

## Efecto diagnóstico de los cortes histológicos en biopsias de próstata por aguja

### Diagnostic effect of histologic sampling of prostatic needle biopsies

Enma Elisa Castillo-Jiménez\*, Carlos Fernando Bendaña-Láinez\*\*

#### Resumen:

**Objetivo.** Determinar la cantidad de láminas y cortes histológicos en biopsias de próstata por aguja que se necesita para detectar el 100% de casos de carcinoma en el Hospital Escuela de Tegucigalpa.

**Materiales y Métodos.** En 263 biopsias de próstata por aguja recibidas en el Departamento de Patología del Hospital Escuela de enero 2002 a junio 2004, se revisó rutinariamente la primera lámina obtenida, reportándose las positivas por carcinoma; los bloques de las biopsias restantes, con diagnóstico inicial de Negativo por Malignidad, Neoplasia Intraepitelial Prostática ó Atipia Glandular Focal, fueron desgastados completamente para determinar cambios diagnósticos en láminas adicionales.

**Resultados.** Un total de 192 biopsias cuyos bloques fueron sometidos a desgaste completo, quince biopsias mostraron cambio en el diagnóstico, detectándose un 3.13% más de casos de carcinoma. La sensibilidad para detectar cáncer en la primera lámina fue de 90%, comparado con 95% al desgastar el bloque.

**Conclusión.** Una muestra histológica de al menos dos láminas con siete cortes por biopsia, es necesaria para detectar el 100% de casos de carcinoma de próstata.

**Palabras Clave.** biopsia por aguja, cáncer de próstata, procesamiento del tejido.

Negative for Malignancy, Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Focal Glandular Atypia, underwent complete histologic sampling to find out a new diagnosis on additional slides.

**Results.** A total of 192 prostate biopsy blocks underwent complete sampling, fifteen biopsies showed a new diagnosis, detecting 3.13% more cases of prostate carcinoma. The sensibility to detect cancer on the first single slide was of 90% compared with 95% of complete histologic sampling.

**Conclusion.** Histologic sampling of at least two slides with four sections per biopsy specimen, allowed detection of 100% of carcinoma cases in prostate needle biopsies.

**Key Words:** needle biopsy, prostate cancer, tissue processing.

#### Introducción

El Carcinoma de próstata es la neoplasia interna maligna más frecuente en varones<sup>(1,2)</sup> responsable de un 10% de muertes por neoplasias en hombres en Estados Unidos, colocándolo como la segunda causa de muerte en ese país<sup>(1,3)</sup>. Además de presentarse como neoplasia mortal, existe otra forma anatómica, más frecuente aún, que es la forma casual descubierta como un foco microscópico de cáncer en las muestras quirúrgicas o en el estudio postmortem, cuyo comportamiento biológico es impredecible<sup>(2)</sup>. En Honduras, según la base de datos del año 2002 de la OMS, el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar tanto en incidencia y como causa de muerte en varones después de las neoplasias de piel<sup>(4)</sup>.

La biopsia por aguja de próstata, aunque realizada con una variedad de

#### Abstract:

**Objective.** To determine the number of histologic slides and sections needed in prostate needle biopsy specimens, to detect 100% of cases of prostate carcinoma at the Hospital Escuela of Tegucigalpa.

**Materials and Methods.** 263 prostate needle biopsies received in Pathology Department at the Hospital Escuela between January 2002 and June 2004; the cases with evidence of carcinoma on the first slide were reported; the blocks of the rest of the biopsies with an initial diagnosis of

\*Residente IV año del postgrado de Anatomía Patológica, Departamento de Patología, Hospital Escuela, Tegucigalpa.

\*\*Médico Patólogo, Profesor Titular III de la UNAH, Tegucigalpa, Honduras.

particularidades según la institución, es el método diagnóstico más ampliamente utilizado para diagnosticar el cáncer de próstata<sup>(5,6)</sup>. En patología quirúrgica el estudio del tejido prostático de biopsias por aguja para la detección de cáncer es un tema controversial, pues es cuestionable la adecuación de la muestra y el método utilizado en cada laboratorio en el abordaje de este tipo de material. Lo anterior dependerá fundamentalmente de la cantidad, calidad y forma de obtención del tejido<sup>(3,6,7)</sup>, el calibre de la aguja utilizada<sup>(8)</sup>, y otras condiciones presentadas durante el procedimiento<sup>(5,9)</sup>.

