



Revista Internacional de Grupos de Investigación en Oncología

www.elsevier.es/regio



Revisión

Tratamiento focal en cáncer de próstata; expectativas y realidades del 2011

J. Rubio-Briones*, J. Domínguez-Escrig, M. Ramírez-Backhaus, A. Collado, A. Gómez-Ferrer, J. Casanova y E. Solsona

Servicio Urología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de diciembre de 2011

Aceptado el 16 de febrero de 2012

Palabras clave:

Cáncer de próstata

Tratamiento focal

Screening

Keywords:

Prostate cancer

Focal therapy

Screening

R E S U M E N

Los programas de detección precoz del cáncer de próstata, bien mediante programas poblacionales (en debate) o mediante *screening* oportunista, en la realidad conlleva un sobrediagnóstico y sobretratamiento en este tumor claramente reconocido por la comunidad urológica. A falta de mejores biomarcadores en este tumor, la respuesta a este problema se centra en la racionalización de los programas de *screening*, en la implementación de los protocolos de vigilancia activa y el desarrollo del tratamiento focal. Esta última alternativa confronta con la clásica heterogenicidad del cáncer de próstata y está actualmente en fase de desarrollo gracias a las mejoras radiológicas y tecnológicas que facilitan su implementación. Este artículo pretende analizar las expectativas y problemáticas en la actualidad de este novedoso enfoque terapéutico del cáncer de próstata

© 2011 Publicado por Elsevier España, S. L. Todos los derechos reservados.

Focal treatment in prostate cancer. Expectations and realities of 2011

A B S T R A C T

Diagnosis in prostate cancer is actually driven by poblational screening programs (under debate) and opportunistic screening, which is real life. But urologists all over the world clearly recognize overdiagnosis and consequently overtreatment linked to this fact. Awaiting new and better biomarkers in this tumour, the answer to the problem is faced by improving screening programmes, implementing active surveillance protocols and in the development of focal therapies. This last alternative argues the classical prostate cancer heterogenicity and is actually under research thanks to the development of radiologic and technologic improvements that makes it possible. This review paper aims to analyze the expectancy and drawbacks of this new therapeutic approach to prostate cancer nowadays.

© 2011 Published by Elsevier España, S. L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrubio@fivo.org (J. Rubio Briones).

Introducción

A lo largo del año 2010 se realizó el primer estudio poblacional de cáncer de próstata (CaP) en España, auspiciado por la Asociación Española de Urología y presentado en el Congreso Nacional de Urología en junio de 2011, realizado sobre 25 hospitales que representan el 20,5% de la población de nuestro país, demostrando una tasa estandarizada de incidencia del CaP de 81,25 /100.000 habitantes /año (rango 26-141), ligeramente superior a la europea (72,4/100.000/año)¹. El aumento de la incidencia de CaP que se ha producido en los últimos 20 años ha sido reflejado en otros estudios². Porcentualmente, el estudio de la AEU detecta un 37,48% y un 34,52% de CaP de riesgo bajo e intermedio respectivamente, correspondiendo el resto a CaP de alto riesgo, localmente avanzado o metastático.

El uso masivo del antígeno prostático específico (PSA) como *screening* oportunista y no poblacional explica sin duda no solo el incremento en incidencia, sino el descenso en mortalidad cáncer específica, tasado en el estudio reflejado previamente en 15/100.000 habitantes / año, dato refrendado en estadísticas de otros países europeos³. El *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ESRSPC) realizado sobre 182.000 varones en 7 países incluida España, demostró con 9 años de seguimiento una ratio de muerte por CaP en la rama sometida a *screening* de 0,80 (IC: 95% 0,65-0,98; P = 0,04), requiriendo someter a cribado a 1410 y tratar a 48 varones para ello⁴. Lo que es muy significativo es que los datos publicados de la rama sueca del ESRSPC, con un seguimiento de 14 años, nos muestran que la disminución del riesgo relativo de muerte por CaP en el grupo de *screening* frente al grupo control es de 0,40% (IC: 95%, 0,17-0,64), necesitando tratar solo 12 hombres de los diagnosticados para salvar a uno de morir por CaP⁵, datos comparables a los de programas con el cribado de cáncer de mama, actualmente cubierto por nuestras instituciones sanitarias.

