

## Nuevos horizontes en el diagnóstico del cáncer de próstata.

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Alejandro José García Muñoz**, José Lope Garrido Rull, Teresa María Guijo Hernández,

**Autores:** Cristina Liberato Cano, Marina Cristina Sanchez-Porro Del Río, María Rosario Campos Arenas

### Objetivos Docentes

Proporcionar los conocimientos básicos para una adecuada interpretación de la RM de próstata, para poder realizar un correcto estadiaje de la patología tumoral de la misma.

### Revisión del tema

#### 1. Introducción

- El cáncer de próstata es uno de los problemas médicos actuales más importantes a los que se enfrenta la población masculina fundamentalmente en mayores de 50 años.
- Es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por 1.000 varones, superando en número a los cánceres de pulmón y colorrectal.
- Constituye la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones.
- La mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento y no se manifiestan a lo largo de la vida. En realidad, es frecuente encontrar cáncer de próstata de forma incidental en los estudios de autopsia. Fallecen más varones con un cáncer de próstata que a consecuencia del mismo.
- Sin embargo, algunos cánceres son agresivos, con evolución y extensión sistémica rápida.

#### 2. Anatomía

La próstata tiene forma cónica con la base craneal hacia la vejiga y el vértice hacia delante y abajo. Pesa unos 18 – 20 grs. y presenta un tamaño de unos 4 cms. de largo por 3 cms. de ancho.

Está situada debajo de la vejiga, por encima del suelo perineal, por delante del recto y por detrás de la sínfisis pubiana. (fig. 1)

La uretra posterior recorre el interior la glándula. En el sector postero-superior de la base se ubican las vesículas seminales que son atravesadas por los conductos deferentes, que conforman los conductos eyaculadores que atraviesan la próstata para desembocar en la uretra prostática a nivel de “verumontanum” o colículo seminal.

Los conductos eyaculadores se acompañan. dentro de la próstata. de una invaginación de grasa extra

prostática constituyendo una zona débil de expansión tumoral.

## 2. 1. Anatomía lobar y zonal:

Lowsley describió cinco lóbulos basándose en estudios embriológicos: anterior, medio, posterior y laterales.

Mac Neal y colaboradores (1968) crearon el concepto de anatomía zonal, basándose en el estudio histológico. ( fig. 2)

Se toma a la uretra para dividir a la glándula prostática en una porción posterior o glandular y otra anterior o fibromuscular.

La uretra prostática se angula en el sector medio (30°) dividiéndose en proximal y distal. Así la anatomía zonal queda representada de la siguiente manera:

- **Zona periférica:** Corresponde al tejido que rodea a la uretra distal y forma parte de los sectores posteriores, laterales e inferiores de la glándula. Constituye el 70% de la glándula y es asiento de un 70% de los carcinomas. No desarrolla hiperplasia.
- **Zona central:** Constituye el 25% del tejido glandular y forma la base de la próstata relacionándose con la uretra proximal. Es asiento del 10% de los carcinomas y no desarrolla hiperplasia prostática benigna.
- **Zona transicional:** Constituye el 5% del tejido glandular y corresponde al tejido glandular ubicado a cada lado de la uretra proximal y esfínter periureteral. Es asiento de la hiperplasia prostática benigna y del 20% de los carcinomas.
- **Glándulas periureterales:** Constituyen el 1% del tejido glandular y se ubica dentro del músculo que forma el esfínter periuretral. Es asiento de hiperplasia prostática benigna.
- **Zona fibromuscular anterior:** Está constituida por músculo y tejido fibroso. Su máximo grosor es de 1cm y se afina lateralmente formando la cápsula prostática fibrosa que cubre a la glándula en los sectores laterales y sector posterior.
- **Esfínter periuretral proximal:** Está constituido por músculo liso y rodea a la uretra desde el verumontanum hasta el cuello de la vejiga. Las áreas de estructura fibromuscular no son asiento de patología.

La glándula central está constituida por la zona transicional (ZT) y tejido periuretral y la glándula periférica está formada por la zona periférica (ZP) y la zona central (ZC). La zona periférica incluye la porción posterior y las porciones laterales de la próstata y contiene la mayor parte del tejido glandular.

## 2. 2. Vascularización

- Irrigación:
  - arteria vesical inferior,
  - hemorroidal media y
  - arteria pudenda.
- Drenaje venoso:
  - Anterior: Plexo venoso preprostático o de Santorini
  - Pedículo lateral: Plexos venosos vésico prostáticos.
  - Pedículo posterior: venas seminales.

Todos terminan en la vena hipogástrica.

- Drenaje linfático: Red periprostática, que drena en cadena ilíaca externa, ganglios sacros y ganglios hipogástricos.

### 3. Métodos diagnósticos

El screening del cáncer de próstata sigue siendo controvertido, si bien, el tacto rectal (TR) y los valores de antígeno prostático específico (PSA) se continúan utilizando ampliamente.

El umbral tradicional para recomendar una biopsia de próstata es un nivel de PSA mayor de 4 ng / ml. Medidas como la velocidad del PSA, la densidad y PSA libre se utilizan en ocasiones para mejorar la precisión de la prueba.

Es necesario puntualizar que además del cáncer existen otras causas que pueden provocar un ascenso de PSA, como son la biopsia de la glándula de la próstata, la prostatectomía transuretral, retención urinaria aguda, inflamación subclínica de próstata, prostatitis aguda, y la hiperplasia benigna de próstata, por lo que el número de falsos positivos es muy elevado.

La ecografía transrectal se usa en casos de PSA y TR negativo a pesar de alta sospecha clínica. La biopsia con aguja, con o sin guía ecográfica transrectal, es el método más frecuentemente utilizado para hacer el diagnóstico histológico del cáncer de próstata. Éste está basado en el índice de Gleason que determina el grado de diferenciación glandular del tumor considerando para ello 5 patrones celulares (1 al 5) desde bien diferenciadas hasta muy indiferenciadas. El puntaje de Gleason final resulta de la suma de dos de dichas muestras. Entre 6 y 7 existe riesgo intermedio de cáncer de próstata y se considera riesgo elevado entre 8 y 10.

En el momento actual la RM no se utiliza como una primera aproximación al diagnóstico del cáncer de próstata, ya que no es suficientemente accesible para formar parte del screening.

Su indicación más extendida actualmente es la estadificación en el caso de pacientes con biopsias positivas.

También puede ser útil para la biopsia dirigida, especialmente en pacientes con niveles de PSA indicativos de cáncer y, sin embargo, biopsias negativas.

Recientes estudios han demostrado su utilidad para reducir el número de biopsias en pacientes con PSA elevado, combinando los hallazgos de RM con los parámetros clínicos.

### 4. Material y preparación del paciente

Para el estudio de la glándula prostática es necesario el uso de equipos de alto campo de al menos 1,5 T, no obstante, los actuales equipos de 3 T ofrecen una mejor relación señal/ruido.

El estudio puede llevarse a cabo mediante la utilización de bobina endorrectal y de superficie para la pelvis.

Actualmente bobina multicanal de superficie aporta información similar a bobina endorrectal, por lo que esta última podría ser prescindible debido a su alto coste.

La preparación del paciente requiere de:

- Dieta blanda en las 12 h previas al estudio.
- No comer ni beber nada 4 horas antes del examen, incluyendo té o café. Ya que esto aumenta el volumen de orina y pudiera contribuir a la incomodidad de estar una hora o más acostado, sin moverse, y sin opción de tomar un descanso para ir al baño.
- Enema de limpieza entre 1 y 3 horas antes del examen de resonancia magnética (en caso de utilización de bobina endorrectal).
- En caso de claustrofobia administración de sedante recetado previamente 30 minutos antes de la exploración.

### 5. Protocolo de adquisición:

- **TSE T1 en el plano axial** desde arterias renales hasta sínfisis púbica. Valorar adenopatías pélvicas, descartar metástasis y cambios hemorrágicos tras biopsia.
- **TSE T2 en el plano axial, coronal y sagital** abarcando vesículas seminales y glándula prostática en su totalidad. Mejores secuencias para valorar la anatomía prostática normal, detectar las

posibles lesiones y estadificarlas. No se utilizan secuencias con saturación grasa ya que se ha evidenciado que no aportan información relevante.

