
Factores pronósticos relacionados con la histología de los tumores *Pronostic factors related to the histology of tumours*

B. Larrínaga, A. Córdoba, M. Gómez

RESUMEN

El estudio histopatológico de los tumores tiene dos funciones: el diagnóstico y la búsqueda de parámetros morfológicos y biológicos que permitan presagiar la evolución clínica y/o la respuesta al tratamiento, en un enfermo particular, es decir, los llamados factores pronósticos y predictivos. Algunos de estos factores, como el tamaño del tumor, el estadio, la ploidía, etc., son generales y pueden aplicarse a casi todos los tumores, pero otros, como los receptores hormonales, son particulares para un tipo o localización de tumor.

Palabras clave: Pronóstico. Ciclo celular. Ploidía. Tumores.

ABSTRACT

Prognostic factors related to the histology of tumours. The histopathological study of tumours has two functions: diagnosis and the search for morphological and biological parameters that make it possible to predict clinical evolution and/or response to treatment in a specific patient, that is, the so-called prognostic and predictive factors. Some of these factors, such as the size of the tumour, stage, ploidy, etc., are general and can be applied to nearly all tumours, but others, such as hormonal receptors, are specific to tumour type and location.

Key words: Prognostic. Cell cycle. Ploidy. Tumours.

ANALES Sis San Navarra 2000; 24 (Supl. 1): 7-15.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona

Correspondencia:

Begoña Larrínaga
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno: 948-422230
E-mail:blarrin@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Los factores de pronóstico clásicos se pueden obtener con un estudio histopatológico convencional y vienen avalados por largo tiempo de conocimiento. Desde hace algunos años, van apareciendo nuevos marcadores que requieren, en ocasiones, tecnología nueva y que, aunque se conocen bien, aún plantean problemas de significación biológica en oncología clínica. Aunque la expectativa de utilidad de estos nuevos parámetros (Tabla 1) es importante, hay que esperar más tiempo para conocer realmente su valor.

Los nuevos factores pronósticos (FP) son los relacionados con la estructura celular, los relacionados con el ciclo celular, con sus inhibidores y la muerte celular por apoptosis y con la interfase célula-estroma.

FP relacionados con la estructura celular

Proteínas estructurales. Están presentes en la membrana de las células tumorales, se van modificando a lo largo de la transformación neoplásica y permiten conocer propiedades biológicas del tumor. En general están relacionados con la diferenciación tumoral y son entre otras: Catepsina D, de valor controvertido; EGFR, relacionada con la proliferación celular; proteína P, relacionada con la barrera tejido/sangre; *cerb 2* con valor en los tumores de bajo grado histológico, no en los de alto grado; *pS2*, que sobreexpresada en tumores auguran mejor respuesta al tratamiento¹.

Ploidía. Determina la cantidad de ADN de las células tumorales con relación a las células sanas y pueden ser euploides o aneuploides (cantidad de ADN igual o dife-

rente a la de las células sanas) o poliploides. Como norma general, la aneuploidía está relacionada con mayor malignidad y sobre todo la euploidía diploide con menor malignidad; la rentabilidad de este parámetro aumenta si se combina con otros, por ejemplo, en el carcinoma de mama junto con los receptores estrogénicos positivos. Se ha señalado por algunos autores que la ploidía en algunos tipos de tumores es factor de pronóstico independiente².

FP relacionados con el ciclo celular

El ciclo celular lo forman las fases por las que pasa una célula desde el reposo (fase G0) hasta la mitosis o la muerte (Fig. 1).

Los tumores malignos tienen un porcentaje muy alto de células en fase de síntesis (fase S) o en división (M) y pocas muertes celulares por apoptosis (muerte celular programada), lo que condiciona el crecimiento tumoral. Estos porcentajes de células pueden ser valuados: el de las células en fase S al realizar la cuantificación de ADN o ploidía, y el de las células en apoptosis con técnicas de inmunohistoquímica convencionales o con la técnica de TUNNEL, específica para el estudio de las células en apoptosis.

Existen parámetros que permiten saber en qué momento del ciclo está una célula y otros que nos permiten conocer la actividad de moléculas que modifican el ciclo celular o su resultado y son fundamentalmente:

AgNORs. Son proteínas argirófilas asociadas a las regiones organizativas de los nucléolos. Su número y el área que ocupan en el núcleo tiene valor pronóstico en tumores sólidos, melanomas y linfomas.

