede establecer grupos de riesgo de notable fiabilidad.

ABSTRACT

MATERIAL AND METHODS Study on the efficacy of stage diagnosis, how to support it based on clinical objective data and description of a prognostic model. Analysis of 160 patients diagnosed with localized prostate adenocarcinoma undergoing radical prostatectomy in the Clínica Universitaria de Navarra between 1988-1997.

The statistical study used Fisher's or Pearson's tests for the comparison of qualitative variables. A logistic regression multivariate analysis was run to avoid confounding factors in the pathological stage.

RESULTS 85/160 (53%) were correctly staged. Incorrect staging occurred in patients with higher clinical stage (T1-T2a: 25%; T2bc: 65%).

The univariate study shows that the pathological stage is significantly correlated to:

- a) serum PSA levels (15 ng/mL in P2 vs. 25 ng/mL in P3-4), the most suitable cutoff value being 15 ng/mL.
- b) digital rectal examination and Gleason.

Negatively influencing factors in the multivariate study were: PSA greater than 15 ng/mL, Gleason greater than 5 and a T2bc clinical stage.

Risk groups: 4 risk groups are established based on the above factors (inclusion in group 1 involves an 8% risk of having P3, 30% in group 2, 56% in group 3 and 84% in group 4).

CONCLUSIONS The clinical factors with influence in the pathological stage are PSA, Gleason and clinical stage. The reliability of the risk groups established based on these factors is remarkable.

La prostatectomía radical en los pacientes con cáncer de próstata localizado tiene un carácter curativo en la mayor parte de los casos¹. Realizar un correcto estadiaje clínico es fundamental ya que el estadio patológico es factor decisivo en la supervivencia libre de progresión². Sin embargo un 20-60% de pacientes con tumor clínicamente localizado presenta afectación extracapsular, márgenes positivos o afectación de vesícula seminal³.

Se han publicado muchos estudios de predicción patológica desde los datos clínicos⁴⁻¹¹, algunos de una notable complejidad estadística³. Hay una notable diversidad en los factores influyentes utilizados: valor sérico del PSA, estadio clínico, Gleason, número de cilindros positivos, volumen tumoral, ploidía, grado nuclear, invasión perineural, etc., que tienen, muy frecuentemente, un notable carácter subjetivo. Por eso pensamos que es necesario encontrar los propios modelos de riesgo desde los particulares datos clínicos. Este es el objeto del presente trabajo, sobre la base de 160 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, sometidos a prostatectomía radical en la Clínica Universitaria de Navarra.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudian 160 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado y, sometidos a prostatectomía radical en la Clínica Universitaria de Navarra entre 1988-1997.

Para el estadiaje clínico se ha realizado a todos los pacientes tacto rectal y determinación de PSA precirugía. En 150 pacientes, se ha realizado TAC abdomino-

pélvico y en 130 ecografía transrectal.

El tacto rectal se ha calificado de normal (si no evidencia alteración ninguna) o sospechoso (cuando presenta cualquier alteración uni o bilateral, siempre sugestiva de tumor localizado).

El estadio clínico se basa en el tacto rectal y en la uni o bilateralidad de las biopsias positivas. La TAC fue normal en 140 pacientes y fueron calificados como T2. Aunque en 10 pacientes la TAC evidenciaba dudosa alteración capsular o de vesícula seminal, han sido calificados como localizados, pues tanto la TAC como la ecografía transrectal se han considerado sólo subsidiarias en la calificación.

RESULTADOS

ESTADIO PATOLÓGICO (Tabla I)

P2: 85/160 (53,6%) de los cuales 20 (12,8%) son P2a, 14 (9,1%) son P2b y 51 (31,7%) P2c.

P3: 75/160 (43,3%) de los que 27 (16%) son P3a, 10 (6,1%) P3b y 34 (20,6%) P3c.

TABLA I

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES
POR ESTADIO PATOLÓGICO

P2: 85/160 (53%)	P3: 75/160 (47%)
- P2a: 12%	- P3a: 16%
- P2b: 9%	- P3b: 6%
- P2c: 32%	- P3c: 20%

Errores de estadiaje (Tabla II): Se estadiaron correctamente 85/160 (53%) (se incluyen los pacientes T1b y T1c que fueron P2); 75/160 (47%) fueron infraestadiados.

Si se analizan estadio por estadio fueron correctamente estadiados:

T1b: 7/11 (63%). T1c: 29/38 (76%).

T2a: 21/27 (77%).

T1b, T1c, T2a: 57/76 (75%).