- **Secuencia de difusión en el plano axial** abarcando vesículas seminales y próstata en su totalidad.
- **Estudio dinámico multifásico en el plano axial** tras la administración de contraste endovenoso (gadolinio, etc) a un débito de 2ml/s.
- **Estudio de espectroscopia:** determinar metabolismo.

## 6. Próstata en RM

En las imágenes potenciadas en T1, la glándula prostática normal, se muestra con una intensidad de señal media-baja homogénea. Al igual que en la tomografía computerizada (TC), las secuencias T1 aportan insuficiente resolución de contraste de los tejidos blandos, por lo que presenta limitaciones para visualizar la anatomía intraprostática o posibles anomalías. Utilizamos esta secuencia para valorar adenopatías pélvicas, descartar metástasis y cambios hemorrágicos tras biopsia. ( fig. 3 y 4)

En las imágenes potenciadas en T2, la zona periférica normal mostrará una alta intensidad de señal. La zona periférica está rodeada por un delgado borde de baja intensidad de señal que representa la capsula verdadera.

Los focos de baja intensidad de señal situados posterolateralmente a la capsula, son indicativos del plexo neurovascular. La intensidad de señal en la zonas transicional y central es menor que en la zona periférica, presentando ambas una intensidad de señal similar y son mejor diferenciadas por sus respectivas localizaciones anatómicas. Pueden observarse áreas hiperintensas, en relación con adenoma en la misma zona central.

El estroma fibromuscular anterior tiene una baja intensidad de señal. La uretra proximal es difícilmente identificable a no ser que exista sonda de Foley o se haya realizado una resección transuretral previamente.

La uretra prostática distal puede verse como un anillo de baja intensidad de señal en la región más baja de la próstata. Los conductos deferentes y las vesículas seminales presentaran una alta intensidad de señal. (fig. 5)

El cáncer de próstata se identifica en T2, como áreas hipointensas nodulares en el interior de la hiperintensidad normal de la glándula o zona periférica. (fig. 6 y 7). En secuencias T2 resulta difícil detectar cáncer en la zona transicional, debido a la hipointensidad normal de ésta. Los hallazgos que sugieren cáncer en la zona transicional son: hipointensidad difusa mal delimitada, sin el borde hipointenso visualizado en los adenomas y/o interrupción de la pseudocapsula quirúrgica .

También es necesario conocer, ya que complica el diagnóstico, que la intensidad normal de la zona periférica puede verse alterada por patología distinta al cáncer ( cambios por prostatitis crónica, HBP, cambios post biopsia, fibrosis, ...) (fig 3,4 y 8)

## 7. Estudio dinámico

Los fundamentos teóricos de esta técnica están basados en la angiogénesis tumoral. En el cáncer, la mutación genética conduce a la producción y liberación de factores angiogénicos. En consecuencia aumenta el número de vasos y éstos tienen una mayor permeabilidad que los vasos normales, porque existe una debilidad de la integridad de la pared de los mismos.

Además, existe un aumento del espacio intersticial con respecto al tejido normal, por lo que hay un mayor espacio para la concentración de material de contraste entre el plasma y el tejido intersticial. Esta característica hace que el patrón de realce sea diferente en el tejido canceroso.

El análisis de los datos del valor de la intensidad de señal del contraste respecto al tiempo puede obtenerse de tres formas:

- Medidas cualitativas (perfil de la curva): miden el tipo de perfil de curva: tipo I (captación progresiva), tipo II (en meseta) o tipo III (lavado rápido).
- Medidas semicuantitativas (cambios en la intensidad de señal): miden y cuantifican la intensidad

de señal relativa (la relación entre la mayor intensidad de señal postcontraste y pre-contraste), la pendiente de la curva intensidad/tiempo (que refleja la velocidad del realce) o el área bajo la curva intensidad/tiempo. Estas medidas no son comparables entre distintos equipos.

- Medidas cuantitativas: modelos farmacocinéticas que permiten cuantificar diversos parámetros:  $k_{trans}$  (paso de contraste a través del endotelio desde el compartimento vascular al intersticio),  $k_{ep}$  (vuelta al espacio vascular) y  $V_e$  (fracción del espacio extracelular del tumor).

Con estos datos construiremos mapas paramétricos que representen la heterogeneidad vascular intratumoral. Sin embargo debemos tener que no existen estandarización de estos parámetros a nivel global ni programas de postproceso universales, por lo que algunos autores han demostrado que el parámetro más fiable para detectar cáncer de próstata es la presencia de una pendiente de captación elevada en los primeros segundos acompañada de un lavado rápido posterior. (fig. 9 y 10).

## 8. Estudio de difusión

Da información del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre a través de la membrana celular y en el espacio intersticial.

El tejido neoplásico tiene más restricción de la difusión por la mayor densidad celular, dificultando la difusión de las moléculas de agua. La mayor celularidad se interpretará como un aumento de la señal.

Su interpretación está basada en la cuantificación de la difusión mediante el ADC (coeficiente de difusión aparente) en el mapa paramétrico, colocando el área de interés (ROI) sobre la región a considerar. Comprende un estudio cualitativo (valor b) y cuantitativo (mapa de ADC) de las imágenes obtenidas. Valor b: sensibilidad a la difusión. En la próstata se aconseja utilizar factor  $b=0$ , otro factor b bajo y factores b altos.

La restricción se interpretará con baja señal en el mapa de ADC. (Sin que exista tampoco un valor establecido). ( fig 11 y 12).

## 9. Estudio espectroscópico

Aporta información metabólica de la próstata.

El tejido prostático normal contiene cifras elevadas de citrato y cifras bajas de colina y creatina; en cambio, en el tejido neoplásico ocurre lo contrario.

La sospecha vendrá dada por un cociente ( $[\text{creatina} + \text{colina}]/\text{citrato}$ ) ( $CCo/ Ci$ )  $> 0,7$  en la glándula periférica en un equipo de 1,5 T, si bien tampoco no existe consenso entre diferentes equipos y pacientes (fig.13).

En la glándula central no han sido establecidos valores debido al solapamiento de los mismos entre la zona central hipertrófica y el tejido neoplásico, considerándose como criterio más específico en la glándula central la ausencia o niveles muy bajos de citrato y elevación de la colina.

## 10. Estadíaaje

La RM es la técnica más fiable para la estadificación del cáncer de próstata, en comparación con las técnicas usadas hasta ahora, debido a su alta resolución espacial y la información funcional que nos aporta. (fig. 14).

En resumen podemos concluir que el cáncer sin extensión extraglandular se considera T2 y cuando ésta exista se considerará T3. Para ello debemos tener claros los criterios de extensión extracapsular. (fig 15 y 16).

## 11. Estudio de extensión

El despistaje de metástasis óseas se recomienda en pacientes con  $PSA > 20$  ng/ml o cifras elevadas de fosfatasa alcalina en el suero. Para valorar las metástasis ganglionares, la eficacia de la RM y de la TC es

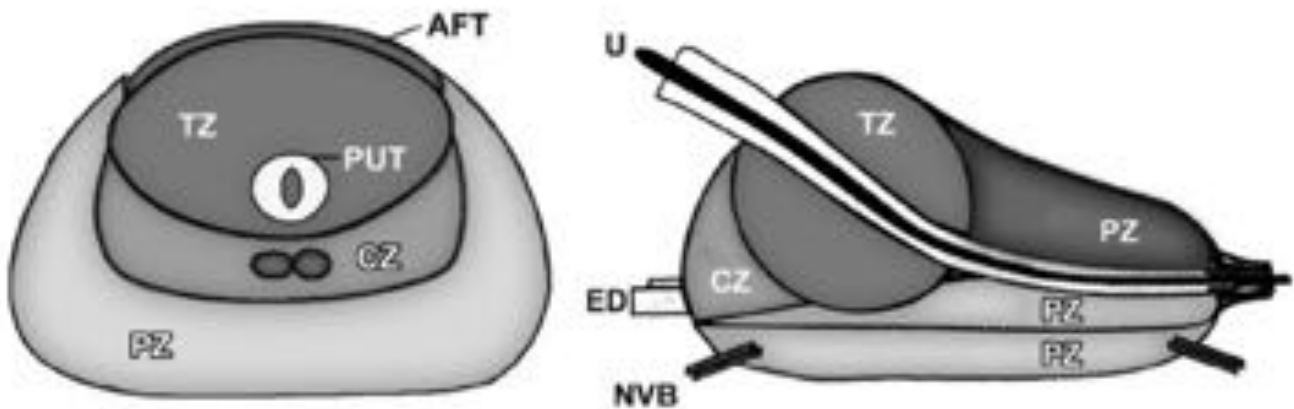
similar. La gammagrafía sigue siendo la técnica inicial de elección para el despistaje de las metástasis óseas. A pesar de ello, la RM es más sensible en su detección.