En lo que al patólogo concierne, muchas instituciones han recomendado la práctica de obtener, por cada bloque de parafina, al menos tres láminas con varios niveles de cortes cada una<sup>(6,7)</sup>; otros mencionan específicamente cinco láminas con tres cortes cada una ó al menos muestrear tres niveles al 25, 50 y 75% del espesor de un bloque<sup>(8,10)</sup>, según los hallazgos obtenidos con las poblaciones por ellos estudiadas y las condiciones de su institución; en el Hospital Escuela no hay experiencia respecto a la forma ideal de manejar este tipo de biopsias.

Un estudio internacional reportó que la preparación histológica de un bloque de parafina completo de biopsias de próstata por aguja requirió un promedio de 27 láminas por bloque, con una media de 4 cortes de 5 micras de espesor cada uno por lámina<sup>(6)</sup>. Sin embargo, por limitantes económicas, de procesamiento del tejido y de tiempo de análisis, en muchos lugares se suele limitar la cantidad de material a procesar, variando ésta enormemente de un laboratorio a otro. El precio actual de una lámina teñida en hematoxilina-eosina (H/E) en promedio es de 6.42 dólares para tejido pequeño como el obtenido en biopsias por aguja de próstata<sup>(12,13,14)</sup>.

En publicaciones del tema, se ha reportado que el urólogo toma al menos 10 cilindros de tejido prostático por paciente<sup>(3)</sup>, siendo lo recomendable al menos 6 cilindros<sup>(15)</sup>, con

muestras separadas por lóbulos (biopsia sextante), con o sin guía radiológica de apoyo, pues la biopsia por aguja sin esta guía en lesiones palpables ha reportado hasta un 40% de falsos negativos<sup>(16)</sup>.

En el Hospital Escuela de Tegucigalpa las biopsias de próstata que se realizan por vía transrectal requieren de una aguja de calibre 18-20, la mayoría de las veces sin ayuda radiológica.

El objetivo del presente estudio es determinar en nuestro medio, especialmente en el Hospital Escuela de Tegucigalpa, la cantidad de láminas y cortes histológicos en biopsias por aguja de próstata que se necesitan para detectar el 100% de casos de carcinoma prostático, verificando además la validez del procedimiento que actualmente se realiza en este tipo de biopsias. La información así obtenida permitirá tener una mejor aproximación diagnóstica en la primera biopsia realizada al paciente con la mayor reducción posible de falsos negativos.

## **Materiales y Métodos.**

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y analítico de todas las biopsias por aguja de próstata recibidas en el Departamento de Patología del Hospital Escuela en el período comprendido de enero del 2002 a junio del 2004, acumulando un total de 263 biopsias fijadas previamente en solución de formalina al 10%.

El manejo de la biopsia se realizó en varias fases, descritas a continuación:

**FASE I:** Todas las muestras recibidas fueron procesadas de forma rutinaria en el Laboratorio de Patología, hasta obtener finalmente el bloque de parafina; cada bloque fue sometido a varios cortes de 5 micras, los que posteriormente se colocaron en una lámina inicial teñida con la coloración de hematoxilina-eosina (H/E) para obtener al microscopio un diagnóstico inicial.

**FASE II:** A las biopsias que dieron como diagnóstico inicial Carcinoma de próstata,

no se les realizó ningún otro procedimiento y se reportaron como tales.

**FASE III:** Los bloques de las biopsias con diagnósticos iniciales de Negativo por malignidad (NPM), Atipia Glandular Focal (AGF), Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP) y las identificadas Inadecuadas para diagnóstico, fueron desgastados por completo, y las láminas resultantes enumeradas de manera secuencial, y posteriormente revisadas para verificar nuevos hallazgos histológicos.

