

NO ES POSIBLE PREDECIR LA AFECTACIÓN UNILATERAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO

Departament de Cirurgia/ Universitat Autònoma de Barcelona

Autora: Carmen Garau Perelló

Director: Dr. Juan Morote Robles

Trabajo de investigación

Convocatoria Septiembre 2012

ÍNDICE

Introducción	3
Revisión y actualización bibliográfica	5
Hipótesis	22
Objetivo	23
Material y métodos	24
Resultados	26
Discusión	29
Conclusiones	33
Bibliografía	34

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP), es uno de los problemas médicos más importantes que afecta a la población masculina. Actualmente, es la segunda causa de muerte por cáncer en varones. En Europa, su incidencia supera al cáncer de pulmón y colorectal¹.

Desde la introducción del Antígeno Prostático Específico (PSA) y los esquemas de biopsia con 10-12 cilindros, se ha observado una tendencia a detectar un mayor número de CaP localizados y bien diferenciados, en definitiva, tumores en estadios más tempranos².

Actualmente los tratamientos establecidos para el CaP localizado son la prostatectomía radical (PR) y la radioterapia (RT). Estos dos abordajes, ofrecen un buen control oncológico de la enfermedad pero conllevan una comorbilidad asociada importante, como la incontinencia urinaria, que afecta al 5-20% de los pacientes intervenidos o la disfunción eréctil, presente en el 30-60% de los casos^{3,4}.

A pesar de los avances tecnológicos para intentar disminuir la morbilidad y conseguir unos resultados funcionales satisfactorios, tales como la preservación neurovascular o la prostatectomía radical asistida por robot, los resultados obtenidos aún son controvertidos.

En los últimos años, se están desarrollando nuevas tecnologías con carácter mínimamente invasivo para el abordaje del CaP localizado, tales como el tratamiento focal mediante ablación crioquirúrgica de la próstata (CSAP), ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) o terapia fotodinámica entre otras. Todas ellas actualmente deben de ser consideradas como técnicas experimentales no recomendadas fuera de ensayos clínicos.

Por otra parte, la alternativa a la conducta intervencionista lo constituye el manejo conservador mediante la vigilancia activa (VA).

Tanto para conseguir unos resultados oncológicos y funcionales satisfactorios en el CaP localizado, bien tras la realización de una PR, como tras la práctica de tratamientos focales o el seguimiento mediante VA, se precisa de un correcto y preciso diagnóstico clínico.

El PSA, Gleason Score (GS) y estadiaje clínico constituyen las variables utilizadas para la clasificación del CaP en grupos de riesgo, tal y como se definen en la clasificación de D'Amico⁵. El grupo de bajo riesgo (PSA \leq 10 ng/ml, GS en la biopsia \leq 6 y estadio clínico \leq T2a) sería el que potencialmente podría beneficiarse de un eventual tratamiento focal o de una cirugía con preservación neurovascular unilateral.

Con frecuencia el CaP es multifocal, por lo que es primordial determinar preoperatoriamente con suficiente precisión, si una lesión unifocal y/o unilateral es clínicamente significativa, basándonos en las características clínicas y patológicas de la biopsia.

En este estudio se pretende identificar aquellas variables capaces de predecir la afectación unilateral del CaP de bajo riesgo.

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

El CaP, es uno de los problemas médicos más importantes que afecta a la población masculina. Actualmente, es la segunda causa de muerte por cáncer en varones. En Europa, su incidencia supera al cáncer de pulmón y colorrectal¹.

Desde la introducción del Antígeno Prostático Específico (PSA) a principios de 1990 y gracias a los esquemas de biopsia con 10-12 cilindros, se ha observado una importante modificación en cuanto a incidencia, estadio en el momento del diagnóstico y en la mortalidad de este cáncer. Existe una tendencia a detectar un mayor número de CaP localizados y bien diferenciados, en definitiva, tumores en estadios más tempranos².

El CaP se clasifica en grupos de riesgo según la clasificación de D'Amico. Las variables utilizadas para ello son: PSA, GS y estadiaje clínico⁵. Según esta clasificación, el CaP de bajo riesgo es aquel que presenta $PSA \leq 10$ ng/ml, GS en la biopsia ≤ 6 y estadio clínico $\leq T2a$.

El PSA es una proteasa producida de forma casi exclusiva por las células epiteliales de la próstata. Se trata de un valor sérico órgano-específico pero no cáncer-específico. El nivel de PSA se puede elevar por otras causas como la hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis u otras condiciones no malignas. El nivel de PSA como variable independiente es un mejor predictor de cáncer que los hallazgos sospechosos en el tacto rectal o en la ecografía transrectal. No existe un límite claro para establecer el punto de corte de este marcador.

Riesgo de presentar CaP según los valores de PSA¹:

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa	Risk of Gleason \geq 7 PCa
0-0.5	6.6%	0.8%
0.6-1	10.1%	1.0%
1.1-2	17.0%	2.0%
2.1-3	23.9%	4.6%
3.1-4	26.9%	6.7%

La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para graduar el adenocarcinoma de próstata. Solo puede evaluarse en material de biopsia (biopsia con trocar o piezas quirúrgicas) y no deben utilizarse preparaciones citológicas¹. Según la convención internacional actual, la puntuación de Gleason (modificada) de cánceres detectados en una biopsia de próstata corresponde al grado de Gleason del componente de carcinoma predominante (el más extenso) más el de mayor grado, con independencia de la extensión (sin regla del 5 %). Cuando el carcinoma consta en gran medida de un carcinoma de grado 4/5, ha de ignorarse la identificación de una porción pequeña (< 5 % del carcinoma) de glándulas de grado 2 o 3 de Gleason. En las biopsias de próstata no debería darse un diagnóstico de puntuación de Gleason 4 o inferior⁶. La presencia de invasión perineural se describe con frecuencia, aunque existen datos contradictorios acerca de su utilidad como indicador pronóstico^{7,8}. La proporción (%) o longitud (mm) de la afectación tumoral por foco de biopsia se correlaciona con el volumen tumoral, la extensión extraprostatica y el pronóstico tras la prostatectomía^{8,9,10}, por lo que debe registrarse.