## 12. Manejo

Las opciones de tratamiento radical en pacientes con cáncer de próstata incluyen prostatectomía y ablación hormonal combinada con radioterapia.

En el seguimiento de los pacientes un aumento de PSA está en relación con recidiva bioquímica. La RM es útil para localizar recidiva y plantear el tratamiento. Hay que tener en cuenta que la interpretación post tratamiento presenta más dificultades debido a cambios post tratamiento: tejido cicatricial, atrofia fibrosis post radiación... (fig. 17 y 18).

**Imágenes en esta sección:**



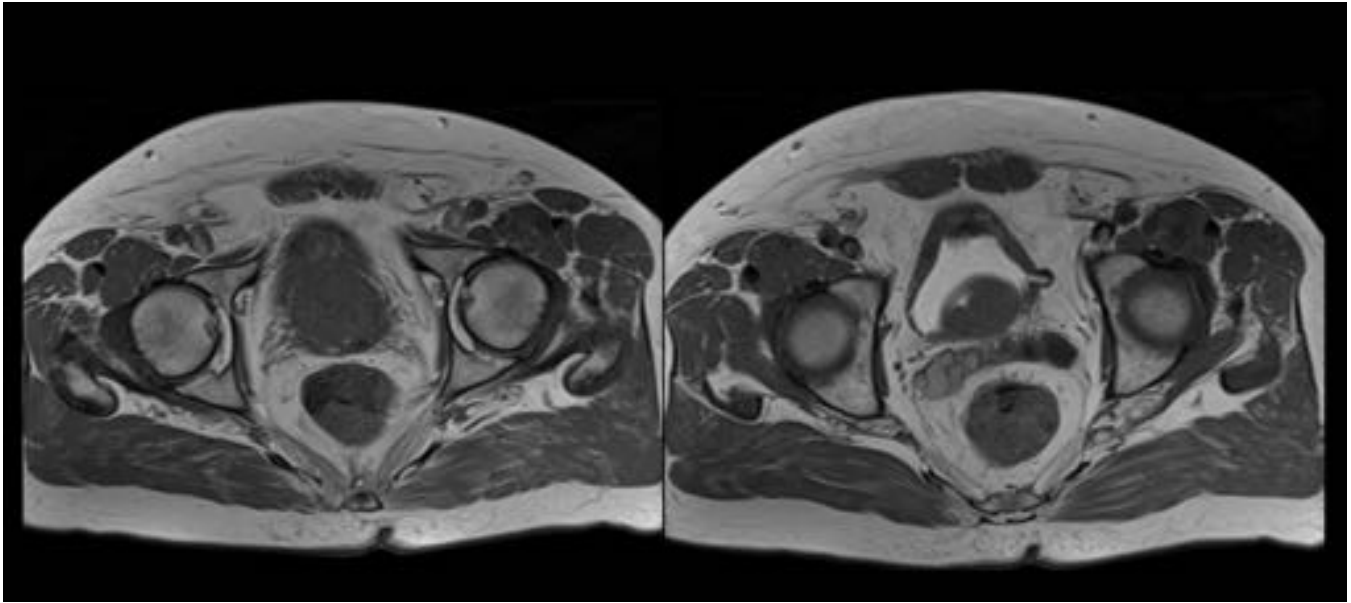
AFT = teixit fibromuscular anterior, CZ = zona central, ED = conducte eyaculador, NVB = plexe neurovascular, PUT = teixit periuretral, PZ = zona periférica, U = uretra, TZ = zona transicional