Por lo tanto el *screening* de CaP, encubierto o poblacional, es una realidad justificada por el descenso de la mortalidad cáncer específica que conlleva y por ello debe ser apoyado y mejorado con nuevos biomarcadores desde nuestro punto de vista^{6,7}. La tasa de detección de tumores clínicamente localizados en campañas de detección precoz de cáncer de mama (63%), cuello de útero (55%) y colorrectal (39%) contrastan con la de CaP (90%), y sabemos que en el momento actual aproximadamente el 50% podrían corresponder a tumores sobrediagnosticados⁸. Frente a este problema socio-sanitario, surgen la vigilancia activa (VA) y el tratamiento focal (TF) como alternativas al tratamiento radical quirúrgico o radioterápico en sus distintas modalidades, para evitar la morbilidad asociada a ambos. Tanto la VA y sobre todo el TF deben sin embargo perfeccionarse y optimizar sus indicaciones para que puedan encontrar su sitio en la oferta terapéutica del CaP de riesgo bajo o intermedio, pero es muy posible que deban hacerlo para hacer frente al problema del sobrediagnóstico inducido por las campañas de *screening*.

Es factible que durante la próxima década asistamos a una ingente cantidad de publicaciones a cerca de ambas alternativas. La VA (diferente de la observación en CaP) ya

está más rodada con series que ofrecen resultados de tasas de progresión a tratamiento activo del 30% y tasas de progresión metastática asumibles, en torno al 1-2% a los 7 años⁹ y muchos servicios la asumimos dentro de nuestro quehacer diario. Sin embargo, el TF, condicionado, al igual que la VA, por la optimización de la biopsia y sobre todo por su dependencia tecnológica, está en una fase más inicial de desarrollo, sus resultados son preliminares y no se ha estandarizado su uso asistencial, considerándose ahora inadecuado fuera de ensayos clínicos. Sin embargo, esta fase se superará y deberemos esperar al desarrollo de ensayos clínicos que comparen la VA y el TF a largo plazo, para poder realmente acotar las indicaciones a ambas alternativas.

En este artículo nos disponemos a revisar la literatura en relación al TF de forma crítica, intentando objetivar sus posibilidades en el futuro pero resaltando también sus limitaciones en el presente.

Selección de candidatos a tratamiento focal

Desde una perspectiva clínica y práctica, podríamos inducir los diferentes criterios de selección de pacientes para VA para ofertar a pacientes el TF. Sin embargo, desde un prisma científico esto no sería correcto y los criterios de inclusión de pacientes en VA o TF deberían establecerse tras ensayos clínicos randomizados de los que, como hemos citado previamente, estamos lejos de conocer sus resultados.

Se han propuesto en reuniones de expertos paneles con criterios clínicos para TF que incluyen CaP con cT1-2a y PSA < 10 ng/ml y PSA_d < 0,15 y requisitos de biopsia inicial mínima de 10 cilindros con 2 cilindros más por cada 10 g de próstata a partir de 40 g hasta un máximo de 18 cilindros. En cuanto al informe patológico de la biopsia, no debe haber Gleason 4 o 5 ni un porcentaje de cilindros afectados superior al 33% de los realizados, ni una longitud de CaP en un único cilindro de más de 7 mm ni una longitud sumada en el total de cilindros positivos de más de 10 mm¹⁰. Sin embargo, si la variabilidad de dichos criterios ya se refleja en las series de VA⁹, en las series de TF aún sea aún mayor. Sirvan de ejemplo series de TF que incluyen pacientes con Gleason ≥ 8^{11,12} o la inclusión de cualquier nivel de PSA en otras¹³, circunstancia que no se da en series de VA.

Esta incertidumbre radica en nuestra opinión en dos realidades; la primera es que los factores clínico-patológicos clásicos como el estadio local, el PSA y el Gleason en biopsia no son perfectos a la hora de clasificar el riesgo de un CaP y aquí radica el reto de nuevos biomarcadores moleculares que nos ayuden en este punto. La segunda es que la unilocalidad y la unifocalidad, conceptos en los que teóricamente se fundamenta el TF, son inducidas de series de prostatectomía radical y no de biopsias, que es el escenario de donde se planifica un TF.