Tabla 1. Factores nuevos y nuevísimos en el pronóstico del cáncer.

-
- Para ser útiles deben de suplementar la información de los clásicos.
 - Para aceptar un nuevo marcador debe de ser ratificado técnicamente y servir para cambiar decisiones terapéuticas.
 - No suelen ser factores de pronóstico independientes sino relacionados entre sí o con los clásicos.
 - Existen resultados dispares, no reproducibles o no concluyentes en la amplia bibliografía existente.
 - En un futuro próximo estos factores tendrán valor en relación a la aparición de nuevas terapias dirigidas a la lesión molecular específica de cada caso.
-

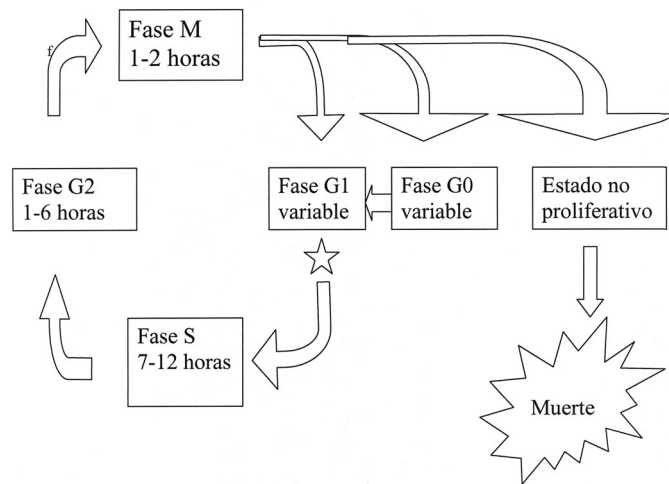


Figura 1. Ciclo celular.

Ki 67 (MIB-1). Es un antígeno nuclear proteico con valor tanto pronóstico como predictivo, con importancia sobre todo en tumores de mama, próstata y estómago, melanomas y linfomas. A mayor porcentaje de células positivas, peor pronóstico.

Ciclinas (CyCD1). Están relacionadas con el control del ciclo celular por la vía de las kinasas, que están presentes y son necesarias en todas las fases del ciclo. La CyCD1 interviene en la iniciación del ciclo celular antes del punto de restricción y es la más importante. Su sobreexpresión se relaciona con mal pronóstico en tumores sólidos sobre todo de mama, próstata y linfoides³.

FP relacionados con los inhibidores del ciclo celular y con la muerte celular por apoptosis

Proteína p27, gen de retinoblastoma y otros. Inhiben el ciclo celular por la vía de las ciclinas en la fase G1, antes del punto de restricción, por lo que la pérdida o disminución de la expresión se relaciona con mal pronóstico; tienen valor pronóstico pero no predictivo en tumores de mama y colon en estadio bajo. En este grupo está una de las moléculas más estudiadas⁴.

Proteína P53. Genuina y mutada, sintetizada por el gen p53. La proteína P53 genuina controla el ciclo celular de dos

formas: bloquea el ciclo en G1 y activa la muerte celular por apoptosis; la proteína mutada que está presente en aproximadamente el 50% de los tumores, siendo la alteración genética más frecuente en el cáncer, no frena el ciclo y bloquea la apoptosis, por lo que provoca crecimiento tumoral. Tiene tanto valor como expresión de mal pronóstico en el valor predictivo, que como expresión de resistencia al tratamiento. A la vez que se determina la P53, conviene determinar la proteína mdm 2 ya que inactiva la P53 mutante y por tanto puede cambiar su valor pronóstico¹.

Proteína Bcl2. Es una oncoproteína mitocondrial que confiere longevidad a las células en fase G0, bloqueando la muerte por apoptosis; su sobreexpresión se relaciona con alto grado de malignidad en tumores sólidos y linfoides⁵ (Figs. 2, 3).

FP relacionados con la interfase célula-estroma

Es lo que se ha llamado "ambiente tumoral" y está representado fundamentalmente por la adhesividad celular y la neoangiogénesis y por lo tanto con la capacidad del tumor de modificar el estroma y de producir invasión y metástasis.