**Fig. 1:** Anatomía zonal.

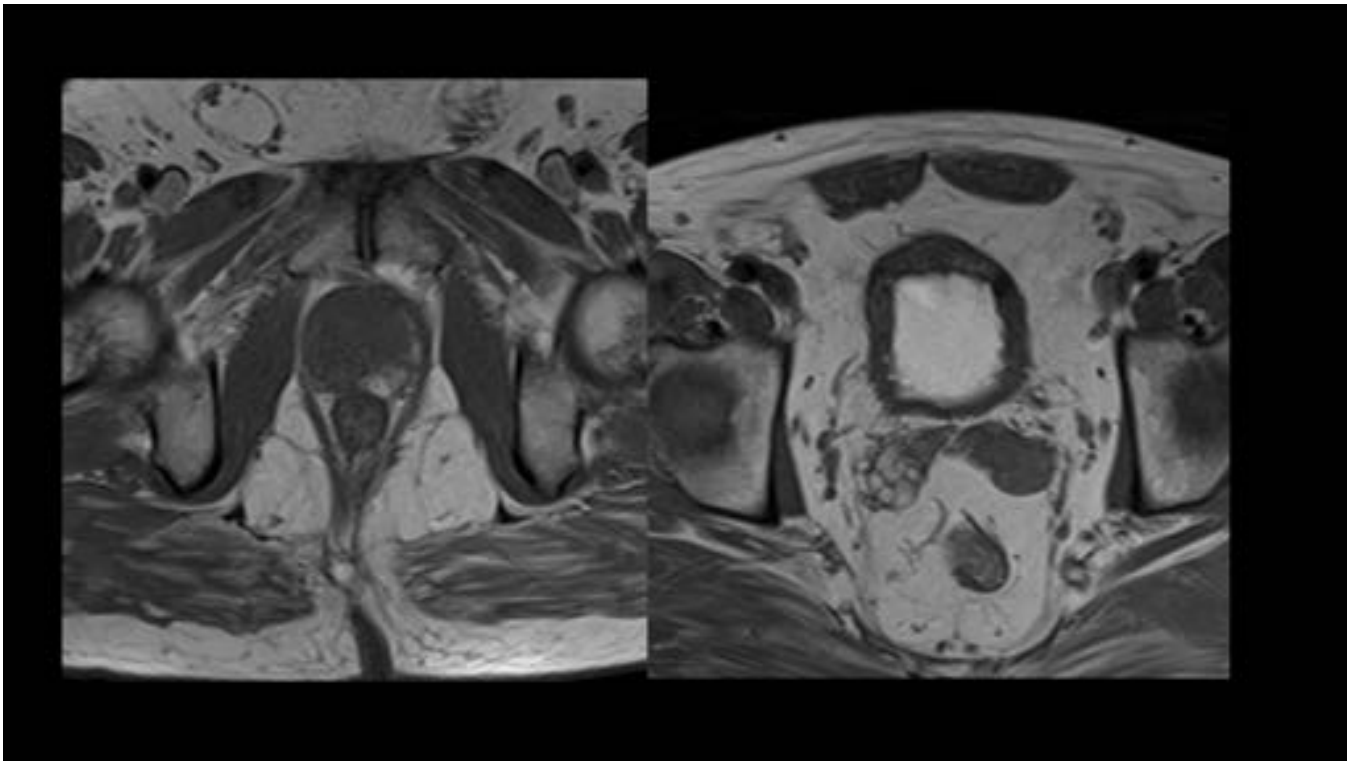


**Fig. 2:** Relaciones anatómicas



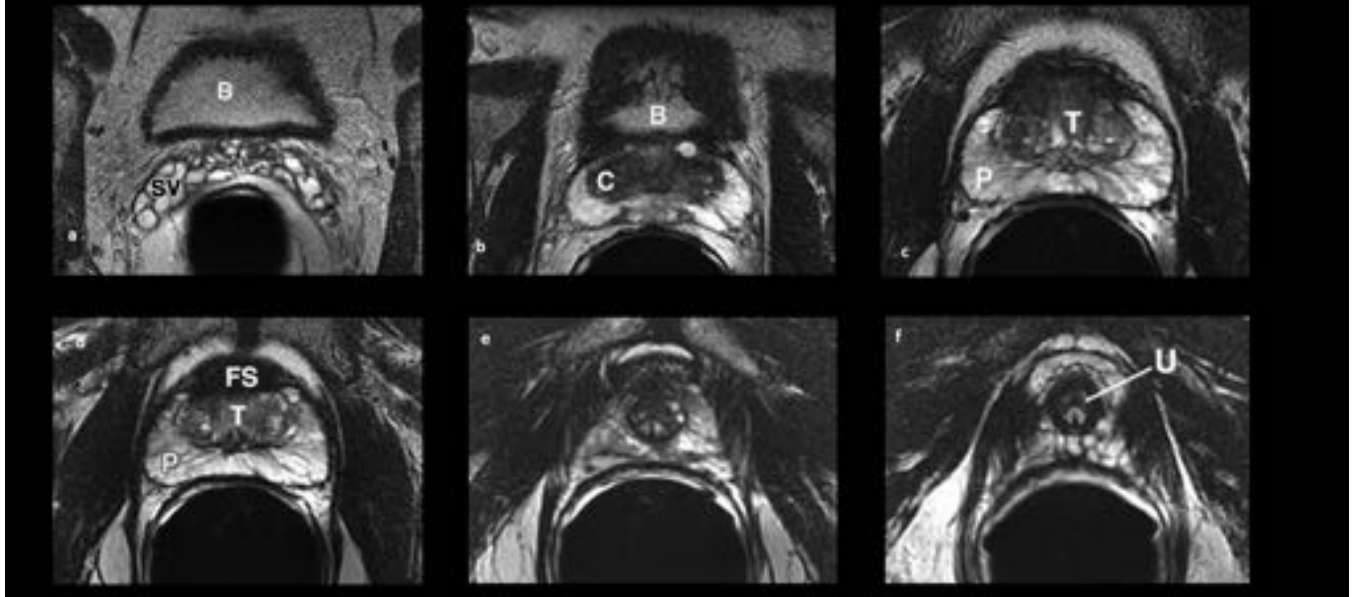


**Fig. 3:** Secuencias TSE T1 de un mismo paciente con carcinoma de próstata Gleason 6. Apreciamos focos de hiperintensidad en zona periférica ( imagen izquierda) y en vesículas seminales (imagen de la derecha), compatibles con lesiones hemorrágicas post-biopsia.



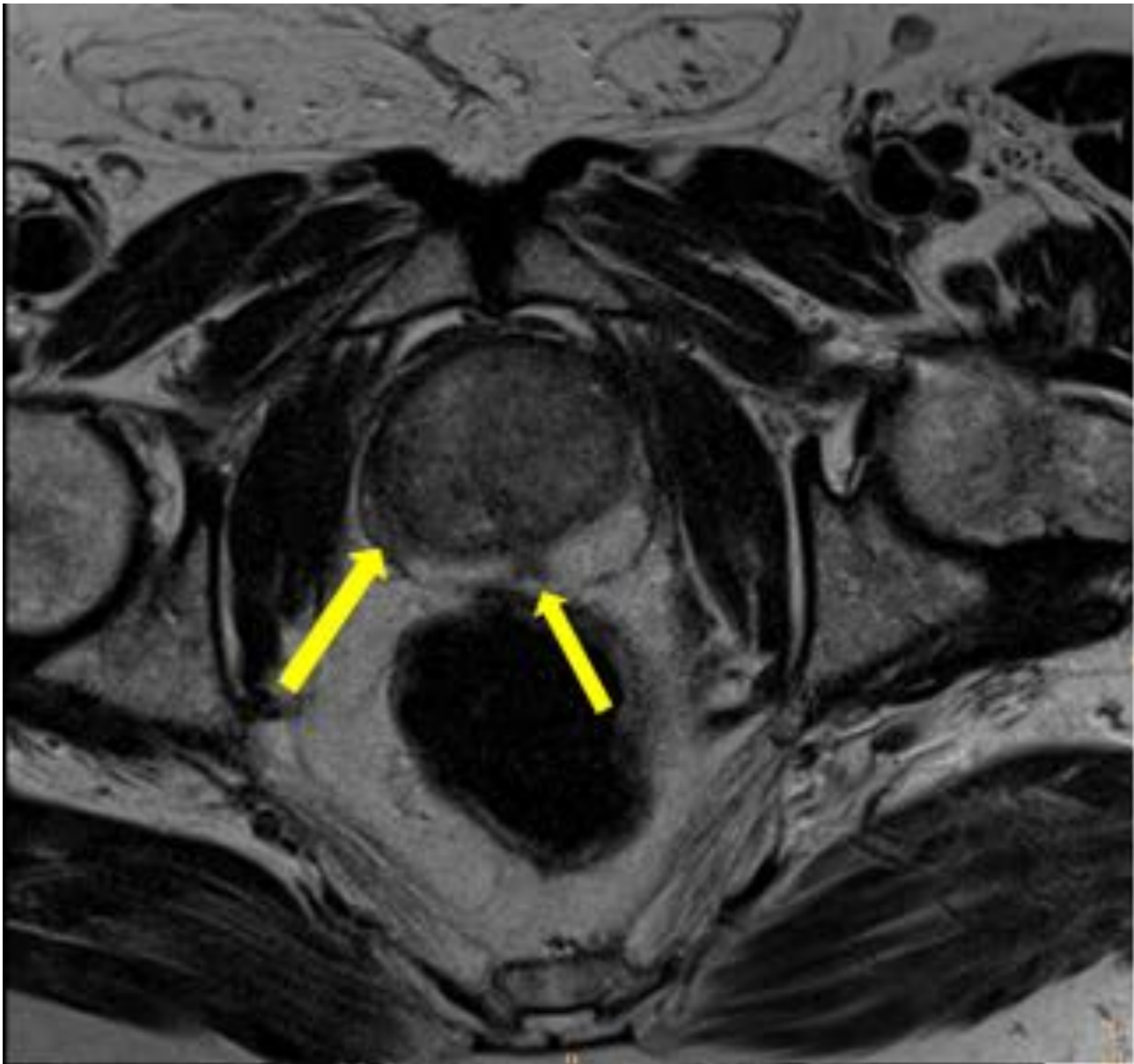
**Fig. 4:** Secuencias T1 axial de un mismo paciente con carcinoma de próstata biopsiado. Llama la atención lesiones hiperintensas en la zona periférica de la glándula prostática ( imagen izquierda) y en vesículas seminales y vejiga urinaria ( imagen de la derecha), compatibles con focos hemorrágicos postbiopsia.