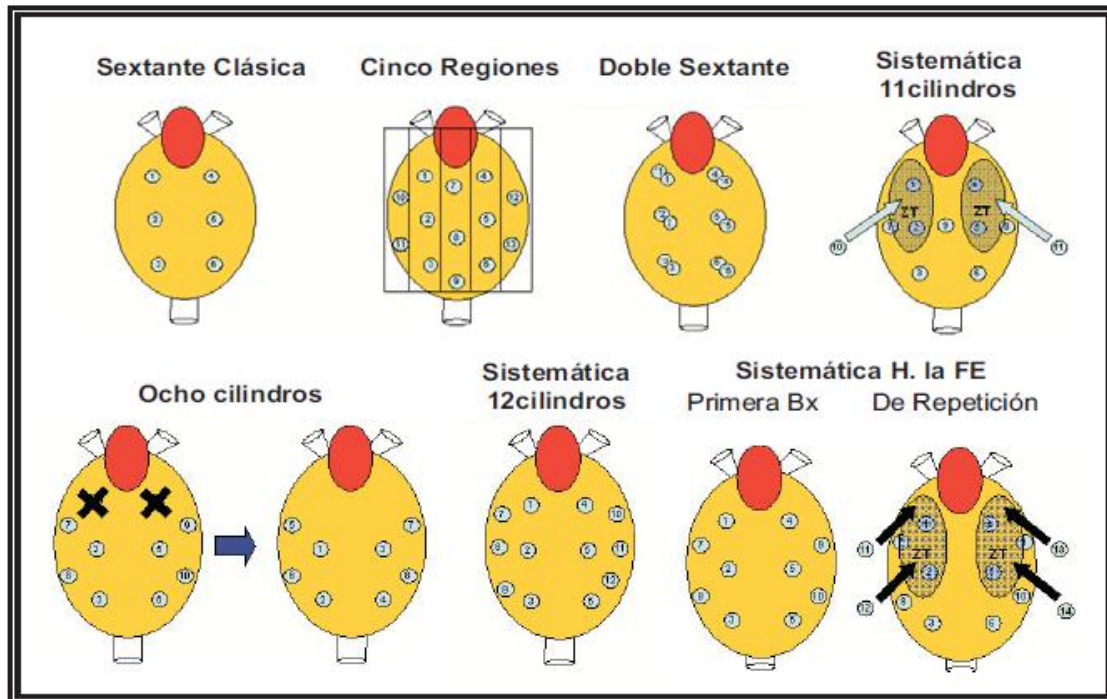
La extensión de un único foco pequeño de adenocarcinoma, que se identifica en tan solo una de las biopsias, debe indicarse claramente (por ejemplo, < 1 mm o < 1 %), dado que podría ser una indicación de una evaluación diagnóstica adicional antes de elegir el tratamiento¹.

Descripción anatomopatológica de las biopsias de próstata:

- Número de cilindros en cada bote y longitud (medida en mm) de cada uno de los cilindros
- Presencia de PIN y/o ASAP (uni o multifocal)
- Gleason: predominante más el de mayor grado independientemente de la extensión y gleason global
- Invasión perineural, si existe
- Descripción de las características del carcinoma de cada foco
- Carcinoma intracanalicular, si existe
- Porcentaje de afectación de cada cilindro
- Longitud (mm) de afectación de cada cilindro

Otro de los factores que ha contribuido a la migración a estadios más tempranos del CaP en el momento del diagnóstico, son los esquemas de biopsia con 10-12 cilindros (biopsia extendida). La biopsia por sextantes ya no se considera adecuada¹.

Imagen con diferentes esquemas de biopsia:



En la práctica asistencial, las biopsias de próstata se realizan guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal¹.

En las biopsias, los focos de obtención de muestras deben ser lo más posteriores y laterales posibles en la zona periférica de la glándula. Han de obtenerse cilindros adicionales de las áreas sospechosas según el tacto rectal o la ecografía.

El estadiaje clínico se basa en la clasificación TNM (Tumor- Node- Metastasis). La última revisión de esta clasificación corresponde al año 2009¹.

	TX	No se puede valorar
	T0	No evidencia de tumor primario
T1		Tumor no palpable ni visible por imagen
	T1a	Tumor detectado como hallazgo fortuito en extensión < o = a 5% del tejido reseado
	T1b	Tumor detectado como hallazgo fortuito en extensión > a 5% del tejido reseado
	T1c	Tumor detectado mediante biopsia (por ejemplo: por PSA elevado)
T2		Tumor confinado a la próstata
	T2a	Tumor que afecta a un lóbulo y < 50%
	T2b	Tumor que afecta a un lóbulo y > 50%
	T2C	Tumor que afecta ambos lóbulos
T3		Tumor que se extiende más allá de la capsula prostática
	T3a	Extensión extracapsular uni o bilateral
	T3b	Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es
T4		Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales

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

MX	No se pueden evaluar metástasis a distancia
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia M1a: metástasis ganglionar a distancia M1b: hueso M1c: otra localización

Según los criterios mencionados, la Clasificación de D'Amico⁵ se muestra en la tabla siguiente:

	Gleason score	PSA (ng/ml)	Estadio clínico
Bajo riesgo	≤ 6	< 10	≤ 2a
Riesgo Intermedio	7	10-20	2b/2c
Alto riesgo	>7	>20	≥ 3

Datos recientes demuestran que el número de pacientes con tumor de bajo riesgo ha aumentado de 29,8% entre 1989 y 1992, a 45,3% desde 1999 al 2001¹¹. Aproximadamente el 80% de los nuevos casos de CaP que se diagnostican actualmente son CaP localizados¹². Hankey y cols. concluyeron en su trabajo que el aumento y la disminución en la incidencia del CaP así como la migración de estadios tardíos a estadios tempranos de la enfermedad podrían ser en gran medida atribuidos al screening¹³.