**FASE IV:** Se reunió la siguiente información en un instrumento de recolección de datos: edad del paciente, nivel de Antígeno Prostático Específico (PSA) obtenidos de la hoja de solicitud de biopsia; además de el número de cilindros enviados, total de láminas y de cortes realizados en general y en cada biopsia, diagnóstico inicial, número de lámina y corte adicional en que se empezó a ver nuevos cambios, número de lámina y corte en que se dejó de ver los nuevos cambios, diagnóstico final, puntaje de Gleason<sup>(1,3)</sup> en el caso de las biopsias que resultaron con diagnóstico de carcinoma.

**FASE V:** Se introdujo la información en una base de datos y fueron agrupados por año y por diagnósticos. Se formaron subgrupos según el diagnóstico inicial (Carcinoma, NPM, AGF, NIP e Inadecuadas), consignándose luego los diagnósticos finales (Carcinoma, NPM, AGF, NIP, Inadecuadas) de las biopsias que fueron sometidas a desgaste del bloque. Se hizo el cálculo de frecuencias porcentuales de las variables, promedios y rangos cuando fue necesario, utilizando también el programa de EPI-INFO versión 3.01 del 2003 y EPIDAT versión 3.0 del 2004 (OPS/Xunta de Galicia).

Las principales categorías diagnósticas para biopsias por aguja<sup>(17)</sup> se definieron así:  
-*Negativo Por Malignidad (NPM)*: tejido sin evidencia de neoplasia, que incluye las biopsias de hiperplasia glandular o estromal prostática, atrofia, prostatitis.

-*Atipia Glandular Focal (AGF)*: casos en los que la histología revela un foco muy pequeño y/o glándulas citológicamente atípicas, pero que no llegan a reunir criterios para clasificarlas dentro de los parámetros de neoplasia<sup>(18,19)</sup>.

-*Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP)*: glándulas con neoplasia intraluminal, que aún no muestran evidencia de invasión estromal<sup>(18,19)</sup>. En este apartado se incluye tanto el NIP de alto grado (NIP-AG) como el de bajo grado (NIP-BG), éste último debido a las recientes publicaciones que lo sitúan como otro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata<sup>(20)</sup>.

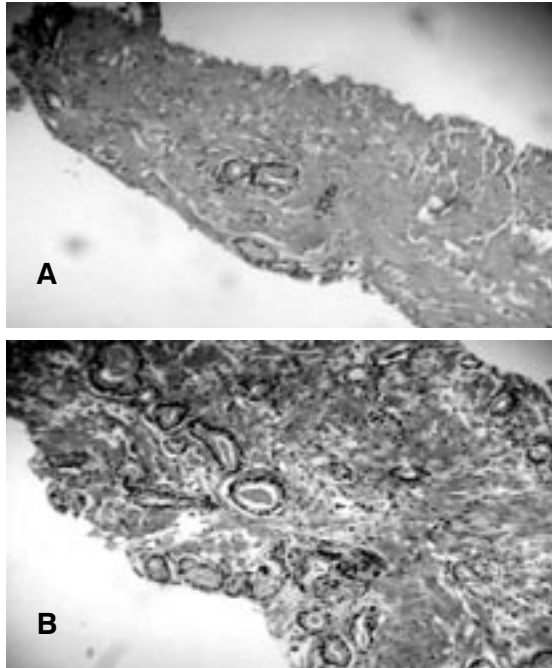
-*Carcinoma Prostático*: presencia histológica de neoplasia epitelial invasiva<sup>(8,18,19,21)</sup>.

-*Inadecuada para diagnóstico*: muestras con escaso material sin componente glandular, otros tejidos no prostáticos (vesículas seminales, pared de colon)<sup>(22)</sup>.

## Resultados.

Se estudió un total de 263 biopsias por aguja fina de próstata; de pacientes entre los 48 y 94 años de edad (media 70.4 años), y un 4.2% (11 casos) en los que la edad no fue consignada; con niveles de PSA entre 4.8 y 632 ng/ml (media de 43), en el 62% (161 casos) no venía este dato consignado. Se revisó un total de 1,282 láminas con 4,325 cortes. El promedio de cilindros por biopsia recibidos fue de 4.3 (rango de 1 a 8).