# Próstata normal por RM

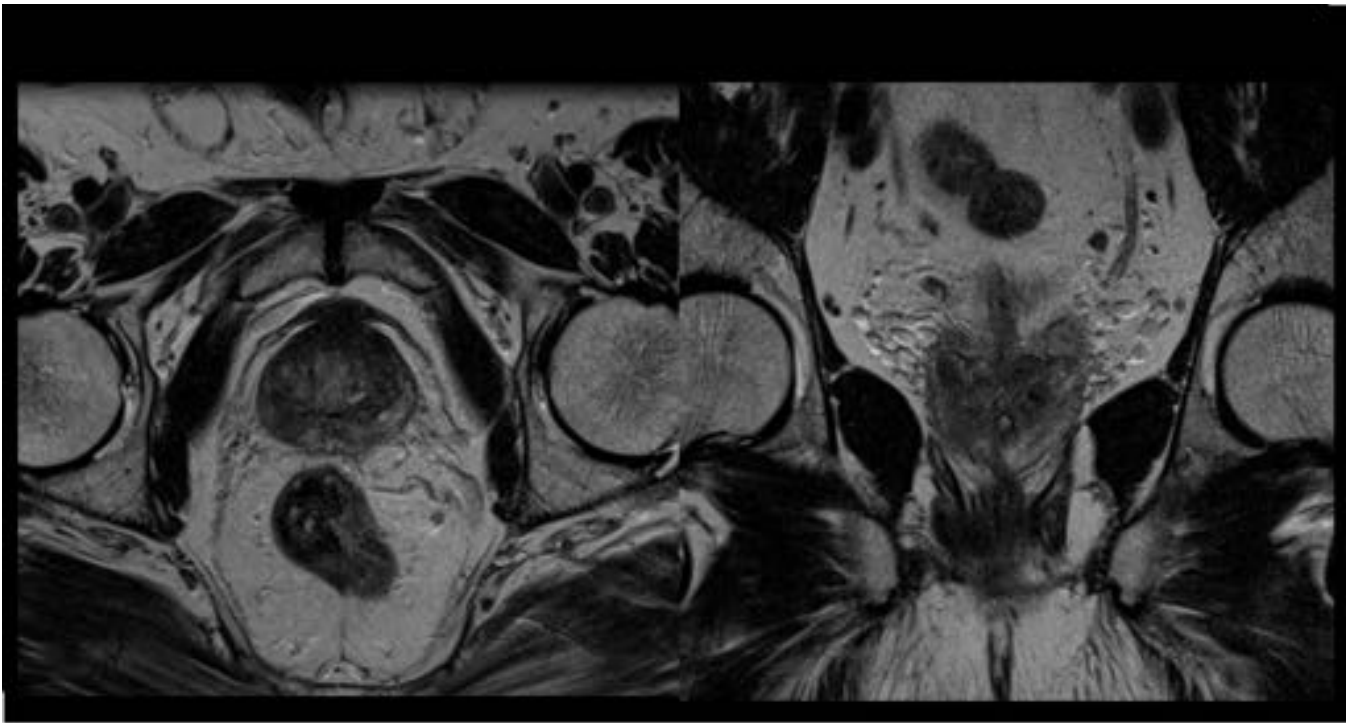


**Fig. 5:** Anatomía zonal prostática normal, en secuencias T2 axial, en diferentes niveles: vesículas seminales (a), base de la próstata (b), zona media glandular (c,d), el ápex (e) y la uretra membranosa (f). B vejiga urinaria, C zona central, FS estroma fibromuscular anterior, P zona periférica, SV vesículas seminales, T zona transicional, U uretra

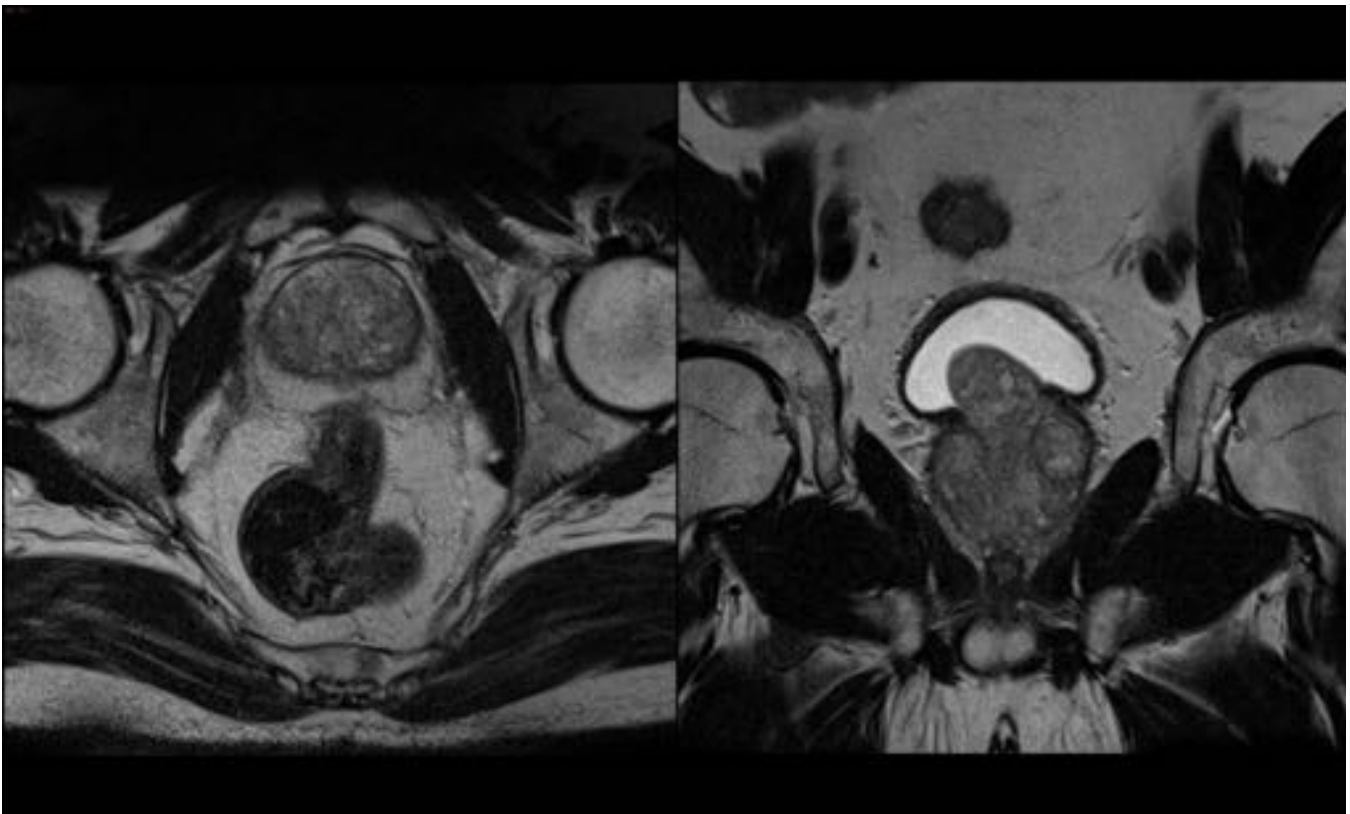




**Fig. 6:** Secuencia TSE T2 axial: llama la atención en la zona periférica de la próstata, en situación próxima al ápex glandular, dos lesiones de menor intensidad que el resto de dicha zona periférica, situadas en el lado derecho y en línea media respectivamente, las cuales podrían estar en relación carcinoma.

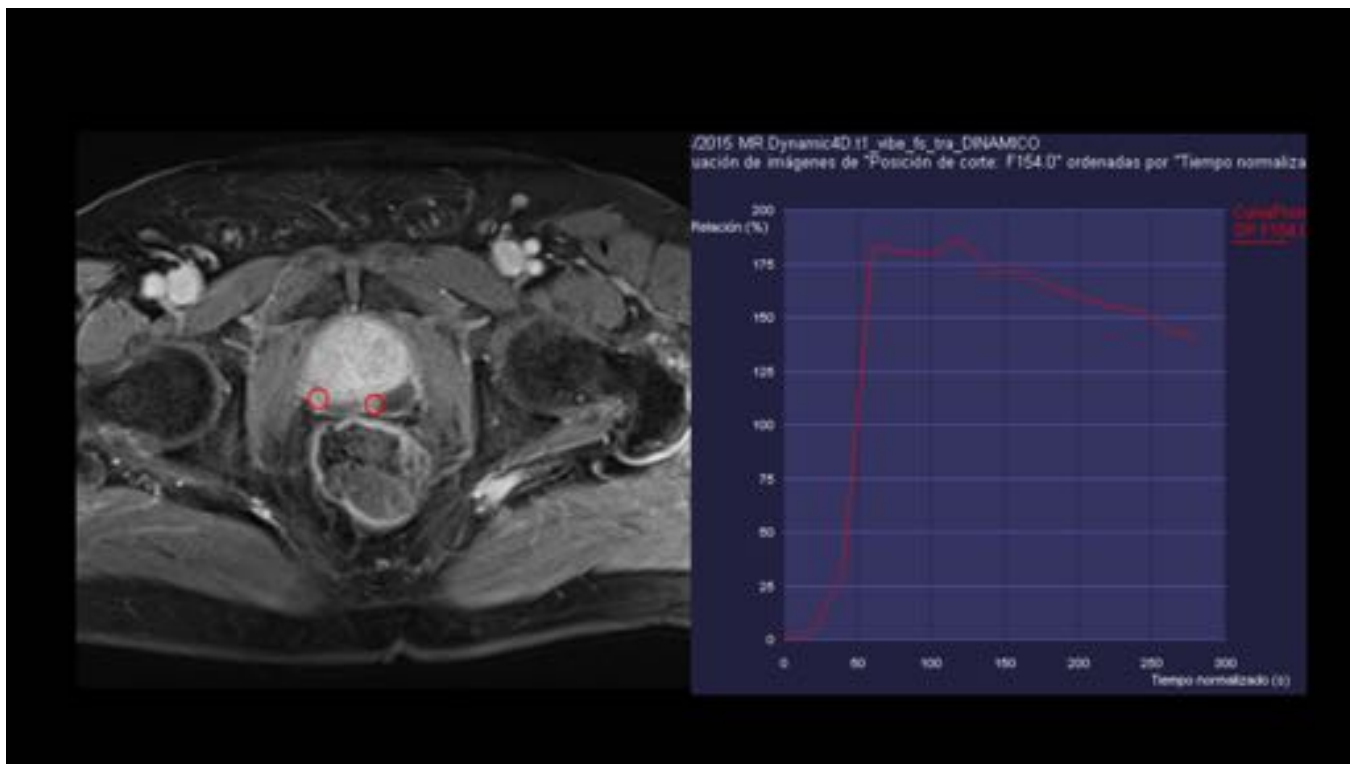


**Fig. 7:** Secuencias TSE T2 axial y coronal, donde se identifica lesión nodular hipointensa en zona periférica derecha.