Unifocalidad y concepto de lesión índice o índice

La multifocalidad (56-87%) es en el CaP mucho más frecuente que la unifocalidad (13-44%)¹⁴ y ese es el dato que muchas

veces hemos argüido frente a un paciente cuando éste nos ha preguntado si sería posible el tratamiento de su foco tumoral de forma aislada, como sabe se hace en otro tipo de tumores. Sin embargo, así como en otros tumores como el cáncer de mama la multifocalidad obedece a unos criterios muy definidos, esto no está clarificado en CaP y también depende de cómo se analice la pieza de prostatectomía. Tampoco está resuelta a nivel molecular si los distintos focos tumorales son de diferente patogenia (teoría multiclonal) o todos dependen de la misma cascada mutagénica y por tanto guardan similitud en su patogenia (teoría uniclonal).

En la tabla 1 se reflejan las tasas de unilateralidad descritas en series de prostatectomías¹⁵⁻¹⁸. De la revisión de la literatura se deduce que entre el 10-20% de CaP de bajo riesgo son candidatos a TF.

El concepto de lesión índice o índice surge del análisis patológico de las piezas de prostatectomía y viene a proponer que el pronóstico de un CaP viene marcado por las características de la lesión dominante o más grande de la pieza de prostatectomía. En la literatura de TF son más las series que apoyan esta hipótesis^{16,19-21} (basándose en que la suma de los volúmenes tumorales de los focos no índice (media 0,6 cc) nunca llega a de la lesión índice y que el Gleason 1º y 2º coincide en un 97% y en un 68% entre la lesión índice y las satélites, siendo raro un mayor score en las satélites. Frente a estos datos, otros autores argumentan que en piezas de prostatectomías radicales se han objetivado criterios patológicamente relevantes (Gleason \geq 8, enfermedad extracapsular, invasión de vesículas seminales o afectación de más del 15% del lóbulo) en las lesiones no índice hasta en un 24% de las mismas^{22,23}.

Quizá más relevantes aún serían los datos de las 525 prostatectomías radicales derivadas del estudio de *screening* de CaP inglés PROTEC-T, que demostró unifocalidad en 100 de las piezas, que añadidas a 73 casos más de CaP multifocales, pero con focos satélites insignificantes sumaban 173/525 casos (33%) candidatos pues a TF. Los autores revisan las anatomías patológicas de dichos casos obteniendo un 24% de Gleason 4, un 2% de Gleason 6 pT3 y lo que es más significativo, del resto de esas piezas, el 36% corresponderían a CaP insignificante por criterios de Epstein (volumen tumoral $<$ 0,5 ml, Gleason score $<$ 6 y \leq pT2), cifra que se ampliaría hasta un 56% siguiendo unos criterios patológicos de CaP insignificante más laxos que los de Epstein (cualquier volumen, \leq pT2, Gleason score $<$ 6, no invasión linfo-vascular), deduciendo que finalmente tan solo el 18% y el 35% de los tumores candidatos a TF serían unifocales

y patológicamente significativos dependiendo de los criterios de significación patológica utilizados²⁴.

Optimización de la biopsia

Lo que la comunidad urológica no pone en duda es que el futuro de la VA y sobre todo del TF dependen de la optimización de la biopsia y del perfeccionamiento de las técnicas radiológicas que permitan una mejor caracterización y localización del CaP. La biopsia sextante, curiosamente en la que se basa el ESRSPC por el periodo en que éste se formuló, ha sido superada por la que actualmente se considera de elección de forma inicial (10-12 cilindros) por su mejora en tasas de detección rentabilizando así la primera biopsia. Pero ello no esconde que aunque se haga de forma normatizada y guiada por ecografía transrectal, puede inducir a errores hasta en un 50% de los casos. Cuando el planteamiento para optimizar la tasa de detección de tumores unilaterales ha sido incrementar hasta 24 el número de cilindros, se han obtenido 115/203 (56,7%) casos con tumor unilateral en la biopsia; sin embargo, el análisis patológico de esas piezas de prostatectomía objetiva que solo el 22,6% eran realmente unilaterales, y cuando solo analizamos los CaP de bajo riesgo, la tasa de unilateralidad en pieza es de 27%), demostrando así que probablemente incrementar de forma normatizada el número de cilindros no sea la solución²⁵.