Moléculas de adhesión. Las moléculas de este grupo son las menos estudiadas y abren numerosas posibilidades tanto

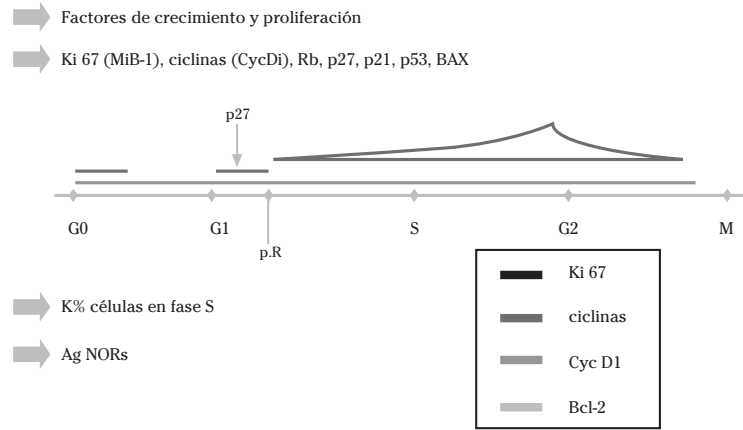


Figura 2. Factores relacionados con el ciclo celular.

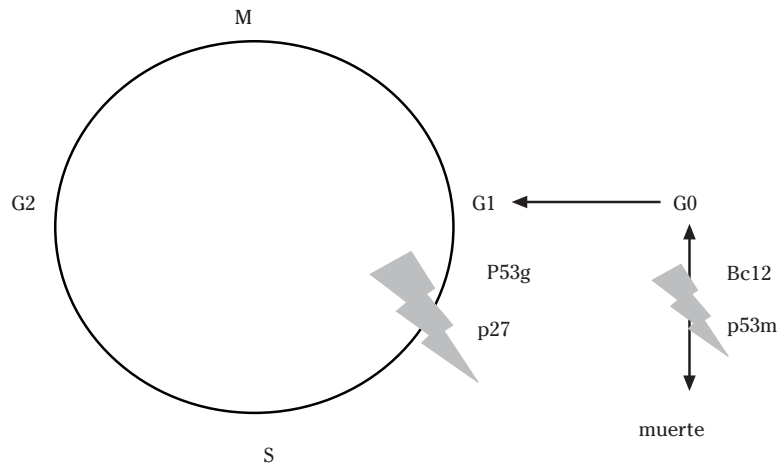


Figura 3. Factores relacionados con el ciclo celular.

de estudio de los tumores como de posibilidades terapéuticas ante la aparición de drogas antiangiogénicas y/o “vascular target”; los más estudiados hasta el momento son:

Cadherina E. Esta molécula está relacionada con el metabolismo del calcio y la adhesividad entre las células tumorales. Su sobreexpresión es factor de buen pronóstico y permite separar grupos en los estadios bajos con baja actividad proliferativa. Se le ha llamado “molécula antime-tástasis”.

Tenascina. Esta molécula no se sintetiza por las células tumorales sino por los fibroblastos y otras células del estroma, y disminuye la permeabilidad del mismo a la invasión por lo que su sobreexpresión indica mal pronóstico.

Metaloproteínas (nm23, sLEX, etc.). Estas proteínas modulan las metaloproteinasas que producen la degradación del colágeno por proteólisis y se han relacionado con resistencia a drogas, sobre todo en el carcinoma de estómago⁶.

Neoangiogénesis. Se expresa como un aumento de la densidad vascular en el seno y en los bordes del tumor que se produce por inducción a la angiogénesis y por liberación de las células tumorales de múltiples moléculas angiogénicas (metaloproteínas Bcl2, P53, EGFR, laminina, etc.). Es un parámetro difícil de reproducir pero se perfila como uno de los mejores nuevos marcadores⁷.

Micrometástasis. Son metástasis ganglionares menores de 2 mm que no se detectan en general en el estudio convencional histopatológico de la pieza. Se considera que un 60% de los tumores en el momento del diagnóstico presenta metástasis aunque sólo en un 30% son detectadas en los estudios convencionales. Si se utilizan cortes seriados se detectan hasta en el 26% de los ganglios considerados en un primer momento como "negativos", y con técnicas de inmunohistoquímica, hasta en el 14%. La literatura es controvertida en cuanto a la significación biológica de los hallazgos de micrometástasis, y hacen falta series más largas para llegar a alguna conclusión (Tabla 2).