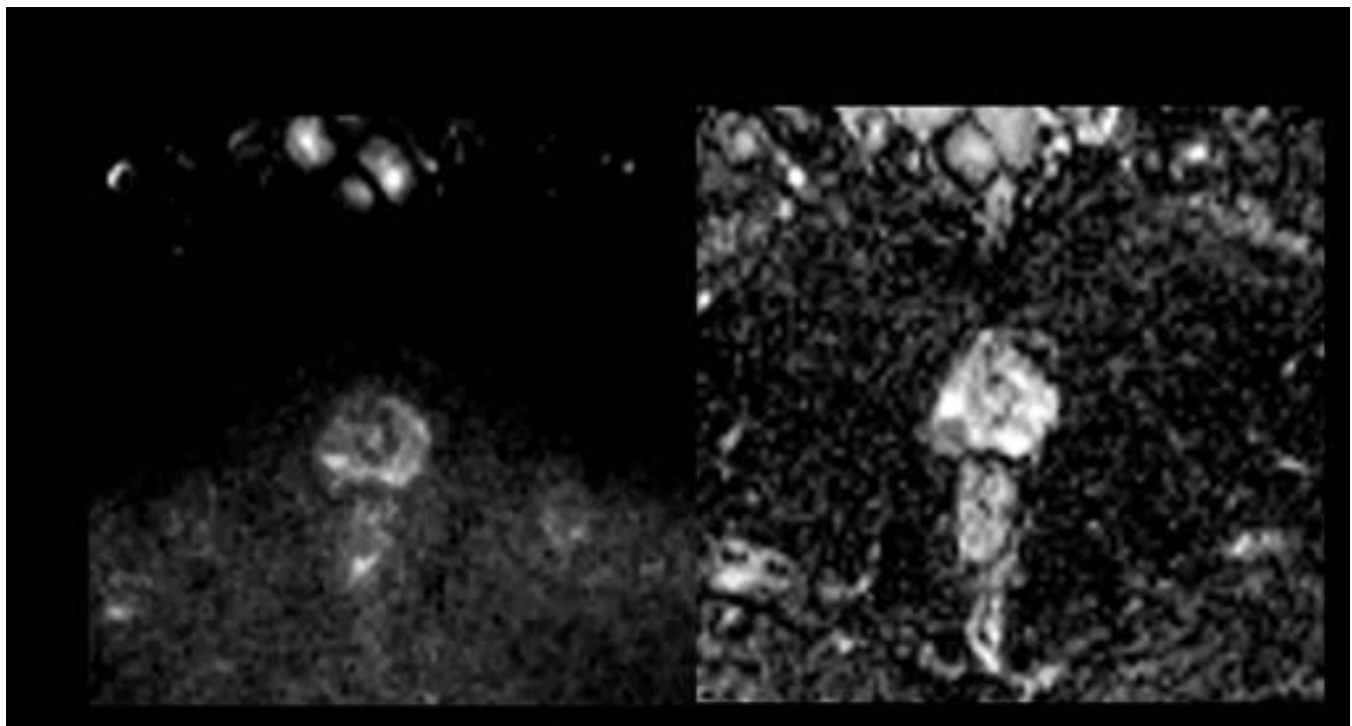


**Fig. 8:** Secuencias TSE T2 en planos axial y coronal respectivamente: Aumento de tamaño de la glándula central de aspecto heterogéneo, en relación con hiperplasia prostática de componente mixto ( glandular-hiperintensa v estromal-hipointensa). Impronta sobre el suelo vesical ( adenoma trilobular).



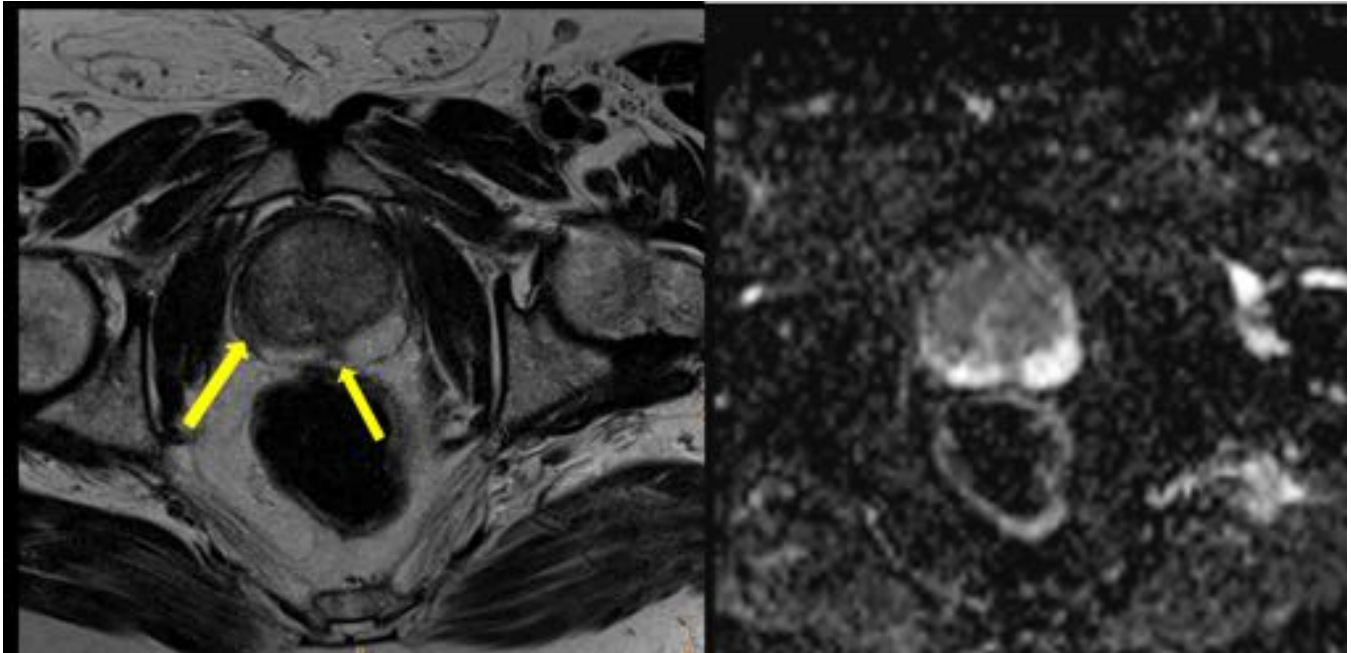


**Fig. 10:** Secuencia dinámica que muestra captación de contraste intravenoso de dos lesiones (ROI rojo) de lóbulo periférico prostático, las cuales presentan realce precoz en la curva intensidad-tiempo y un lavado rápido posterior. Hallazgos sugestivos de malignidad.