Del total, 71 (27%) biopsias demostraron carcinoma en la primera lámina revisada y fueron reportadas así. Las 192 (73%) biopsias restantes que presentaban diagnósticos de NPM, AGF, NIP e Inadecuadas fueron sometidas a desgaste completo del bloque, y de éstas 7.8% (15 biopsias) presentó cambios con respecto al diagnóstico inicial (figura 1).



**Figura 1.** Ejemplo de biopsia con cambio en el diagnóstico:  
 A) atipia glandular focal en la primera lámina.  
 B) mayor número de glándulas características de carcinoma, que aparecen en la segunda lámina adicional.

El 92.2% de los bloques desgastados (177 biopsias) no mostró ningún cambio adicional significativo.

Estas biopsias sometidas a desgaste, fueron evaluadas en un promedio de 6 láminas (rango de 2 a 14) por cada biopsia, y un promedio de 21.3 cortes (rango de 3 a 52) por biopsia.

Los datos presentados en la [tabla 1](#) demuestran lo siguiente:

Del universo de 263 biopsias, quince presentaron cambio en el diagnóstico al ser sus bloques desgastados; el 83.3% (13 de 15 casos) comenzó a mostrar el nuevo cambio en la segunda lámina, y el 100% de las biopsias mostró el nuevo cambio en los primeros 7 cortes; variando el número de lámina y corte en que dejaron de verse los cambios. Ninguna biopsia mostró cambios más allá de la novena lámina. El 53.3% de las biopsias con cambio lo hicieron a Carcinoma (8 casos), 26.7% a NIP (4 casos) y el 20% cambió a AGF (3 casos).

Ninguna de las biopsias inicialmente inadecuadas para diagnóstico mejoró la calidad de la muestra después del desgaste del bloque al que fueron sometidas.

El 60% de los pacientes cuyas biopsias mostraron cambio en el diagnóstico, tenían un PSA mayor de 10 ng/ml, con un 40% (6 de 15) en los que el nivel de PSA no fue documentado. En estas quince biopsias con cambios, el número promedio de cilindros fue de 4.5 (rango de 1 a 7 cilindros).

Del grupo de 171 biopsias con diagnóstico inicial de NPM, se detectó 12 biopsias (7%) con cambio en el diagnóstico, 10 de ellas a partir de la segunda lámina; cinco de los casos cambiaron a carcinoma, cuatro cambiaron a NIP y 3 de ellos lo hicieron a AGF.

En las 10 biopsias con diagnóstico inicial de AGF se detectó 2 biopsias con cambios (20%), ambos cambios se presentaron en la segunda lámina y en ambas el nuevo diagnóstico fue carcinoma.

De 3 biopsias inicialmente dadas como NIP, 1 biopsia presentó nuevo diagnóstico (33.3%) a partir de la segunda lámina, dicho cambio fue a carcinoma.

Al final, del total de las 263 biopsias (con devaste y sin desgaste del bloque) se reportó un total de 79 casos con diagnóstico de Carcinoma de próstata (30%), 159 NPM (60.5%), 11 con diagnóstico de AGF (4.2%) y 6 NIP (4 de bajo grado y 2 de alto grado) que representan el 2.3% de los diagnósticos, con 8 biopsias inadecuadas (3%).

Los 79 pacientes con diagnóstico de carcinoma presentaron edades comprendidas entre los 54 y 94 años (promedio de 80.5 años); y el 60% de los pacientes con PSA consignado presentó niveles mayores de 50 ng/ml, con un rango de 10 a 632 ng/ml.