T2b: 4/15 (26%). T2c: 26/69 (37%).

T2b y T2c: 30/84 (35%).

TABLA II

ESTADIAJE CORRECTO.
INFLUENCIA DEL ESTADIO CLÍNICO

Errores de estadiaje
- Estadiaje correcto global: 85/160 (53%)
- Estadiaje correcto por estadios: T1b, T1c, T2a: 57/77 (75%) T2b, T2c: 30/84 (35%)

FACTORES INFLUYENTES EN EL DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO (P2, P3)

A. *Estudio Univariado* (Tabla III): De los factores que en el estudio univariado influyen en el estadio patológico queremos destacar el PSA sérico, el tacto rectal, la TAC abdomino-pélvica y el Gleason.

a) El valor sérico del PSA es significativamente influyente. La media de los pacientes P2 es 15 ng/ml frente a 25 ng/ml de los P3 (p: 0,000).

TABLA III - ESTADIO PATOLÓGICO (P2, P3). FACTORES CLÍNICOS INFLUYENTES. ESTUDIO UNIVARIADO

		P2	P3	
PSA		15 ± 15	25 ± 2,1	(p = 0,000)
PSA	< 15 ng/ml	54	26	(p = 0,000)
	> 15 ng/ml	28	50	
Tacto rectal	Normal	37	12	(p = 0,000)
	Sospechoso	51	63	
TAC abdominal	T2	80	60	(p = 0,04)
	T3	2	8	
Grado	G1	51	22	(p = 0,000)
	G2	23	29	
	G3	10	22	
Gleason	< 7	71	43	(p = 0,000)
	> 7	9	27	
Gleason	2-4	57	24	(p = 0,000)
	5-7	17	28	
	8-10	6	18	
Tratamiento neoadyuvante	No	73	54	(p = 0,06)
	Si	15	22	
Estadio clínico	T1-2a	56	19	(p = 0,00001)
	T2B-C	31	53	

Además 54/80 (67%), que tienen PSA < 15 ng/ml son P2 frente a 28/78 (36%) que tiene PSA > 15 ng/ml (p: 0,000).

Por Regresión Logística se evidencia que la elevación de una unidad de PSA aumenta en un 4,3% el riesgo de padecer estadio P3.

La previsión de estadio patológico para cada punto de corte de PSA realizado por regresión logística, indica (Tabla IV) que el punto de corte ideal es 21 ng/ml (OR: 5,04; eficacia: 69%), sin embargo tiene una sensibilidad sólo del 48%, mientras en 15 ng/ml aunque la OR y la eficacia son menores (4,1 y 67%) sensibilidad y especificidad están más equilibradas. Además la curva ROC (Fig. 1) (área bajo la curva 0,6978, e.e.: 0,042), indica que el punto de corte más apropiado para predecir el estadio patológico se sitúa en 15 ng/ml.

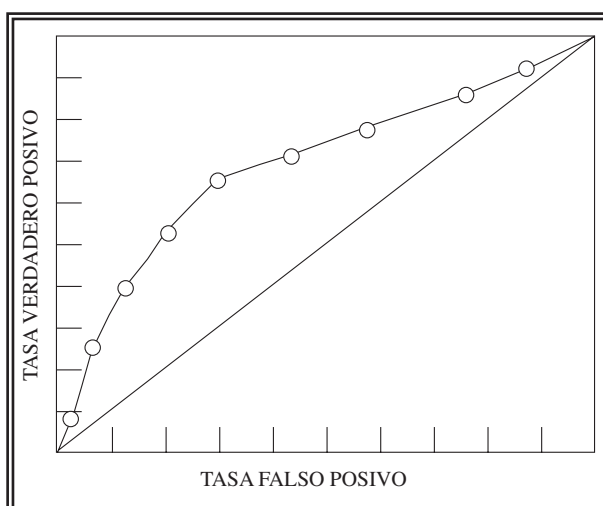
b) El tacto rectal si es sospechoso supone un riesgo significativamente mayor de P3 que si es normal. 63/114 pacientes (54%) con tacto rectal sospechoso son P3 mientras que si el tacto rectal es normal sólo 12/49 (24%) (p: 0,000).

c) La TAC abdomino-pélvica en 10 pacientes sugería afectación capsular o de vesículas seminales, 8/10 eran P3-4, 5/8 progresan bioquímicamente.