Sabemos que la utilización de planillas de braquiterapia para realizar biopsias masivas mejora lógicamente las tasas de detección de CaP (47-70%) frente a la biopsia de 10-12 cilindros estándar (29-34%). Sin embargo, no es ese el único objetivo que perseguimos, pues podemos con ello incrementar la tasa de detección de CaP no significativo. Además, si consideramos que un tumor es insignificante si mide menos de 5 cc, en una próstata de 50 cc, usando una rejilla de braquiterapia que separa las biopsias de 5 en 5 mm, deberíamos hacer hasta 100 biopsias para englobar toda la próstata, lo que obligaría a hacerlo bajo anestesia y prolongar el procedimiento a tiempos de quirófano no asumibles por el sistema sanitario.

Por todo ello actualmente están en desarrollo una serie de modelos de ecógrafos transrectales que junto a *softwares* avanzados permiten establecer un modelo tridimensional de la próstata a biopsiar, calculando el número de biopsias necesario de forma individualizada en cada caso para un mapeo completo de la próstata, y adaptando planillas similares a las utilizadas para la braquiterapia para dirigir de forma precisa las biopsias.

Tabla 1 - Tasas de unilateralidad y candidatos a tratamiento focal en series de prostatectomías

Series	N	Unilateralidad	Criterios trat. focal	Candidatos a trat. focal
Mouraviev '07	1184	19,2%	$<$ 5% (carga tumoral & Gleason $<$ 7)	1/5 = 11,5%
Tareen '09	1467	21%	Bajo riesgo (PSA $<$ 10 ng/ml, Gleason $<$ 7, PTI $<$ 10%)	11%
Meiers '07	2998	13-33%	-	-
Wise '02	486	17%	-	-
Materson '11	1274	14%	Organoconfinados y Gleason $<$ 7	7%

Trat: tratamiento.

Estas biopsias “computarizadas” demuestran que hasta 16-43% de CaP detectados con las biopsias clásicas están infragrados (cifra similar a la conocida infragradoación cuando se compara con piezas de prostatectomía). También permiten demostrar que 47-55% de los tumores “unilaterales” en la biopsia clásica serían bilaterales en la computarizada. En estos momentos los modelos propuestos^{26,27} están en fase experimental, pero es deseable en aras de una mejor rentabilidad de la biopsia que se vayan incorporando al arsenal urológico.

En la actualidad, y de forma práctica, es recomendable que tras la primera biopsia de 10-12 cilindros, si esta muestra criterios de inclusión en VA, al paciente se le ofrezca una re-biopsia más extensa de hasta 16-18 cilindros y una revisión por un uro-patólogo de todos los cilindros de ambas biopsias antes de incluirlo en VA. Muchos, no todos, los protocolos abiertos de TF incluyen esta recomendación o unos criterios mínimos de biopsia.

La otra herramienta para optimizar la biopsia es aprovecharse del desarrollo de la tecnología en la resonancia magnética nuclear (RMN) multiparamétrica que ha venido a mejorar el estadiaje clínico del CaP y es actualmente utilizada cada vez más para el planteamiento terapéutico²⁸. Las biopsias prostáticas guiadas por RMN se han intentado, pero las grandes dificultades técnicas al manejar agujas metálicas, al no estar adaptados los aparatos de RMN a la biopsia transrectal y al coste/tiempo hacen este abordaje demasiado complejo para su estandarización, considerándose de momento en experimentación.

Lo que sí se ha investigado es la utilidad de biopsiar específicamente las áreas sospechosas obtenidas por RMN multiparamétrica mediante fusión con las imágenes de ecografía transrectal. En un estudio sobre 101 biopsias, los pacientes se realizaban una biopsia estándar de 10-12 cilindros y luego 2 biopsias de cada área sospechosa fusionando las imágenes de RMN y ecografía transrectal (media 17 cilindros). Siguiendo unos criterios de sospecha de CaP por RMN multiparamétrica estandarizados como sospecha baja, moderada o alta, 4,8% frente a 3,8%, 20,7% frente 12,3% y 53,8% frente 29,9% de los cilindros fueron positivos con biopsia guiada según la fusión RMN-ecografía versus la biopsia estándar de 12 cilindros respectivamente²⁹.