En contraposición, la incidencia de la enfermedad metastásica disminuyó 1,3 % por año entre 1988 y 1992, y luego descendió a un ritmo sorprendente de 17,9% anualmente hasta 1995¹³. Muchos de estos CaP de bajo riesgo o insignificantes, que se diagnostican en la actualidad, no progresarán debido al carácter indolente de este tipo

de cáncer. Según esto, Draisma y cols., han calculado, siguiendo un modelo, que del 23% al 42% de los varones diagnosticados de CaP gracias al screening mediante PSA, no serían diagnosticados durante su vida¹⁴.

Además, otro punto importante es que existe una gran diferencia entre la incidencia y la mortalidad por CaP: en Estados Unidos se produjeron 218.900 casos nuevos en 2007, con tan solo 27.050 muertes¹. El CaP se diagnostica en tan solo el 15%-20% de los varones a lo largo de su vida, con un riesgo durante toda la vida de morir por esta causa del 3 %¹. En estudios de necropsia de pacientes fallecidos por diversas causas se ha observado un descenso en la prevalencia de cánceres latentes¹⁵.

En cuanto al estudio de las piezas de prostatectomía para su descripción histológica, existen una serie de recomendaciones y protocolos a seguir para que este paso sea el adecuado ya que el informe anatomopatológico proporciona información esencial sobre características pronósticas relevantes para tomar decisiones clínicas, como el tipo de tratamiento más adecuado.

Recomendaciones sobre el procesamiento de una pieza de prostatectomía¹

Se prefiere la inclusión total de una pieza de prostatectomía, ya sea mediante corte convencional (por cuadrantes) o en preparaciones completas.
Toda la superficie de la pieza de PR debe teñirse antes de cortar para evaluar el estado de los bordes quirúrgicos.
El vértice debe examinarse por separado utilizando el método del cono con corte sagital o radial.

La puntuación de Gleason en la pieza es la suma del grado predominante y el segundo grado predominante (en cuanto a volumen). Cuando un grado supone $\leq 5\%$ del volumen del cáncer, este grado no se incorpora a la puntuación de Gleason (regla del 5 %). También debe indicarse, si existe, la presencia de grado terciario y su proporción aproximada del volumen del cáncer.

Informe anatomopatológico de la pieza de prostatectomía

- Peso y dimensiones
- Estado de los bordes quirúrgicos: localización, multifocalidad y extensión (mm) cuando los bordes sean positivos
- Tipo histológico y multifocalidad (si presenta)
- Gleason: primario, secundario, terciario cuando proceda, y total. Cuando exista Gleason terciario, indicar el % aproximado del volumen del cáncer
- Localización y grado de extensión extraprostática (medida en mm o en campo de alto aumento), afectación de cuello vesical o invasión de vesículas seminales
- Tamaño de tumor predominante y su localización
- % global de afectación de la próstata
- Presencia de invasión vascular, perineural
- Afectación ganglionar (si procede): localización, número de ganglios obtenidos y número de ganglios afectados
- Carga tumoral total (%)
- Presencia de microfoco si existe
- Localización del tumor (dcho/izquierdo/bilateral)

El valor pronóstico de la determinación del volumen de CaP en piezas de PR es controvertido, de modo que en varios estudios contradictorios se confirma o rechaza su repercusión pronostica independiente^{16,17,18,19,20}. No obstante, un umbral de volumen del CaP de 0,5 ml sigue siendo un parámetro importante para distinguir entre cánceres insignificantes y clínicamente importantes¹⁷. Además, la mejora continua de las técnicas de imagen de la próstata ha permitido obtener mediciones más exactas del volumen del cáncer antes de la cirugía. Por estos motivos, puede recomendarse que, en caso de estar presente, ha de indicarse la dimensión mayor del nódulo tumoral predominante en milímetros¹.

El tratamiento del CaP, incluso en la enfermedad clínicamente localizada, es cada vez más complejo debido a las diversas opciones terapéuticas disponibles que presentan una eficacia oncológica equivalente, pero efectos secundarios relacionados con el tratamiento significativamente diferentes¹.

Con el fin de reducir el riesgo de un tratamiento excesivo en este subgrupo de pacientes, se han propuesto diferentes estrategias de tratamiento como el manejo conservador (actitud expectante y vigilancia activa) o los nuevos tratamientos focales.

Actualmente los tratamientos definitivos establecidos para el CaP localizado son la PR y la RT. Estos dos abordajes, ofrecen un buen control oncológico de la enfermedad pero conllevan una comorbilidad asociada importante.

La PR consiste en el tratamiento quirúrgico del CaP. Se basa en la exéresis completa de la glándula, con resección de ambas vesículas seminales, con margen quirúrgico suficiente. En varones con CaP localizado y una esperanza de vida ≥ 10 años, el objetivo de la PR, mediante cualquier procedimiento, es la erradicación de la enfermedad mientras se preserva la continencia y cuando sea posible, la potencia.

La PR fue aplicada por primera vez a principios del siglo 20 por Young mediante un abordaje perineal, mientras que Memmelhaar y Millin fueron los primeros en llevar a cabo la PR retropúbica. En 1982, Walsh y Donker describieron la anatomía del complejo venoso dorsal y las bandeletas neurovasculares. Este hecho supuso una importante reducción en las pérdidas sanguíneas y una mejora en las tasas de continencia y potencia¹. La tasa de mortalidad es del 0%-1,5%¹. La incontinencia se encuentra en el 5-20% de los pacientes intervenidos, según diferentes autores, y la disfunción eréctil está presente en el 30-60% de los casos^{3,4}. En los varones que se someten a una prostatectomía, las tasas de complicaciones urinarias posquirúrgicas y tardías se reducen significativamente cuando el procedimiento se practica en un hospital de gran volumen y corre a cargo de cirujanos que efectúan numerosas intervenciones de este tipo^{21,22,23}.