FP EN CARCINOMA DE PULMÓN

Carcinoma microcítico

El carcinoma microcítico o indiferenciado de célula pequeña constituye aproxi-

madamente el 25% del total y tiene un comportamiento clínico y una respuesta al tratamiento distinto al resto de carcinomas, de ahí la importancia de su diagnóstico.

Se caracteriza por su rápido crecimiento y diseminación precoz, que hacen que más del 60% de los pacientes tengan metástasis en el momento del diagnóstico. Es un tumor muy sensible a quimioterapia y radioterapia con un porcentaje de respuestas objetivas cercano al 80%. Sin embargo, la supervivencia media no supera los 15 meses.

Se conceptúa como una enfermedad diseminada con tratamiento quimioterápico, por lo que los parámetros más importantes en el pronóstico son el estado general del paciente y el estadio.

Dadas las características específicas de este tumor, es importante su diagnóstico exacto.

Según el estadio los carcinomas pulmonares pueden presentarse como:

– Enfermedad limitada a pulmón. Corresponde a 1/3 de los pacientes o al 10-15%, dependiendo de las técnicas empleadas. Estos casos son radiados y tienen buena evolución.

– Enfermedad diseminada. En ésta no es útil la clasificación de TNM. La afecta-

Tabla 2. Relación del pronóstico con algunos tumores.

	Mal pronóstico	Buen pronóstico	Órgano
KI 67	(+++)	(+)	todos
cyc-D1	(+++)	(+)	mama y otros
p27	(+)	(+++)	mama, vejiga, pulmón, colon. Est. bajos
EGFR	(+++)	(+)	mama y otros
p53	(+++)	(+)	mama, próstata, colon y otros. Res tto.
mdm 2	(+)	(+++)	
Bcl2	(+++)	(+)	linfoide, colon, mama
Cadherina-E	(+)	(+++)	próstata, tiroides, pulmón no microc.
Metalotionina	(++)	(+)	mama, próstata, gástrico. Est. bajos
MDR (glicop. P)	(+++)	(+)	
Tenascina	(++)	(+)	colon
% S	(+++)	(+)	mama (independiente) y otros
Ag NORs	(+++)	(+)	melanoma, linfoide
Densidad vascular	(+++)	(+)	próstata, mama
Ploidía	Aneuploide	Diploide	todos excepto meduloblastoma
Micrometástasis	?	?	
cErb 2-neu	(+++)	(+)	mama (estadios altos), estómago

ción hepática disminuye la supervivencia y forma parte de los índices pronósticos. La afectación del sistema nervioso central se evidencia en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y no empeora el pronóstico excepto si aparece durante la evolución.

Carcinoma no microcítico

El grupo de carcinoma no microcítico engloba: el carcinoma epidermoide, que es el más frecuente, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes, que se asocia a una supervivencia más corta debido a su tendencia a la recidiva.

Incluido en los tumores de células grandes hay que diferenciar el carcinoma neuroendocrino de célula grande⁸. Es una entidad clínico-patológica reciente que afecta a personas fumadoras y mayores (60 años). Es un tumor muy agresivo de localización central o periférica, nodular o multinodular y con necrosis y diferenciación neuroendocrina. Su tratamiento está por definir ya que son tumores raros. Se aconseja la resección y, si la enfermedad es avanzada, quimioterapia.

El factor pronóstico más importante en el grupo de los carcinomas no microcíticos es la extensión de la enfermedad. Actualmente se define siguiendo la clasificación TNM, siendo imprescindible el estudio histológico para valorar el T patológico. Sólo los tumores pequeños (menor o igual a 3 cms), con o sin afectación pleural, bien delimitados y a 2 cm o más de la carina, tienen posibilidad de supervivencia.

Otros factores son: DNA, p-53, cerbB-2, bcl-2, pero en este grupo, sólo los tumores extirpables, pueden curarse⁹.

CARCINOMA COLORRECTAL

Es el segundo en orden de frecuencia tras el carcinoma de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer.