**Tabla 1.**  
DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN CAMBIOS DIAGNÓSTICOS EN EL DESGASTE DEL BLOQUE.

No. de caso	Edad años	Nivel PSA (ng/ml)	No. de cilindros	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final	Lámina inicio/ fin cambio	Corte inicio/fin del cambio
1	78	NC	5	NPM	CA	2 / 5	3 / 14
2	79	AUM	4	NPM	AGF	3 / 7	5 / 23
3	76	24.8	7	NPM	CA	5 / 9	7 / 23
4	68	17.5	4	NPM	NIP-AG	2 / 6	3 / 18
5	68	NC	5	NPM	NIP-BG	2 / 3	4 / 8
6	75	27	4	NPM	CA	2 / 8	3 / 29
7	66	10	1	NPM	NIP-BG	2 / 2	3 / 6
8	79	NC	6	NPM	CA	2 / 4	5 / 17
9	74	16	6	NPM	NIP-BG	2 / 7	4 / 13
10	79	11.2	5	NPM	AGF	2 / 6	4 / 12
11	71	NC	6	NPM	AGF	2 / 3	4 / 7
12	81	NC	3	NPM	CA	2 / 4	6 / 14
13	72	69.9	3	AGF	CA	2 / 4	4 / 18
14	NC	10.8	3	AGF	CA	2 / 2	5 / 6
15	68	10	6	NIP-AG	CA	2 / 7	4 / 24

NC=no consignado. AUM=aumento no cuantificado del PSA. NPM=negativo por malignidad. CA=cáncer. AGF=atipia glandular focal. NIP-BG/AG=neoplasia intraepitelial prostática de bajo grado/alto grado.

El puntaje de Gleason fue consignado por el patólogo en un 82.28% de los casos (65 de 79) y varió entre 2 y 10 puntos, siendo 6 el puntaje de Gleason más frecuente (24.6%, 16 de 65 casos con Gleason reportado). Seis de los 79 casos (7.6%) reportaron invasión perineural; en ninguno se encontró extensión periprostática, y en uno se documentó NIP concomitante.

La sensibilidad para detectar Cáncer con el método vigente de procesamiento de biopsias en el Departamento de Patología del Hospital Escuela fue del 90%, y con el desgaste del bloque en cada biopsia fue de 95%, detectándose de esa forma 3.13% (15) nuevos casos de carcinoma de próstata.

## Discusión.

El muestreo histológico adecuado de las biopsias por aguja de próstata varía según reportes de cada institución y sus particularidades, y esto además parece estar condicionado a la cantidad y calidad de la muestra enviada<sup>(3,10)</sup>. Factores como la elección de los pacientes, el tipo de aguja,

la cantidad, el tamaño y la forma de enviar los cilindros y el uso de apoyo radiológico son inherentes al urólogo, quedando al patólogo la responsabilidad de garantizar una adecuada representación del tejido recibido y hacer una óptima interpretación del mismo.

Se requiere de gran cantidad de material y tiempo para estudiar completamente un bloque del tejido prostático<sup>(6)</sup>, lo que aumenta cuantiosamente los costos, siendo ésto una limitante muy importante.

La detección del 100% de nuevos casos de carcinoma en este estudio requirió llegar hasta un total de 5 láminas y 7 cortes para empezar a visualizar los cambios diagnósticos, situación que en la práctica vigente del Hospital Escuela y según los costos de cada lámina, equivale a elevar aproximadamente cinco veces el costo actual. En el caso de detección de NIP y AGF fue necesario llegar sólo a 3 láminas y 5 cortes para ver los nuevos cambios, variando en todos los casos el número de láminas y cortes en que se dejaron de ver

los cambios en cada situación; llegándose a visualizar cambios inclusive hasta en la lámina 9 y el corte 29 adicionales.

Por lo anterior, es desde todo punto de vista importante protocolizar el número ideal de láminas y cortes en las biopsias por aguja de próstata a realizar. Se concluye que el método ideal como práctica de rutina para el procesamiento del tejido prostático obtenido en biopsias por aguja en este Hospital, es obtener una muestra histológica de al menos dos láminas con siete cortes por bloque, para garantizar la detección del 100% de casos de carcinoma de próstata, detectando además de esta forma el 100% de casos de NIP y AGF en nuestra población.