Tabla de complicaciones de la PR¹

Complicación	Incidencia (%)
• Muerte perioperatoria	0,0-2,1
• Hemorragia importante	1,0-11,5
• Lesión rectal	0,0-5,4
• Trombosis venosa profunda	0,0-8,3
• Embolia pulmonar	0,8-7,7
• Linfocele	1,0-3,0
• Escape de orina, fístula	0,3-15,4
• Incontinencia de esfuerzo leve	4,0-50,0
• Incontinencia de esfuerzo grave	0,0-15,4
• Impotencia	29,0-100,0
• Obstrucción del cuello de la vejiga	0,5-14,6
• Obstrucción ureteral	0,0-0,7
• Estenosis uretral	2,0-9,0

Para intentar minimizar la morbilidad de la cirugía, se han desarrollado nuevas técnicas como la preservación de bandeletas neurovasculares o la prostatectomía radical asistida por robot (PRAR). Pero aún así, los resultados obtenidos no son del todo convincentes.

En una revisión sistemática detallada y reciente de la bibliografía se compararon los resultados de la PR retropúbica (PRR) y la PR laparoscópica (PRL)/PRAR. Se llegó a la conclusión de que la PRL y la PRAR se siguieron de una hemorragia y una tasa de transfusiones significativamente menores, aunque los datos disponibles no fueron suficientes para demostrar la superioridad de ningún abordaje quirúrgico en cuanto a resultados funcionales y oncológicos²⁴. En un estudio más reciente²⁵, los pacientes que se sometieron a una PRL o PRAR frente a una PRR presentaron: menor estancia hospitalaria, menos complicaciones respiratorias, un uso postoperatorio similar de tratamientos adyuvantes pero más complicaciones genitourinarias, como la incontinencia y la disfunción eréctil. Por lo tanto, no está claro que técnica es superior en cuanto a resultados oncológicos, funcionales y rentabilidad.

En la mayoría de varones que se someten a una PR, puede practicarse una preservación nerviosa con seguridad¹. Para la planificación de la preservación nerviosa parcial durante la PR disponemos de los datos obtenidos de la biopsia. De esta manera, basándonos en la lateralidad y el número de cilindros positivos, podemos decidir sobre el lado a preservar y el grado²⁶. Connolly y cols.²⁷, se basan en estos datos para decidir si realizan o no preservación neurovascular. En cambio, Hricak y cols.²⁸, se basan en la información de la resonancia magnética (RM) preoperatoria, para planificar la cirugía con preservación nerviosa o sin ésta.

Tabla de recomendaciones relativas a la PR¹

Se puede intentar la cirugía con preservación nerviosa en los pacientes potentes antes de la intervención y con bajo riesgo de enfermedad extracapsular (T1c, puntuación de Gleason < 7 y PSA < 10 ng/ml o véanse las tablas de Partin/nomogramas).	3
Los procedimientos unilaterales con preservación nerviosa constituyen una opción en caso de enfermedad en estadio T2a.	4

Un dato importante es que los varones cada vez son más jóvenes en el momento del diagnóstico y están más interesados en conservar la función sexual. No obstante, las contraindicaciones evidentes son los pacientes con un riesgo elevado de enfermedad extracapsular, como cualquier CaP cT3, cT2c, cualquier puntuación de Gleason en la biopsia > 7 o más de una biopsia con GS > 6 en el lado ipsilateral¹.

Por otra parte, la alternativa a la conducta intervencionista del tratamiento lo constituye el manejo conservador mediante la vigilancia activa (VA).

La vigilancia activa, también conocida como “monitorización activa”, se introdujo en la pasada década y consiste en el seguimiento estrecho del paciente y su tratamiento cuando exista progresión de la enfermedad. Se concibió con el objetivo de reducir la proporción de tratamiento excesivo en los pacientes con CaP de bajo riesgo

clínicamente limitado, sin abandonar el tratamiento radical como ocurre en la actitud expectante. Está indicado para pacientes seleccionados que presentan CaP de bajo riesgo. La mayoría de grupos seleccionan a los pacientes basándose en el estadio clínico (T1-T2), GS <7 y PSA < 10-15 ng/ml¹. Klotz y cols., seleccionaron a 453 pacientes y describieron una supervivencia cáncer específica de 97,2%. El 35% de los pacientes requirió tratamiento definitivo tras confirmarse la progresión de la enfermedad²⁹.

El volumen tumoral se define en base al número de cilindros afectados y la longitud de afectación de cada cilindro positivo. Cuando existen datos de progresión de la enfermedad, como tacto rectal sospechoso, elevación del PSA, GS ≥7 en biopsias repetidas o el paciente lo demanda, se realiza tratamiento de la enfermedad con intención curativa.

Ensayos clínicos sobre va en el CaP localizado: criterios de inclusión¹

	N	Median age	Criteria
Dall'Era (35)	376	62	Gleason ≤ 3+3, PSA _d ≤ 0,15 ng/dL, T ≤ T2, ≤ 33% biopsies+, ≤ 50% cores
Van den Berg (36)	616	66	Gleason ≤ 3+3, PSA ≤ 10 ng/mL, PSA _d ≤ 0,2 ng/dL, T≤T2, ≤ 2 biopsies +
Van As (37)	326	67	Gleason ≤ 3+4, PSA ≤ 15 ng/mL, T ≤ T2a, ≤ 50% biopsies +
Soloway (38)	230	64	Gleason ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/dL, T ≤ T2, ≤ 2 biopsies+, ≤ 20% cores +
Klotz (34)	453	70	Gleason ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/dL, (up to 1999: Gleason ≤ 3+4, PSA ≤ 15 ng/mL) < 3 biopsies +, < 50% each core
Tosoain (39)	633	66	Gleason ≤ 3+3, PSA _d ≤ 0,15 ng/dL, T1, ≤ 2 biopsies+, ≤ 50% cores
Adamy (40)	238	64	Gleason ≤ 3+3, PSA ≤ 10 ng/mL, T ≤ T2a, ≤ 3 biopsies+, ≤ 50% length