La primera clasificación que se estableció fue la propuesta por Dukes en 1928 que valora la penetración o no de la pared y la existencia de infiltración ganglionar. En 1954 fue modificada por Ashler y Coller y en ese mismo año se introdujo la clasificación TNM, modificada en 1987, con los

matices de infiltración o no de la serosa y el número de ganglios linfáticos infiltrados subdivididos en menos o más de 3.

El principal factor es el estadio patológico, tanto para la supervivencia como para la recaída tras la intervención quirúrgica.

Otros factores derivados del estudio histológico y con valor pronóstico son: el grado de diferenciación del tumor, siendo peor el pronóstico cuanto peor diferenciados, la invasión vascular o perineural y determinados subtipos histológicos.

El tratamiento es quirúrgico, a pesar de que un 38% tienen diseminación regional al diagnóstico y un 21% metástasis a distancia.

Los de peor pronóstico son los carcinomas de células en anillo de sello y el carcinoma mucinoso o coloide. Otros factores en estudio y que parecen indicar peor pronóstico son: la aneuploidía, la positividad para p-53 y para catepsina B.

CARCINOMA DE PRÓSTATA

Supone la tercera causa de muerte en España tras el cáncer de pulmón y el estómago en hombres. Es un tumor raro antes de los 40 años y su incidencia aumenta con la edad.

Su incidencia va aumentando en parte por los métodos de diagnóstico precoz (biopsia transrectal con aguja y determinación de PSA) y por el incremento de la media de vida en la población¹⁰. Se detectan a veces tumores microscópicos u ocultos (aproximadamente el 60% son tumores localizados al diagnóstico) y lesiones preinvasivas como el PIN (neoplasia intraepitelial prostática), término definido en 1987 y que se asocia con elevaciones del PSA¹¹.

Los factores pronósticos de primera magnitud son: el estadio y el grado de diferenciación¹².

La valoración del estadio exige un tratamiento adecuado de la pieza quirúrgica para valorar la extensión del tumor, volumen de tumor o porcentaje de próstata invadida, situación de los márgenes de resección, invasión o no de las vesículas seminales y estudio de los ganglios linfáti-

cos remitidos y su clasificación mediante el TNM o Whitmore-Jewett.

El grado de diferenciación del tumor se realiza con el índice de Gleason ya que el 90% de los carcinomas son de tipo acinar. Este índice valora la diferenciación arquitectural y la heterogeneidad del tumor y los clasifica en bajo, medio y alto grado.

Es en los tumores de grado intermedio donde merece la pena estudiar otros factores relacionados con la supervivencia, la recidiva o la respuesta al tratamiento hormonal como son: DNA-ploidía, siendo la respuesta al tratamiento mejor en los diploides, el bcl-2 y la CRA cuya positividad en el tejido tumoral se asocia a una peor respuesta al bloqueo hormonal y los receptores hormonales (receptores nucleares androgénicos)¹³.

CARCINOMA DE MAMA

Al igual que en el carcinoma de próstata ha variado mucho el material quirúrgico o de extirpación de estos tumores gracias al diagnóstico precoz¹⁴.

El 80% son carcinomas ductales infiltrantes y los carcinomas lobulillares oscilan entre el 2 y el 5%. La supervivencia de ambos es similar así como la incidencia de metástasis ganglionares. Hay factores de predicción de respuesta al tratamiento y otros de supervivencia.

En el cáncer de mama se trata de diferenciar los casos más favorables mediante una lista de factores pronósticos que aumenta constantemente¹⁵.

Aunque hay que tener en cuenta factores que dependen de la paciente (edad al diagnóstico, método diagnóstico), los factores ligados al tumor son los más importantes. En el cáncer de mama operable los factores más importantes son:

Estadio-Extensión: el estudio de extensión mediante el TNM, guarda una estrecha relación con la supervivencia.

Tamaño del tumor: conforme aumenta el tamaño, aumenta la probabilidad de recidiva local, presencia de metástasis y mortalidad.

Afectación ganglionar: en pacientes con tumor localizado, la presencia o

ausencia de metástasis ganglionares es el factor pronóstico más importante en cuanto al riesgo de recidiva tras cirugía. La afectación de uno a tres ganglios axilares disminuye la supervivencia a los 5 años de un 78% a un 62%.