Es posible que en el futuro, el perfeccionamiento de la RMN multiparamétrica permita no solo la optimización de la biopsia, sino que permita dirigir el tratamiento focal a tumores con enfermedad extracapsular no masiva, que en estudios de piezas de prostatectomía ocurre en el 90% en la lesión índice^{17,30}. Y también es posible que permita delimitar tumores de la cara anterior, de la zona transicional y menores de 2 cc de la zona transicional que estudios de anatomía focal en piezas de prostatectomía han sugerido que puedan quedar “delimitados” a su zona de origen por la presencia de la hipertrofia benigna dependiente de la zona transicional^{31,32}.

y provienen de series monográficas o grupos colaborativos inducidos por las casas comerciales involucradas en las distintas fuentes de energía utilizadas y no existen datos inducidos de ensayos prospectivos y randomizados.

Por otro lado, la limitación del PSA como marcador de respuesta y seguimiento al dejar tejido no tratado, las distintas fuentes de energía utilizadas, los diferentes criterios de inclusión manejados, los diferentes volúmenes ablacionados (tratamiento focal, hemiablaación, ablaación tres cuartas partes, etc), la falta de estandarización en el seguimiento, en los criterios de progresión y en las técnicas de rescate terapéutico, y por último el poco seguimiento para tumores que en la mayoría son CaP de bajo riesgo, hacen totalmente imposible en la actualidad la comparación entre los diferentes resultados publicados.

Recientemente se han publicado los primeros resultados de TF; la fuente de energía más estudiada ha sido la crioterapia, que con seguimientos medios entre 15 y 70 meses ofrece unas tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica (siguiendo criterios ASTRO inducidos de las series de radioterapia) en un rango de 80-94%, con cifras de preservación de la potencia sexual muy superiores al tratamiento radical con prostatectomía o radioterapia³³. El HIFU, no aprobado en USA, muestra con una mediana de seguimiento de 32 meses, tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica de 83% y 53% para CaP de bajo y riesgo intermedio respectivamente. La tasa de recurrencia o persistencia del tumor detectada por biopsia se mueve en un rango del 4 al 23% para ambas fuentes de energía³³.

Sin duda estos son datos preliminares y muy poco relevantes por todas las limitaciones comentadas previamente que hacen que las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología consideren al tratamiento focal como una terapia, con todas las fuentes de energía para ablaacionar el tumor, experimental y que no debería plantearse fuera de protocolos de investigación.

Las preguntas que la próxima década nos deberá responder basándose en estudios randomizados, son varias a nuestro entender:

- 1) ¿Nos dejamos CaP significativo sin curar?
- 2) ¿Curamos o “controlamos” el CaP?
- 3) ¿Cómo monitorizaremos la parte de la próstata no ablaacionada?
- 4) ¿Qué coste tienen estas terapias focales?
- 5) ¿Qué efectos secundarios tiene el TF?

Y a nuestro entender, el posicionamiento del TF deberá compararse inexorablemente, y quizá ello sea lo realmente más interesante, con la VA, dado que es muy factible que inicialmente los pacientes candidatos a ambas alternativas sean los mismos.

Acotaciones a los resultados del tratamiento focal en cáncer de próstata

Hablar de resultados del TF en CaP en 2011 es prematuro; se han incluido muy pocos pacientes, los datos son retrospectivos

Conclusiones

En el momento actual, el tratamiento focal del CaP discurre por sus etapas iniciales de desarrollo tecnológico, faltan criterios basados en evidencia científica para su aplicación rutinaria y

no se puede recomendar a ningún paciente fuera de protocolos de investigación.

Sin embargo, pensamos que en el futuro los resultados de los múltiples estudios randomizados actualmente en marcha arrojen datos que permitan acotar sus indicaciones y cubrir así a un importante número de pacientes con CaP de bajo riesgo o intermedio que no deseen arriesgarse a la morbilidad de un tratamiento radical y por otro lado no soporten la ansiedad que conlleva un protocolo de vigilancia activa.