Según datos del registro CaPSURE, el número de pacientes con CaP que seleccionaron estrategias conservadoras aumentaron del 6% en 2001-2002 al 10% en

2004-2006³⁰. Es importante tener en cuenta que una proporción importante de pacientes experimenta un sentimiento de ansiedad tras el diagnóstico de CaP y no se sienten cómodos con el manejo observacional; esto contribuye a las altas tasas de tratamiento primario y como consecuencia al tratamiento excesivo en determinados pacientes³¹.

En los últimos años, se están desarrollando nuevas tecnologías con carácter mínimamente invasivo para el abordaje del CaP localizado, tales como el tratamiento focal mediante ablación crioquirúrgica de la próstata (CSAP), ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) o terapia fotodinámica entre otras. Podrían considerarse como una estrategia intermedia para aquellos pacientes candidatos a VA pero interesados en un tratamiento activo. Todas ellas actualmente deben de ser consideradas como técnicas experimentales no recomendadas fuera de ensayos clínicos aunque la CSAP está contemplada en las guías clínicas de la American Urological Association como una verdadera alternativa terapéutica en determinados pacientes¹.

La criocirugía (CSAP) se introdujo en 1960 por Cooper y Lee pero la primera generación de estos dispositivos se asoció con altas tasas de complicaciones como incontinencia urinaria o fístula recto-uretral, y con una tasa de mortalidad de 1.9%³². Las nuevas técnicas de imagen y la mejora en las sondas utilizadas, han mejorado estas tasas y han renovado el interés por esta técnica.

Este abordaje utiliza técnicas de congelación para provocar la muerte celular mediante ^{33,34,35,36}:

- Deshidratación con la consiguiente desnaturalización de las proteínas
- Rotura directa de las membranas celulares por cristales de hielo
- Estasis vascular y micro trombos, lo que origina un estancamiento de la microcirculación con isquemia consecutiva
- Apoptosis

La congelación de la próstata se realiza mediante la colocación de 12-15 crioagujas bajo control con ecografía transrectal, la colocación de termosensores a la altura del esfínter externo y el cuello de la vejiga y la introducción de un calentador uretral. Se emplean dos ciclos de congelación-descongelación bajo control con ecografía transrectal, lo que origina una temperatura de -40 °C en la mitad de la glándula y en el paquete vasculonervioso¹.

Los candidatos ideales a la CSAP son los pacientes con CaP limitado al órgano y aquellos en los que se identifica una extensión mínima del tumor fuera de la próstata¹. La próstata debe tener un tamaño ≤ 40 ml. En caso de que el tamaño de la próstata sea mayor, hay que disminuirlo con tratamiento hormonal para evitar dificultades técnicas al colocar las criosondas bajo el arco púbico. La concentración sérica de PSA debe ser < 20 ng/ml y la puntuación de Gleason en la biopsia, < 7 . Es importante informar a los pacientes con una esperanza de vida > 10 años de que no hay datos, o si acaso son mínimos, sobre el resultado a largo plazo en cuanto a control del cáncer a los 10 y 15 años¹.

Cuando se realiza la crioablación completa de la glándula, la tasa de disfunción eréctil alcanza cifras de 49-93%^{37,38}. El objetivo de la crioablación focal es reducir la impotencia al tratar únicamente un lóbulo de la próstata, preservando la bandeleta neurovascular contralateral. Las tasas de complicaciones descritas con la criocirugía de tercera generación consisten en necrosis tisular en el 3 %, incontinencia en el 4,4 %, dolor pélvico en el 1,4 % y retención urinaria en el 2 %¹. Alrededor del 5 % de todos los pacientes precisa una resección transuretral de la próstata (RTUP) por obstrucción infravesical. Varios grupos han descrito sus resultados:

Esquema tomado del trabajo de Marchetti y cols.⁴³

<i>Author</i>	No. patients	Median follow-up (months)	BCR-free survival (%)	Definition of BCR	Biopsy-proven recurrence	Potency preserved
Lambert et al (37)	25	28	84 88	<50% nadir or nadir +2 ng/ml	12% (8% untreated lobe, 4% treated lobe)	71%
Bahn et al (39)	31	70	93 96	ASTRO or positive biopsy	4% untreated lobe 0	89%
Onik et al (54)	48	42	94	ASTRO		90%

Cuadro resumen sobre CSAP¹

11.2.4 Resumen de la ACQP

- Los pacientes con CaP de riesgo bajo (PSA < 10 ng/ml, estadio ≤ T2a o puntuación de Gleason ≤ 6) o intermedio (PSA > 10 ng/ml, puntuación de Gleason ≥ 7 o estadio ≥ 2b) son posibles candidatos a recibir ACQP.
- El tamaño de la próstata debe ser < 40 ml en el momento del tratamiento.
- Se carece de resultados a largo plazo y las tasas de SSEB a los 5 años son inferiores a las conseguidas con la PR en pacientes de bajo riesgo. Hay que informar en consecuencia a los pacientes.

El HIFU fue descrito por primera vez en 1994 para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. En 1996, Gelet y cols., describen su uso para el tratamiento focal

del cáncer de próstata³⁹. Consisten en ondas focalizadas de ultrasonidos que provocan daño tisular mediante efectos mecánicos y térmicos y mediante cavitación. El objetivo de estos ultrasonidos es calentar los tejidos malignos por encima de 65 °C para que se destruyan mediante necrosis por coagulación. Se aplican bajo anestesia general o raquídea, con el paciente tumbado en posición lateral. Este procedimiento es laborioso, con tratamiento de unos 10 g de tejido prostático por hora¹. La retención urinaria parece ser uno de los efectos secundarios más frecuentes del HIFU, de modo que afecta prácticamente a todos los pacientes. Aparece incontinencia urinaria de esfuerzo de grado I y II en el 12 % de los pacientes e impotencia en el 55 %-70 % de los pacientes¹.