Tipo histológico: la mejor supervivencia se asocia a los subtipos tubular, cribriforme, coloide y papilar.

Grado de diferenciación: que valora criterios morfológicos de formación de túbulos, pleomorfismo y número de mitosis. El grado de indiferenciación del tumor es un claro factor pronóstico.

El estudio de receptores hormonales en el tumor han sido muy estudiados. La positividad para receptores estrogénicos confiere un pronóstico más favorable y se correlaciona también con una mayor supervivencia libre de enfermedad. La positividad para receptores de progesterona parece relacionarse con un índice menor de metástasis.

Otros factores tales como la expresión o amplificación de oncogenes o de sus proteínas (p-53, cerbB-2) o catepsina D, bcl-2, están valorándose en distintos grupos de pacientes¹⁶.

Los parámetros pronósticos y predictivos que aporta el estudio histopatológico, tanto los clásicos como los nuevos, deben valorarse antes de cualquier tratamiento oncológico que los pueda modificar. Los métodos utilizados no deben ser modificados a lo largo de toda la evolución de la enfermedad, ya que los factores pronósticos varían a lo largo de la misma, de modo que mientras la enfermedad progresa, unos pierden relevancia y otros la adquieren, por ello deben ser valorados en conjunto y aisladamente.

FP EN EL ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LOS MELANOMAS

Se han producido grandes cambios en la epidemiología del melanoma en los últimos 100 años. La incidencia viene aumentando en toda la centuria pasando de ser una rareza, a ser un problema de salud pública en algunos países. En estos momentos la incidencia se duplica cada década^{17,18}. Los grupos de riesgo del melano-

noma se han modificado en el último medio siglo. Además del grupo clásico de las personas con exposición crónica al sol, se perfilan otros grupos de riesgo (exposición ocasional al sol, nevus displásicos, familias con melanoma)¹⁹.

Al mismo tiempo que la incidencia del melanoma asciende, la supervivencia ha ido aumentando. Así a principios de siglo la supervivencia a los 5 años era del 12%, mientras que en la actualidad es del 70-80%¹⁰. En este periodo de tiempo no se han producido grandes avances en la terapéutica de esta neoplasia por lo se debe achacar esta modificación al diagnóstico precoz¹⁰. El diagnóstico precoz ha sido posible por el gran avance que se produjo desde los años 60 sobre el conocimiento de esta enfermedad, sus lesiones precursoras y su descripción clínica¹⁹.

Aunque desde un punto de vista teórico el melanoma es una única enfermedad (neoplasia maligna de melanocitos) existen entre los melanomas muchas diferencias clínicas, morfológicas y epidemiológicas que condicionan diferente evolución, pronóstico y supervivencia¹⁷. Para dividir los melanomas en grupos de acuerdo con su comportamiento biológico se establecen esquemas o clasificaciones. Estas clasificaciones o esquemas atienden a factores histológicos²⁰:

- Esquema de progresión tumoral
- Grupos histológicos

Otros atributos que condicionan la evolución de los melanomas se refieren no tanto a las características citológicas o al desarrollo tumoral sino a la extensión del melanoma. Hablamos entonces de estadiaje. Si el estadiaje o extensión se realiza a nivel microscópico se trata de microestadiaje¹⁷.

Modelo de progresión tumoral

Clark²⁰ planteó un esquema que hace referencia a la evolución temporal de la enfermedad. Considera que el melanoma tiene una fase de crecimiento radial, en el cual las células se extienden en sentido horizontal, paralelo a la superficie epidérmica, desde la lesión inicial. Después en un tiempo más o menos corto se produce un

cambio sustancial en las células malignas y en el sistema de inmune que permite que las células del melanoma se extiendan en profundidad y además adquieran la capacidad de producir metástasis. Entonces se habla de fase de crecimiento vertical.

La traducción clínica de este hecho es que un melanoma en fase radial tiene una supervivencia próxima al 100% tras la excisión^{17,18}.

Fase de crecimiento radial

Es un estadio de evolución tumoral de crecimiento indolente y progresivo en sentido centrífugo u horizontal, sin capacidad de metastatizar^{17,20}. Las células pueden estar confinadas a la epidermis (melanoma "in situ") o infiltrar puntualmente la dermis superficial (microinvasión).