El número de cortes depende en gran medida del tamaño de los cilindros y de la manera en que el histotecnólogo los coloque en cada lámina, siendo muy importante la interacción entre éste y el patólogo.

Los carcinomas con puntaje de Gleason de 1 y 2 no suelen ser óptimamente evaluados en las biopsias por aguja por lo que no deben ser reportados<sup>(3,16)</sup> pero toda biopsia por aguja de próstata con carcinoma debe ser clasificada con un puntaje de Gleason<sup>(22)</sup>.

Otros hallazgos como extensión del tumor, invasión perineural y extensión periprostática son criterios reportables y recomendables en el diagnóstico, así como la presencia de NIP concomitante con carcinoma<sup>(3,8,16,22,23)</sup>.

La edad del paciente y nivel de PSA encontrados en esta población concuerdan con lo reportado en otras poblaciones; la incidencia de AGF y PIN en biopsias por aguja variaron muy poco de el presente estudio con respecto a los trabajos revisados; se detectó un mayor número de casos de Carcinoma en relación a la literatura<sup>(1,2,3,6,8)</sup>.

El desgaste del bloque ó la toma de una nueva biopsia es imperativa en los casos dados como AGF ó PIN<sup>(8,18)</sup> debido

al porcentaje significativo reportado en la literatura de casos de carcinoma en las biopsias subsecuentes de esos pacientes<sup>(24,25)</sup>.

La ayuda de inmunohistoquímica no es imprescindible para la detección de carcinoma en las biopsias por aguja de próstata, pero ayuda a reducir el reporte de diagnósticos limítrofes<sup>(3,6,26,27,28)</sup>; sin embargo la detección de casos de AGF en este estudio no difiere mucho de la reportada en otros escritos al respecto<sup>(8,29)</sup>.

Aunque no concluyente en este estudio, el promedio de cilindros en las quince biopsias que mostraron cambios fue mayor (4.5 cilindros) al promedio general de las biopsias recibidas (4.3 cilindros por biopsia), situación que sugiere que un mayor número de cilindros, colocarlos extendidos sobre un papel<sup>(9)</sup> y más aún, con la ayuda de una guía ultrasonográfica<sup>(16,30)</sup> mejorarían la sensibilidad de los estudios por aguja fina en próstata. Además se ha documentado ya, que entre mayor el número y longitud de los cilindros, menor error hay en la gradación del puntaje de Gleason<sup>(15)</sup>.

Finalmente, debido a que un mayor número de casos de carcinoma es detectado al desgastar los bloques de las biopsias de próstata por aguja, se justifica y recomienda la implementación de este procedimiento en el Departamento de Patología del Hospital Escuela.

## Agradecimientos

-Al grupo de Patólogos y demás personal del Departamento de Patología del Hospital Escuela quienes gustosamente brindaron su tiempo, habilidades y conocimientos en la realización de este trabajo.

-A los doctores Rolando Aguilera y Nicolás Sabillón por sus acertadas sugerencias en el análisis de este estudio.