Con respecto a estos tratamiento focales, tres grupos han propuesto tratar únicamente el tejido prostático afecto con la esperanza y la expectativa de que pueda conservarse la función genitourinaria^{40,41,42}. El objetivo de estos tratamientos es erradicar la lesión índice con el máximo control oncológico posible mientras se minimiza la exposición de estructuras vecinas y así disminuir la morbilidad postoperatoria⁴³. Pero con frecuencia el CaP es multifocal, por lo que es primordial determinar preoperatoriamente, con suficiente precisión, si una lesión unifocal y/o unilateral es clínicamente significativa, basándonos en las características clínicas y patológicas de la biopsia para determinar la localización y extensión de la enfermedad.

Por lo tanto, la mayor limitación de estos tratamientos es la correcta selección de los pacientes. Según Jayram y cols., los candidatos ideales son aquellos que presentan CaP de bajo riesgo, de pequeño tamaño, unifocal y unilateral⁴⁴. Pero todavía no existe consenso sobre los criterios que se deben seguir para identificar a los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento focal. Lo que parece un criterio necesario, es que se trate de lesiones unilaterales y/o unifocales.

Wise y cols., analizaron 486 piezas de prostatectomía y demostraron que el 83% de los cánceres presentaba más de un foco⁴⁵. En otro trabajo llevado a cabo sobre CaP de pequeño tamaño, la multifocalidad y la lateralidad estaba presente en el 69% y en el 37% de los casos respectivamente⁴⁶. En el trabajo llevado a cabo por Polascik y

cols., aproximadamente el 70% de los pacientes con CaP unilateral en la biopsia, tenía afectación del lóbulo contralateral en la pieza tras la cirugía y algunos de ellos presentaba extensión extraprostática⁴⁷. En este estudio, el 40% de los pacientes aumentó la puntuación de GS al hacer el estudio anatomopatológico de la PR⁴⁷.

Otro aspecto que se ha tenido en cuenta en múltiples estudios, es la influencia de la proporción de cilindros afectados en la biopsia como predictor de enfermedad unilateral. Según muestra la literatura, cuantos más cilindros se tomen en la biopsia, mejor es la concordancia entre GS y localización del tumor comparando con la histología de la pieza tras la cirugía^{48,49,50}.

Grover y cols., estudiaron a 1114 pacientes con CaP unilateral en la biopsia y observaron que en su serie, el 77.9% de los pacientes presentaba afectación bilateral en la histología final y llegan a la conclusión de que la presencia de PIN de alto grado en la biopsia es un factor predictivo independiente de afectación bilateral y por lo tanto, la presencia de éste en la biopsia debería considerarse como un criterio de exclusión para la aplicación de tratamiento focal en el CaP⁵¹.

La falta de concordancia entre la biopsia y la pieza de prostatectomía puede ser debida a la interpretación subjetiva del GS por parte de los patólogos y a los efectos de la biopsia. Los errores aleatorios y sistemáticos elevados que se asocian a los regímenes de biopsia dirigida por ecografía transrectal suponen que este procedimiento no sea suficientemente exacto para seleccionar candidatos al tratamiento focal¹. Numerosos autores están estudiando nuevos esquemas de biopsia y la inclusión de mejores métodos de imagen que ayuden a predecir con exactitud la localización y extensión del CaP para seleccionar a los pacientes que podrían ser candidatos a los nuevos tratamientos focales o para planear con mayor exactitud y precisión la cirugía con el fin de mejorar los resultados funcionales de ésta.

En este estudio se pretende identificar aquellas variables capaces de predecir la afectación unilateral del CaP de bajo riesgo.

HIPÓTESIS

Este estudio se basa en la hipótesis de que con frecuencia el CaP presuntamente unilateral en la biopsia, presenta una afectación bilateral en la pieza de prostatectomía.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es identificar factores predictivos de cáncer de próstata (CaP) unilateral en una muestra de pacientes con CaP de bajo riesgo diagnosticados mediante biopsia transrectal ecodirigida y su repercusión en la planificación terapéutica de este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio y valoración clínica y patológica de los pacientes

De un total de 364 pacientes diagnosticados de CaP y tratados de forma consecutiva mediante prostatectomía radical (retropúbica o laparoscópica) en nuestro servicio entre los años 2002 y 2011, se han seleccionado retrospectivamente para el estudio 95 pacientes que presentaban afectación unilateral en la biopsia, estadio clínico inferior a T2a, GS en la biopsia menor o igual de 6 y concentración sérica total de PSA menor o igual de 10 ng/ml.

Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal y de forma ambulatoria, siguiendo los criterios habituales de la práctica clínica. El número de cilindros prostáticos mínimo fue de 10. La determinación sérica de PSA (Abbott Axym PSA assay, Abbott Park, IL, USA) se realizó previa al tacto rectal y/o a la ecografía transrectal. El estadio clínico se asignó de acuerdo a la clasificación TNM de 2002 de la AJCC⁵². El volumen prostático fue medido mediante ecografía transrectal y calculado según la fórmula volumétrica de la elipse ($0,52 \times \text{longitud} \times \text{anchura} \times \text{altura}$) expresada en mililitros. El estudio patológico de la pieza de prostatectomía fue realizado por los miembros del Servicio de Anatomía Patológica de nuestra institución de acuerdo al protocolo de Stanford⁵³, con cortes seriados de 3 mm. El grado tumoral se asignó según el sistema de Gleason⁵⁴. Como la población a estudio representa un grupo de bajo riesgo, a ninguno de los pacientes se les practicó tomografía computarizada (TC) ni resonancia magnética (RM) para el estadiaje loco-regional. El cáncer de próstata unilateral se definió como la presencia de un estadio patológico pT2a o pT2b en el espécimen de prostatectomía.