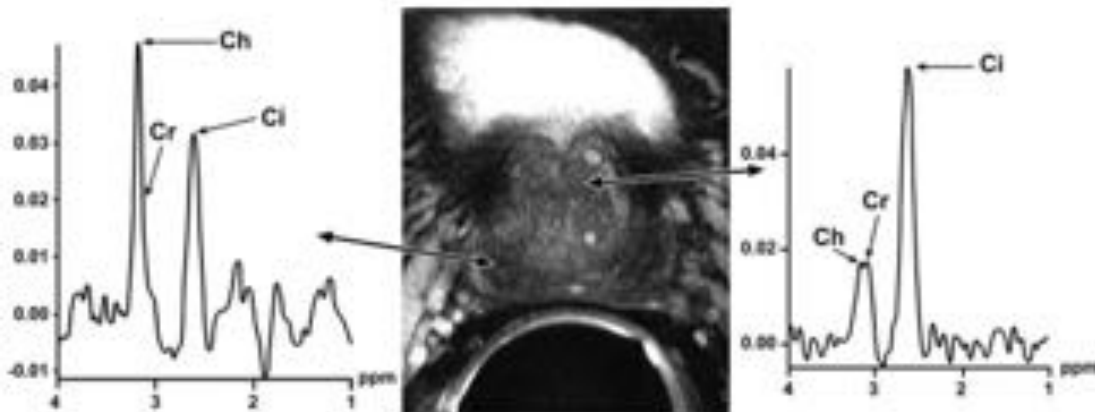


**Fig. 11:** Secuencias de difusión ( imagen izquierda) y mapa paramétrico ADC ( imagen derecha): se aprecia un pequeño foco de aumento de señal en lóbulo periférico derecho, que presenta restricción en el mapa paramétrico. Hallazgos sugestivos de carcinoma.





**Fig. 12:** TSE T2 axial (imagen izquierda) y mapa ADC (imagen derecha): En la secuencias TSE T2 se aprecian dos lesiones hipointensas respecto a la hiperintensidad normal de la zona periférica, situadas en el lado derecho y en línea media respectivamente. Ambas lesiones presentan restricción de su señal en el mapa de ADC, hallazgo sugestivo de malignidad.



**Fig. 13:** Paciente con biopsia positiva para adenocarcinoma prostático: Izquierda: Espectroscopia obtenida en área prostática con baja intensidad de señal en T2 , demostrando elevación de colina (ch) y creatina (cr), respecto al citrato (ci). Derecha: Espectroscopia obtenida en un área con intensidad de señal normal, que muestra dominancia del citrato, en contraposición con la anormal elevación de la colina y la creatina anterior.



---

**T - Tumor primario**

---

- TX No se puede evaluar el tumor primario
- T0 Ausencia de datos de tumor primario
- T1 Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen
- T1a El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido reseado
- T1b El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido reseado
- T1c Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])
- T2 Tumor limitado a la próstata<sup>1</sup>
- T2a El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
- T2b El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
- T2c El tumor afecta a los dos lóbulos
- T3 El tumor se extiende a través de la cápsula prostática<sup>2</sup>
- T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
- T3b El tumor invade una o ambas vesículas seminales
- T4 El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

---

**N - Ganglios linfáticos regionales<sup>3</sup>**

---

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis ganglionares regionales

---

**M - Metástasis a distancia<sup>4</sup>**

---

- MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia
- M0 Ausencia de metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia
- M1a Ganglios linfáticos no regionales
- M1b Huesos
- M1c Otros focos

---

<sup>1</sup> Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.

<sup>2</sup> La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

<sup>3</sup> Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.

<sup>4</sup> Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

---

**Fig. 14:** TNM próstata

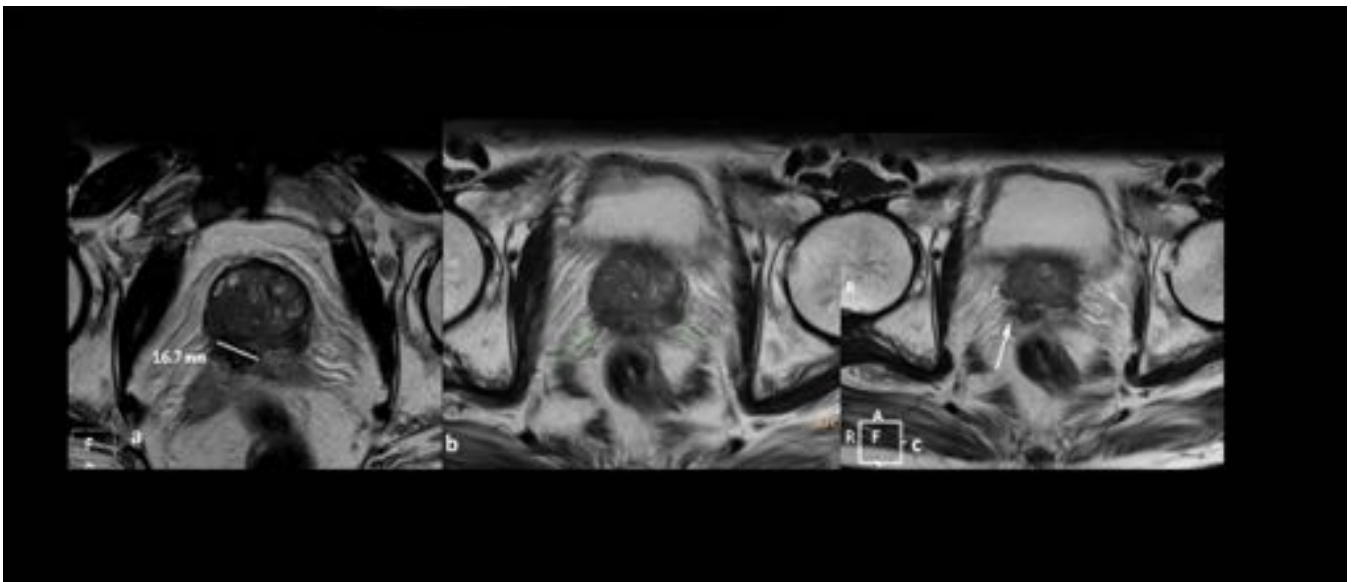
### Criterios de extensión extracapsular:

- Protrusión focal irregular, espiculada de la cápsula
- Pérdida de la hiposeñal normal de la cápsula
- Obliteración del ángulo rectoprostático
- Afectación o asimetría del plexo neurovascular, grasa periprostática
- Extensión a las vesículas seminales

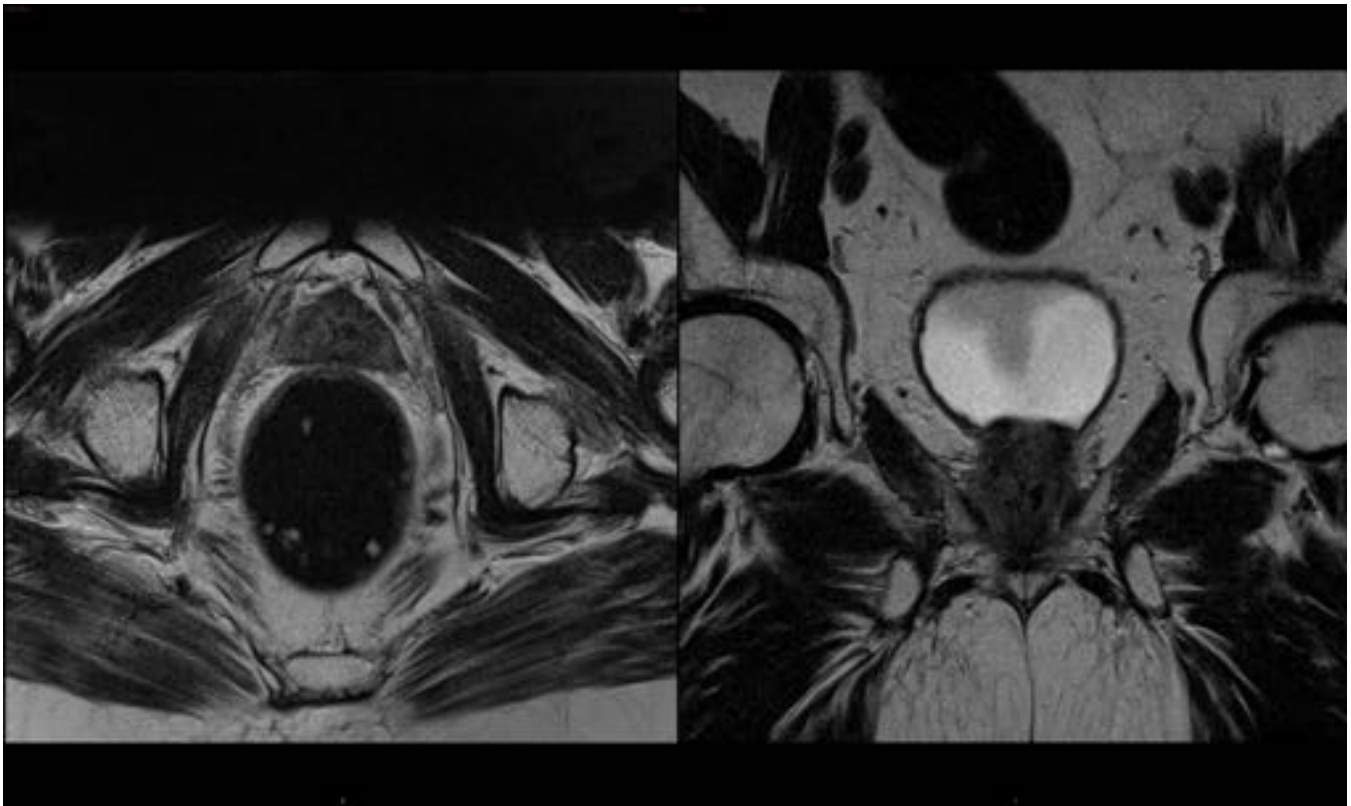
### Criterios de afectación de las vesículas seminales:

- Detección de focos de hipointensidad de señal que contactan directamente desde la base de la próstata.
- Detección de lesiones discontinuas respecto el tumor primario

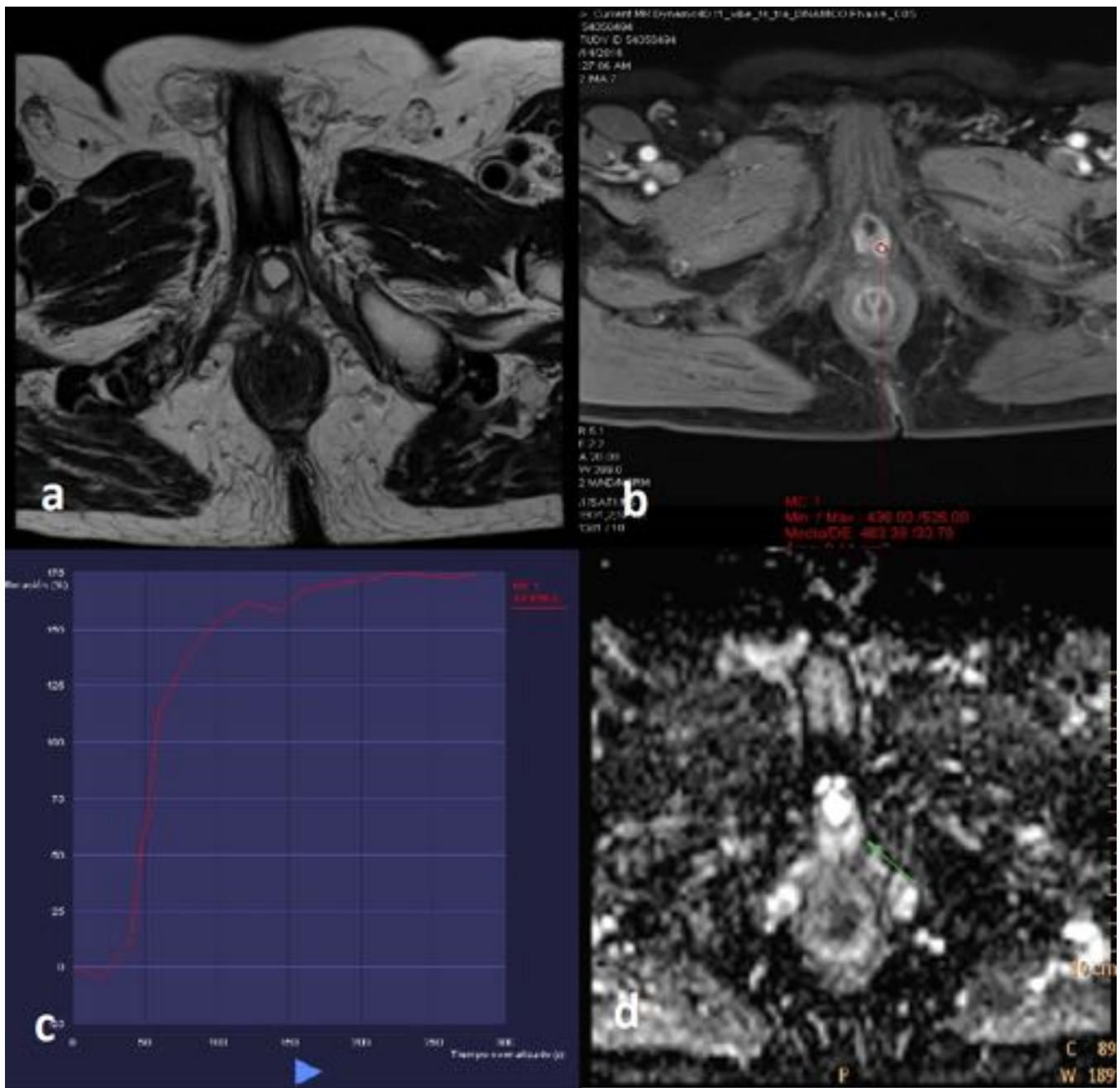
**Fig. 15:** Criterios de extensión extracapsular



**Fig. 16:** Secuencias T2 en diferentes niveles de un mismo paciente con Ca. de próstata biopsiado Gleason 7. Lesión hipointensa en lóbulo periférico derecho, que sobrepasa la cápsula, la cual pierde su hiposeñal normal (a,b), obliteración del ángulo rectoprostático (b) y extensión a las vesículas seminales (c)



**Fig. 17:** Secuencias TSE T2 axial y coronal, respectivamente, apreciándose próstata de tamaño disminuido, con pérdida de la delimitación anatómica de la misma y con una baja intensidad de señal, secundaria a cambios post radioterapia.



**Fig. 18:** Secuencias TSE T2 (a), RM dinámica (b), curva intensidad-tiempo (c) y mapa paramétrico ADC (d): Paciente sometido a prostatectomía radical, sin evidenciar alteraciones a nivel de la anastomosis vesicouretral. En las secuencias funcionales no se aprecian alteraciones significativas, obteniendo una curva intensidad-tiempo de ascenso precoz pero con ascenso progresivo posterior. Hallazgos compatibles con tejido fibrótico cicatricial.

## Conclusiones

- La RM se ha convertido en la mejor prueba de imagen para la estadificación del cáncer de próstata.

- Además de la imagen anatómica, nos aportará información funcional mediante secuencias de difusión, espectroscopia y estudio dinámico.
- Probablemente se convertirá en un futuro en una herramienta activa y fundamental en el screening de Ca de próstata y en herramienta clave para el manejo terapéutico.

## **Bibliografía / Referencias**

- Functional MR Imaging of Prostate Cancer. Young Jun Choi, MD. Jeong Kon Kim, MD. Namkug Kim, MS. Kyoung Won Kim, MD. Eugene K. Choi et al.
- Pretreatment Evaluation of Prostate Cancer: Role of MR Imaging and H MR Spectroscopy. Filip G. Claus, MD, PhD. Hedvig Hricak, MD, PhD. Robert R. Hattery, MD.
- Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. David Bonekamp, MD, PhD. Michael A. Jacobs, PhD. Riham El-Khouli, MD. Dan Stoianovici, PhD. Katarzyna J. Macura, MD, PhD.
- Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata J.C. Vilanova, J. Comed, R. Garcia-Figueirase, J. Barceló y M. Boada.
- Guía clínica sobre el cáncer de próstata. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegand, F. Zattoni.
- Puntaje de Gleason en cáncer de próstata: Correlación de la biopsia por punción y prostatectomía radical. Oscar Tapia E., Enrique Bellolio J., Juan Carlos Roa S., Pablo Guzmán G., Miguel Villasca H., Juan Carlos Araya O.