A nuestro modo de ver, y siempre dentro de protocolos de investigación, los posibles candidatos a tratamiento focal deberían estar preferentemente biopsiados con accesos transperineales protocolizados o con técnicas de fusión de RMN multiparamétrica y ecografía transrectal en centros experimentados. Deberían ser CaP de riesgo bajo o intermedio, cT1-2a y como tratamiento primario (no cirugía ni radioterapia previa). Igualmente pensamos que es de vital importancia que en la actualidad el paciente sea conocedor que el tratamiento focal es una terapia experimental y que puede requerir re-tratamientos con tratamiento focal o tratamientos de rescate radical con radioterapia o prostatectomía radical.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Cozar JM MB. Encuesta Nacional sobre Cáncer de Próstata en España. LXXVI Congreso Nacional de Urología Málaga 2011.
- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, and for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010;21(suppl 3).
- Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in europe, 1970-2008. *Eur Urol.* 2011;60(1):1-15.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):725-32.
- Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Ramírez M, Rubio L, Collado A, Casanova J, et al. Outcomes of Expanded Use of PCA3 Testing in a Spanish Population with Clinical Suspicion of Prostate Cancer. *Actas Urol Esp.* 2011;21.
- Fernández-Serra A, Rubio-Briones J, García-Casado Z, Solsona E, Lopez-Guerrero JA. Prostate Cancer: The Revolution of the Fusion Genes. *Actas Urol Esp.* 2011;35(7):420-8.
- Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(16):1134-41.
- Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol.* 2009;181(4):1628-33; 33-4.
- Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, Coleman J, Penson DF, Carroll PR, et al. Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy. *Urology.* 2008;72(6 Suppl):S12-24.
- Ellis DS, Manny TB, Jr., Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology.* 2007;70(6 Suppl):9-15.
- Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J. The «male lumpectomy»: focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol.* 2008;26(5):500-5.
- Lambert EH, Bolte K, Masson P, Katz AE. Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology.* 2007(6):1117-20.
- Algaba F, Montironi R. Impact of prostate cancer multifocality on its biology and treatment. *J Endourol.* 2010;24(5):799-804.
- Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: review 2007. *Urology.* 2007;70(6 Suppl):3-8.
- Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology.* 2002;60(2):264-9.
- Mouraviev V, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Polascik TJ. Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cancer.* 2007;110(4):906-10.
- Tareen B, Sankin A, Godoy G, Temkin S, Lepor H, Taneja SS. Appropriate candidates for hemiablativ focal therapy are infrequently encountered among men selected for radical prostatectomy in contemporary cohort. *Urology.* 2009;73(2): 351-4,4-5.
- Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):459-63.
- Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med.* 2009;15(5):559-65.
- Mehra R, Tomlins SA, Yu J, Cao X, Wang L, Menon A, et al. Characterization of TMPRSS2-ETS gene aberrations in androgen-independent metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 2008;68(10):3584-90.
- Polascik TJ, Mayes JM, Schroeck FR, Sun L, Madden JF, Moul JW, et al. Patient selection for hemiablativ focal therapy of prostate cancer: variables predictive of tumor unilaterality based upon radical prostatectomy. *Cancer.* 2009;115(10):2104-10.
- Yoon GS, Wang W, Osunkoya AO, Lane Z, Partin AW, Epstein JI. Residual tumor potentially left behind after local ablation therapy in prostate adenocarcinoma. *J Urol.* 2008;179(6): 2203-6.
- Catto JW, Robinson MC, Albertsen PC, Goepel JR, Abbod MF, Linkens DA, et al. Suitability of PSA-detected localised prostate cancers for focal therapy: experience from the ProtecT study. *Br J Cancer.* 2011;105(7):931-7.
- Abdollah F, Scattoni V, Raber M, Roscigno M, Briganti A, Suardi N, et al. The role of transrectal saturation biopsy in tumour localization: pathological correlation after retropubic radical prostatectomy and implication for focal ablative therapy. *BJU Int.* 2010;108(3):366-71.
- Barzell WE, Melamed MR. Appropriate patient selection in the focal treatment of prostate cancer: the role of transperineal 3-dimensional pathologic mapping of the prostate--a 4-year experience. *Urology.* 2007;70(6 Suppl):27-35.
- Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol.* 2008;26(5):506-10.

28. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011;59(6):962-77.
29. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA, Jr., Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2011; 186(4):1281-5.
30. López-Corona E, Ohori M, Wheeler TM, Reuter VE, Scardino PT, Kattan MW, et al. Prostate cancer diagnosed after repeat biopsies have a favorable pathological outcome but similar recurrence rate. *J Urol.* 2006 ;17(3 Pt 1):923-7,7-8.
31. Haffner J, Potiron E, Bouye S, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, et al. Peripheral zone prostate cancers: location and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *Prostate.* 2009;69(3):276-82.
32. Bouye S, Potiron E, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, Villers A. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *Prostate.* 2009;69(1):105-13.
33. Karavitakis M, Ahmed HU, Abel PD, Hazell S, Winkler MH. Tumor focality in prostate cancer: implications for focal therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;8(1):48-55.