TABLA IV

UTILIDAD DEL VALOR SÉRICO DEL PSA PARA LA PREVISIÓN DE ESTADIO PATOLÓGICO (P2, P3)

Pto corte	OR	Espec.	Sensib.	VP(+)	VP(-)	Efic.
15	4,1	70%	63%	66%	67%	67%
18	4,6	78%	56%	70%	66%	67%
21	5,04	84%	48%	74%	64%	69%
23	4,9	85%	46%	74%	63%	66%

**FIGURA 1. Influencia del valor sérico del PSA para previsión de estadio patológico. Curva ROC.**

En 140 pacientes el TAC no evidenciaba afectación capsular o de vesícula seminal, 60/144 eran P3-4.

Sensibilidad: 11%; especificidad: 97%; valor predictivo positivo: 80%; valor predictivo negativo: 56%; precisión: 57%.

d) El Gleason si es mayor de 7 sólo 9/36 (25%) son P2. Si es menor de 7, 71/144 (62%) son P2 (p: 0,000). Si el Gleason es 8-10, 6/24 (25%) son P2. Si es 2-4, 57/81 (70%) son P2 (p: 0,000).

B. Estudio Multivariado (Regresión Logística) (Tabla V): Los factores aislados más influyentes en el estadio patológico son: el estadio clínico T2b-T2c (p: 0,007), un PSA sérico superior a 15 ng/ml (p: 0,008) y el Gleason (p: 0,0008).

IDENTIFICACIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO

En el estudio multivariado los factores influyentes en estadio P2 (que denominamos favorables) son PSA < 15 ng/ml, Estadio Clínico T1-T2a

y Gleason 2-4, y de influencia negativa (los denominados desfavorables) el PSA > 15 ng/ml, Estadio Clínico T2b-c y Gleason > 4. Analizando estas variables en cada paciente se objetivan los siguientes grupos de riesgo (Tabla VI):

1. Grupo de bajo riesgo: (Ninguna variable desfavorable): Riesgo de P3: 8%.

2. Grupo de riesgo moderado: (Una variable desfavorable): Riesgo de P3: 30%.

3. Grupo de riesgo alto: (Dos variables desfavorables): Riesgo de P3: 56%.

4. Grupo de riesgo muy alto: (Tres variables desfavorables): Riesgo de P3: 84% (en este grupo si el Gleason es 5-7, el riesgo es del 80%; si el Gleason es 8-10, es del 91%).

TABLA V

ESTADIO PATOLÓGICO (P2, P3). FACTORES CLÍNICOS INFLUYENTES. ESTUDIO MULTIVARIADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

	B	SE	Exp(B)	CI 95%	P
E. clínico	1,24	0,46	3,48	1,38-8,73	0,007
PSA	1,02	0,38	2,77	1,29-5,93	0,0085
Gleason	2,09	0,62	8,08	2,37-27,5	0,0008
Estadio clínico: T1-T2a; T2b-c PSA: > 15 ng/ml; < 15 ng/ml Gleason: 2-4; 5-10					

TABLA VI

GRUPOS DE RIESGO FORMADOS CON PSA, GLEASON Y ESTADIO CLÍNICO. EFICACIA DE PREVISIÓN DE ESTADIO PATOLÓGICO (P2, P3)

	P2	P3	RR	IC 95%	P
Bajo riesgo	92%	8%	--- de referencia		
Moderado	70%	30%	3,82	0,93-15,7	0,034
Alto	44%	56%	7,08	1,83-27,3	0,000
Muy alto	16%	84%	10,55	2,77-40,1	0,000

DISCUSIÓN

El infraestadiaje es un problema permanente y no resuelto en el diagnóstico del adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado. El nivel de infraestadiaje oscila entre 20-60%. La revisión de 4.133 pacientes operados en tres centros americanos de prestigio, alguno de ellos emblemático (Johns Hopkins)³ pone de manifiesto que sólo el

48% son P2; 40% son P3ab; 7% son P3c y 5% padecen afectación ganglionar. Nuestro índice de infraestadiaje es similar (47%) y en los detalles el paralelismo es muy claro a veces (el 53% es P2, el 26% P3ab) y a veces no tanto (26% P3c y 11% con afectación ganglionar, cifras peores que las del estudio citado) (Tablas I y II).

No existe un método eficaz de calificación. El tacto rectal es escasamente útil. Cuando el diagnóstico está establecido y el tacto rectal es patológico, el estadiaje correcto no supera nunca el 50%¹². Además, en pacientes no diagnosticados, el tacto rectal sospechoso tiene un índice de falsos negativos del 36%¹³. En nuestro caso no era capaz de detectar tumor en 49/160 pacientes (30%) y este hecho tiene un carácter favorable, ya que supone que sólo el 25% es P3. En el caso de tacto rectal anormal sólo 51/114 (44%) son calificados acertadamente como P2 (Tabla III).