De todos los pacientes se reunieron los datos completos demográficos, clínicos y patológicos incluyendo la edad en el momento del diagnóstico, índice de masa corporal (IMC), PSA total y PSA L/T pre-biopsia, volumen prostático, número y lateralidad de los cilindros, porcentaje de cilindros afectados y estadio patológico de la pieza quirúrgica.

Ningún paciente recibió tratamiento de supresión androgénico alguno.

Análisis estadístico

Las diferencias entre las medias y proporciones se evaluaron utilizando el test t-student y chi-cuadrado respectivamente.

Se practicó un análisis univariante y multivariante para determinar la asociación entre las variables preoperatorias y la presencia de CaP unilateral en la pieza de prostatectomía. Las variables predictivas estudiadas fueron la edad, PSA pre-biopsia, volumen prostático, porcentaje de cilindros afectados y la presencia de biopsias previas.

Todos los tests estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15 (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL).

RESULTADOS

Las características demográficas, clínicas y patológicas de la población a estudio se muestran en la Tabla 1. Sólo 34 de los 95 pacientes (36 %) presentaron afectación unilateral en la pieza de prostatectomía, de los cuales 25 (73,5%) fueron pT2a y 9 (26,5%) pT2b. El resto de los pacientes a pesar de haber sido diagnosticados de CaP clínico inferior o igual a T2a, presentaron un estadio patológico igual o superior a T2c.

La media de edad la muestra de pacientes es de 62 años, con una mediana de 64 (rango de 46-74); el IMC es de 29,5, mediana de 29,4 (rango 24-44). Las cifras de PSA presentan un rango de 3,8 a 10 ng/ml, con una media de 6,49 ng/ml (mediana: 6,2 ng/ml); la media de PSA L/T (%) es de 12,3%, mediana de 10,8% y un rango de 2 a 25,7%. El volumen prostático presenta una media de 44,2 ml (mediana: 42; rango: 17-120 ml). El porcentaje de cilindros afectados tiene una media de 28,7%, mediana de 25% (rango: 5-66%).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, IMC, PSA total, PSA L/T y volumen prostático entre los pacientes con CaP unilateral y los pacientes con estadio más avanzado. Curiosamente no se observa diferencias en el porcentaje de cilindros positivos entre los pacientes con CaP unilateral y los de mayor estadio (28,8 %; $p = 0,9$). En el estudio patológico, existe una mayor proporción de tumores con Gleason ≤ 6 en los tumores unilaterales (82,4%) que en los bilaterales (67,2%) aunque sin significación estadística ($p = 0,1$). El número de pacientes a los que ya se les había sometido a biopsia previa también tiende a ser superior en el CaP bilateral que en el unilateral (32,7% vs 16,7%; $p = 0,1$) aunque tampoco se observa significación estadística.

El análisis univariante y el multivariante para predecir la presencia de CaP unilateral en la pieza se muestran en la Tabla 2. En ninguno de ellos se consiguió identificar un factor predictivo con suficiente significación estadística.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y patológicas de los pacientes

	Población global n=95	CaP unilateral n=34	CaP bilateral o extraprostático n=61	p
Edad preoperatoria				
Media (mediana)	62,2 (64)	63,6 (65)	61,5 (63)	0,1
Rango	46-74	51-72	46-74	
IMC				
Media (mediana)	29,5 (29,4)	29,5 (29)	29,6 (29,7)	0,7
Rango	24-44	24-44	24-39	
PSA total (ng/ml)				
Media (mediana)	6,49 (6,2)	6,52 (6,51)	6,44 (6)	0,8
Rango	3,8-10	3,9-10	3,8-9,96	
PSA L/T (%)				
Media (mediana)	12,3 (10,8)	12,6 (13,2)	12,1 (10,4)	0,6
Rango	2-25,7	5,9-22,2	2-25,7	
Volumen prostático (ml)				
Media (mediana)	44,2 (42)	46,7 (46)	41,6 (37,5)	0,3
Rango	17-120	18-120	17-85	
Porcentaje cilind. afectos				
Media (mediana)	28,7 (25)	28,8 (25)	28,8 (25)	0,9
Rango	5-66	5-66	5-62	
Gleason score patológico				
≤ 6 (%)	69 (72,6)	28 (82,4)	41 (67,2)	0,1
≥ 7 (%)	26 (27,3)	6 (17,6)	20 (32,8)	
Biopsia prostática previa				
Total (%)	21 (26,6)	5 (16,7)	16 (32,7)	0,1
Estadio patológico (%)				
pT2a	25 (25,8)	25 (73,5)	-	NA
pT2b	9 (9,3)	9 (26,5)	-	
pT2c	53 (54,6)	-	53 (86,9)	
pT3a	5 (5,2)	-	5 (8,2)	
pT3b	2 (2,1)	-	2 (3,3)	
pT4	1 (1)	-	1 (1,6)	

Tabla 2. Analisis univariante y multivariante para predecir CaP unilateral

	Univariante	Multivariante	
	P	OR (IC 95%)	P
Edad	0,1	1,05 (0,95-1,16)	0,33
PSA pre-biopsia	0,8	0,78 (0,5-1,21)	0,27
Volumen prostático	0,3	1 (0,97-1,04)	0,72
% cilindros afectados	0,6	0,98 (0,94-1,02)	0,51
Biopsias previas	0,1	0,45 (0,82-2,49)	0,36

DISCUSIÓN

Durante las dos últimas décadas se ha observado una tendencia a un diagnóstico más precoz del CaP debido a la adopción de estrategias de cribado. Su efecto ha consistido en identificar a varones con tumores más pequeños en un estadio más precoz, con una mayor tendencia a la enfermedad unifocal o unilateral^{38,55,56}. En estudios recientes se demuestra que aproximadamente el 20% de los CaP está confinado a un lóbulo prostático al hacer el examen histopatológico^{56,57}. Según Singh y cols., la tasa de detección del CaP clínicamente no significativo, podría ser hasta del 30% cuando se llevan a cabo esquemas de biopsia con 12 cilindros⁵⁸.