Histológicamente, las células del melanoma ocupan la epidermis y sólo puntualmente se extienden a la dermis adyacente. Esto se acompaña de escasa modificación de la propia epidermis y de un infiltrado inflamatorio en dermis papilar de linfocitos dispuestos en banda.

Fase de crecimiento vertical

Se define como el estadio de un melanoma maligno en el que tras un periodo de crecimiento radial adquiere la competencia de desarrollar una lesión nodular por crecimiento en profundidad. La lesión se hace sobreelevada entonces. Se distinguen las lesiones que desde su inicio tienen este tipo de crecimiento, probablemente porque su fase radial es muy corta y la fase nodular se desarrolla sobre un melanoma en fase radial^{17,20}.

Histológicamente, se evidencia mayor volumen de células de melanoma ocupando la dermis que la epidermis, y además el infiltrado inflamatorio es escaso o nulo^{17,20}.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALLGAYER H, HEISS MM, SCHILDBERG FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1651-1664.
2. LANZA G, GAFA R, SANTINI A, MAESTRI I, DUBINI A, GILLI G et al. Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III

- colon carcinoma: a prospective flow cytometric study. *Cancer* 1998; 82 :49-59.
3. PUCCI B, KASTEN M, GIORDANO A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia* 2000; 2: 291-299.
 4. MASCIULLO V, KHALILI K, GIORDANO A. The Rb family of cell cycle regulatory factors: clinical implications. *Int J Oncol* 2000; 17: 897-902.
 5. COSTA A, DOCI R, MOCHEN C, BIGNAMI P, FARANDA A, GENNARI L et al. Cell proliferation-related markers in colorectal liver metastasis: correlation with patient prognosis. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2008-2014.
 6. YAMAGUCHI A, DING K, MAEHARA M, GOI T, NAKAGEWERA G. Expression of nm23-HL gene and Sialyl Lewis X antigen in breast cancer. *Oncology* 1998; 55: 357-362.
 7. HENDRIX MJC, MUSCHEL RJ, THSINGH MP. Recent avances in breast cancer research: from genes to management. *Am J Clin Pathol* 1997; 151: 883-888.
 8. JIANG SX, KAMEYA T, SHOJI M, DOBASHI Y, SHINADA J, YOSHIMURA H. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 526-537.
 9. DALQUEN P, MOCH H, FEICHTER G, LEHMAN M, SOLER M, STULZ P et al. DNA aneuploidy, S-phase fraction, nuclear p53 positivity, and survival in non-small-cell lung carcinoma. *Virchows Arch* 1997; 431:173-179.
 10. SCARDINO PT, WEAVER R, HUDSON MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992; 23: 211-222.
 11. EPSTEIN JL. Prostatic intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol* 1994; 3: 123-134.
 12. HUMPHREY PA, WALTER PJ. Adenocarcinoma of the prostate. Part II: Tissue prognosticators. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 256-269.
 13. ISAACS JT. Molecular markers for prostate cancer metastasis. Developing diagnostic methods for predicting the aggressiveness of prostate cancer. *Am J Pathol* 1997; 150: 1511-1521.
 14. ELSTON CW, ELLIS IO. Pathology and breast screening. *Histopathology* 1990; 16: 109-118.
 15. ELLIS IO, GALEA M, BROUGHTON N, LOCKER A, BLAMEY RW, ELSTON CW. Pathological prognostic factors in breast cancer: II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long term follow-up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.
 16. FTZGIBBONS PL, PAGE DL, WEAVER D, THOR AD, ALLRED DC, CLARCK GM et al. Prognostic factors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-978.
 17. ELDER DE, MURPHY GF. Atlas of tumor pathology. Melanocytic tumors of the skin. Third series. Armed Forces Institute of Pathology. 1991.
 18. ELDER DE. Prognostic guides to melanoma. En: MacKie RM, ed. Clinics in oncology. Londres: WB Saunders, 1984: 457-475.
 19. CLARK WH, ELDER DE, GUERRY D, EPSTEIN MN, GREENE MH, VAN HORN MA. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; 15: 1147-1165.
 20. CLARK WH. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. En: *Advances in the biology of the skin*; vol VIII. Nueva York: Pergamon Press, 1967: 621-647.