Los métodos de diagnóstico radiológico no son mejores. La ecografía transrectal incluye tal cantidad de falsos positivos y negativos que en nuestro caso, aunque la realizamos sistemáticamente, no la utilizamos en la calificación. En un amplio estudio multicéntrico la ecografía tiene una eficacia para la calificación estadal del 58%, una especificidad del 46% y una sensibilidad del 68%¹⁴. Algo similar se puede decir de la TAC que tiene una muy escasa sensibilidad (en nuestro caso 60/140 (43%) cuyo TAC era normal, evidenciaron afectación capsular).

Con métodos más sofisticados como la MRI con "coil" endorrectal, la mejoría es modesta (una sensibilidad del 13-43% en identificar afectación extracapsular y del 43-54% en identificar afectación de vesícula seminal)¹⁵⁻¹⁷ por lo que carecen de cualquier indicación racional, en exploraciones de rutina.

El estudio multivariado de regresión logística pone en evidencia que los factores influyentes de forma independiente son: el Gleason, el valor sérico del PSA y el estadio clínico (Tabla V) y además que los nieles de corte más eficientes son 15 ng/ml, Gleason menor de 5 y T2bc. Sin embargo, aisladamente, los factores influyentes en el estudio multivariado (Gleason, PSA y estadio clínico) no pueden ser utilizados para la calificación, por las enormes variaciones individuales¹⁸; en nuestro grupo por ejemplo, los pacientes P2 tienen

valores de PSA que oscilan entre 2 y 76 ng/ml (aunque la mediana es 10 ng/ml y la media 15 ng/ml), el 28% tienen Gleason > 5 y el 35% son T2bc.

Es imprescindible asociar las variables más influyentes para fabricar un modelo pronóstico más eficiente. Oesterling en 1987^{19,20} combina varios parámetros clínicos (estadio clínico, Gleason y fosfatasa ácida) en un intento de previsión patológica y desde entonces se han publicado muchos más. Ackerman⁴ para previsión de afectación de márgenes o ganglios; Kleer⁵, previsión de órgano-confinado; Bluenstein⁸ afectación ganglionar; Badalament²¹ estadio patológico; Bostwick¹¹ previsión del estadio patológico con el PSA, el Gleason y la proporción de tumor en los fragmentos de biopsia.

Sin embargo los estudios más conocidos corresponden a Partin que ya en 1993²² y desde luego en 1997³, pone en evidencia que la utilización simultánea de estadio clínico, PSA y Gleason es un excelente método de previsión del estadio patológico. Este modelo se podría ajustar bien a nuestros pacientes, ya que el estudio multivariado de regresión logística, identifica las mismas variables influyentes, sin embargo aplicado a nuestros casos el resultado es muy pobre. Es verdad que el nomograma de Partin es excesivamente minucioso y se necesitan muchos casos para valorar su utilidad, sin embargo también es cierto que los factores influyentes tienen un fuerte componente subjetivo en el caso del Gleason y el estadio clínico y en el caso del PSA, los valores, supuestamente objetivos, son distintos en cada centro (la media de PSA de 7,7 ng/ml en pacientes órgano-confinados) o el riesgo de márgenes positivos del 65% en pacientes con PSA 10-20 ng/ml o el 11% de riesgo de P3 en pacientes con PSA < 10 ng/ml son claramente diferentes a nuestros valores (15 ng/ml de media, 35% de riesgo de márgenes con PSA entre 10-20 ng/ml, 33% de P3 con PSA < 10 ng/ml). Esta subjetividad dependiente de factores externos (culturales, geográficos, etc.), dificulta la utilización de un método universal.

Hoy en día, y hasta que no haya métodos más eficientes de diagnóstico, defendemos la necesidad de modelos en los centros con experiencia que pueden tener valor para áreas geográficas y cul-

turales próximas. El trabajo expuesto tiene ese objetivo y describe un modelo simple y de una eficacia que se pone de manifiesto en que su esquema (Tabla VI) se repite casi exactamente, aplicado a los 47 pacientes intervenidos en 1998 hasta la fecha de hoy.