## Referencias.

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby, London. 2004. Volume I: chapter 18, pages 1368-1387.
2. Cotran RS, Kumar V y Collins T. Robbins Patología Estructural y Funcional. Sexta Edición en español. McGraw-Hill Interamericana, España. 2000. Capítulo 23-Aparato Genital Masculino: 1069-1078.
3. Murphy WM. Perspectives In Prostatic Cancer-Not What's New, But What's True. ASCP Annual Meeting Courses. American Society for Clinical Pathology, U.S.A., 2003.
4. World Health Organization. WHO 2002 Update: Epidemiological Fact Sheet on Male Cancer: Honduras. Disponible en: <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>
5. Muzzonigro G, Galosi AB, Milanese G, Dellabella M, Montironi R. Fragments of prostatic biopsy: characteristics, dimensions, and number. Arch Ital Urol Androl. 2000 Dec; 72(4):145-9.
6. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic Effect of Complete Histologic Sampling of Prostate Needle Biopsy Specimens. Am J Clin Pathol 1998 Apr;109(4):416-22.
7. Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. Am J Clin Pathol. 1997 Jan;107(1):26-9.
8. Bostwick DG. Evaluating Prostate Needle Biopsy: Therapeutic and Prognostic Importante. Ca Cancer J Clin 1997;47:297-319.
9. Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendtner A, Bartsch G, Mikuz G. Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. Protate. 2000 Feb 1;42(2):124-9.
10. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? Am J Surg Pathol. 1999 Mar;23(3):257-62.
11. Lane RB Jr, Lane CG, Mangold KA, Jonson MH, Allsbrook WC Jr. Needle biopsies of the prostate: what constitutes adequate histologic sampling? Arch Pathol Lab Med. 1998 Sep;122(9):833-5.
12. Mass Histology Service. A Complete Referente Laboratory. (Publicación en serie electrónica) 2004 July 15. Disponible en:[www.masshistology.com/pricing.html](http://www.masshistology.com/pricing.html)
13. Diagnostic testing/Schedule of fees-Histopathology. (Publicación en serie electrónica) 2004. Disponible en: [www.radil.missouri.edu/info/DiagTesting/fees](http://www.radil.missouri.edu/info/DiagTesting/fees)
14. Tissue Procurement and Tissue Bank Core Facility-Services and Prices. (Publicación en serie electrónica) 2004 Oct 9. Musc Hollines Cancer Center. Disponible en: [http://hcc.musc.edu/research/shared\\_resources/pricestis.cfm](http://hcc.musc.edu/research/shared_resources/pricestis.cfm)
15. Ruijter E, van Leenders G, Millar G, Debruyne F, van de Kaa C. Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors. J Pathol. 2000 Oct; 192(2):229-33.
16. Rifkin M. Ultrasound of the prostate. Imagine in the diagnosis and therapy of prostatic disease. Second edition, 1997. Chapters: 1, 5, 12, 13 y 15.
17. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversias. J Urol. 2001 Aug;166(2):402-10.Review.

18. Bostwick DG, Foster CS. Pathology of the Prostate-Volumen 34 in the Series Mayor Problems in Pathology. W.B.Saunders Company, Philadelphia. 1998.
19. Humphrey PA. Prostate Pathology. American Society Clinical Pathology (ASCP), Chicago, 2003.
20. Goeman L, Joniau S, Ponette D, Van der Aa F; Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? Prostate Cancer Prostatics Dis. 2003;6(4):305-10.
21. Murali V, Lee MW, Tamboli P et al. Morphologic Criteria for the Diagnosis of Prostate Adenocarcinoma in Needle Biopsy Specimens. A Study of 250 Consecutive Cases in a Routine Surgical Pathology Practice. Arch Pathol Lab Med: 2001; Vol.126,No.5,pp.554-61.
22. van der Kwast ThH, Lopes C, Santoja C et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. J Clin Pathol 2003;56:336-340.
23. Epstein JI. Pathologic evaluation of prostate carcinoma: critical information for the oncologist. Oncology (Hunting). 1996 Apr;10(4):527-34; discussion 539,541-3.
24. Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol. 1997 Dec;21(12):1489-95.
25. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. J Urol. 2001 Sep;166(3):866-70.
26. Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic Uncertainty Expressed in Prostate Needle Biopsies. A College of American Pathologists Q-Probes Study of 15753 Prostate Needle Biopsies in 332 Institutions. Arch Pathol Lab Med: 1999; Vol.123,No.8,pp.687-692.
27. Torzón P, Humprey PA. Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. Am J Clin Pathol. 2000 Dec;114(6):896-909.
28. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. Tuors of the prostate gland, Seminal Vescicles, Male Urethra and Penis. Atlas Tumor Pathology of the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington. 2000. Third Series, Fascicle 28.
29. Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious small acinar proliferation. Arch Pathol Lab Med. 2000 Jan; 124(1): 98-107.
30. Liddell HT, McDougal WS, Burks DD, Fleischer AC. Ultrasound versus digitally directed prostatic needle biopsy. J Urol. 1986 Apr;135(4):716-8.