REFERENCIAS

1. MORTON RA, STEINER MS, WALSH PC: Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim report. *J Urol* 1991; **145**: 1.197-1.200.
2. PAUND CR, PARTIN AW, EPSTEIN JI, WALSH PC: PSA following anatomical radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; **24**: 395-406.
3. PARTIN AW, KATTAN MW, SUBONG EN, WALSH PC, WOJNO J, OESTERLING JE, SCARDINE PT, PEARSON JD: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997; **277**: 1.445-1.451.
4. ACKERMAN DA, BARRY JM, WICKLUND RA, OLSON N, LOWE BA: Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993; **150**: 1.845-1.850.
5. KLEER R, LARSON-KELLER JJ, ZINCKE H, OESTERLING JE: Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. *Urology* 1993; **41**: 207-216.
6. ROACH M III, MARQUEZ C, HAE-SOOK I et al: Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate-specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Physiol* 1994; **28**: 33-37.
7. BLACKWELL KL, BOSTWICK DG, MYERS RP, ZINCKE H, OESTERLING JE: Combining prostate-specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate-specific antigen cancer density. *J Urol* 1994; **151**: 1.565-1.570.
8. BLUESTEIN DL, BOSTWICK DG, BERGSTALH EJ, OESTERLING JE: Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994; **151**: 1.315-1.320.
9. SANDS ME, ZAGARS GK, POLLACK A, VON ESCHENBACH AC: Serum prostate-specific antigen, clinical stage, pathological grade, and the incidence of nodal metastases in prostate cancer. *Urology* 1994; **44**: 215-220.
10. NARAYAN P, GAJENDRAN V, TAYLOR SP et al: The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995; **46**: 205-212.

11. BOSTWICK DG, QUIAN J, BERGSTALH E et al: Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996; **155**: 1.361-1.367.
12. SCARDINO PT: Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989; **16**: 635-644.
13. WATANABE H, IGARI D, TANASHI I, HARADA K, SAITOH M: Transrectal ultrasonography of the prostate. *J Urol* 1975; **114**: 734-746.
14. RIFKIN MD, ZERHOUNI EA, GATSONIS CA, QUINT LE, PAUSHTER DM, EPSTEIN JI, HAMPER V, WALSH PC, McNEIL B: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N Engl J Med* 1990; **323**: 621-626.
15. KATSUSUKE N, SATORU Y, KAZUO O, MITSUTAKA Y: New essay for staging and prognostic information in prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 1997; **7**: 263-267.
16. IKONEN S, KARKKAINEN P, KIVISAARI L, SALO JO, TAARI K, VEHMAST, TERVAHARTIALAP, RANIKKO S: Magnetic resonance imaging of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1998; **159**: 915-919.
17. D'AMICO AV, WHITTINGTON S, MALKOWITCZ, SCHULTZ D, SCHALL M, TOMASZEWSKI JE, WEIN A: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995; **154**: 131-138.
18. OESTERLING JE: Prostate specific antigen. Its role in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Cancer* 1995; **75**: 1.795-1.804.
19. OESTERLING JE, BRENDLER LB, EPSTEIN JI, KIMBALL AW, WALSH PC: Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987; **138**: 92-98.
20. OESTERLING JE, CHAN DW, EPSTEIN JI, KIMBALL AW, BRUZEK DJ, ROCK RC, BRENDLER CB, WALSH PC: Prostate specific antigen in the preoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; **139**: 766-772.
21. BADALAMENT RA, MILLER MG, PELLER PA, YOUNG DC, BAHN DK, KOCHIE P, O'DOWD GT, VELTRI RW: An algorithm for predicting nonorgan confined prostatic cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996; **156**: 1.375-1.380.
22. PARTIN AW, YOO J, CARTER HB, PEARSON JD, CHAN DW, EPSTEIN JI, WALSH PC: The use of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; **150**: 110-114.
23. THIER R, PEARSON JD, EPSTEIN JI, WALSH PC, CARTER B: Role of prostate-specific antigen velocity in prediction of final pathologic stage in men with localized prostate cancer. *Urology* 1997; **49**: 716-720.
24. POWELL IJ, HEILBRUN LK, SAKR W, GRIGNON D, MONTIE J, NOVALLO M, SMITH D, PONTES JE: The predictive value of race as a clinically localized prostate cancer: a multivariate analysis of positive surgical margins. *Urology* 1997; **49**: 726-731.
25. VILLERS AA, McNEAL GE, REDWINE EA, FREIHA FS, STAMEY TA: Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1990; **143**: 1.183-1.187.

Dr. J.J. Zudaire Bergera
C/ Pio XII, s/n.
Apartado 4209
31080 Pamplona (Navarra)

(Trabajo recibido el 14 Octubre de 1998)