Debido a este aumento en la detección de tumores localizados y a la elevada tasa de efectos secundarios de los tratamientos definitivos establecidos (PR, Radioterapia o Braquiterapia), muchos autores se plantean la posibilidad de realizar un tratamiento más selectivo sobre la lesión o sobre el lóbulo prostático afecto o hacer preservación de bandeletas neurovasculares para disminuir así la tasa de incontinencia y de disfunción eréctil asociadas a los tratamientos radicales. Pero el problema de estos tratamientos focales es la correcta selección de los pacientes ya que nos basamos en la información obtenida de la biopsia y ésta puede no detectar afectación del lóbulo contralateral. Esta limitación, recogida en múltiples estudios, puede minar la seguridad y la validación de estos nuevos tratamientos.

Los pacientes seleccionados para el tratamiento focal serían aquellos que presenten CaP de bajo riesgo (algunos autores también incluyen los de grupo intermedio), con afectación unilateral y sin evidencia de extensión extraprostática. Sin embargo, todavía no existe consenso sobre qué criterios deben utilizarse para la identificación de los pacientes subsidiarios de tratamiento focal.

En este trabajo se trata de identificar alguna variable clínica o patológica que aporte información sobre la probabilidad de que un paciente con afectación unilateral

en la biopsia de próstata, presente un CaP unilateral en la pieza de prostatectomía. Para ello, se han seleccionado a 95 pacientes con CaP de bajo riesgo que presentaban afectación unilateral en la biopsia, estadio clínico inferior a T2a, Gleason score en la biopsia menor o igual de 6 y concentración sérica total de PSA menor o igual de 10 ng/ml. Todos los pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical (retropúbica o laparoscópica) en nuestro centro.

Se ha estudiado la correlación de la unilateralidad en la biopsia con la pieza de prostatectomía. Sólo el 36% de los pacientes presentaba afectación unilateral en el espécimen de la cirugía. Ninguna de las variables estudiadas se presenta como factor predictor de CaP unilateral. Los resultados obtenidos en este estudio están en concordancia con los resultados publicados en otros trabajos.

Scales y cols., examinaron 261 pacientes con CaP con estadio \leq T2a, PSA $<$ 10 ng/ml, GS en la biopsia \leq 6 y un máximo de 2 cilindros positivos ipsilaterales en la biopsia. Siguieron un esquema de biopsia sextante. La tasa de CaP unilateral en su serie fue de 35%, y ninguna de las variables estudiadas (edad, etnia, PSA, número de cilindros positivos, estadio clínico y GS), fue predictiva independiente de enfermedad bilateral⁵⁹. Isbarn y cols., presentaron una serie en la que el 64% de los pacientes presentaba afectación bilateral o extraprostática⁶⁰. Tareen y cols., estudiaron de forma retrospectiva a 590 pacientes con CaP unilateral según un esquema de biopsia sextante, y encontraron afectación bilateral en la histología final en el 72% de los casos. Ninguna de las variables estudiadas se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de enfermedad unilateral⁶¹.

Gallina y cols., detectaron que únicamente el 29,3% de los pacientes presentaba afectación unilateral en una serie de 321 pacientes con CaP unilateral y de bajo riesgo (PSA $<$ 10 ng/ml, estadio clínico T1c y GS \leq 6). En este trabajo, todas las biopsias que se realizaron fueron extendidas. En sus resultados, el porcentaje de cilindros afectados en la biopsia fue un factor predictivo independiente de CaP unilateral; no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables estudiadas: edad en el momento de la cirugía, PSA en el momento del diagnóstico y

volumen prostático⁶². En el presente estudio, el porcentaje de cilindros afectados no es un factor predictivo de CaP como en el trabajo de Gallina y cols.

En el trabajo de Isbarn y cols., se estudia a 243 varones con CaP de bajo riesgo y con un máximo de 2 cilindros positivos ipsilaterales en la biopsia. En sus resultados, ninguna de las variables fue predictora de CaP unilateral: PSA, % PSA L/T, estadio clínico, volumen prostático y número de cilindros positivos (1 vs 2). En esta serie, únicamente el 36,2% de los pacientes presenta afectación unilateral en la histología final⁶⁰.

Tsivian y cols.⁵⁰ realizan un estudio retrospectivo en el que evalúan las propiedades diagnósticas de la biopsia extendida comparada con el esquema de biopsia sextante para detectar CaP unilateral. Analizan 882 pacientes, de los cuales 729 tenían biopsia sextante y 153, extendida. En sus resultados observan como la precisión diagnóstica aumenta de 49% en las biopsias sextantes a 59% en las biopsias extendidas ($p < 0,05$)⁵⁰. Estos autores concluyen que la toma de más cilindros en la biopsia mejora las propiedades diagnósticas de esta técnica para detectar CaP unilateral, y creen que la biopsia extendida no es el método ideal para seleccionar a los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento focal⁵⁰. En este trabajo, los grupos de estudio presentan diferencias en cuanto a edad y PSA.

En el presente estudio, se observa como existe una mayor proporción de tumores con Gleason ≤ 6 en los CaP unilaterales (82,4%) que en los bilaterales (67,2%) aunque sin significación estadística (tabla 1). Estos resultados concuerdan con lo reflejados por otros autores. En la serie de Gallina y cols.⁶², el 85,1% de los pacientes con GS = 6 en la pieza presenta CaP unilateral mientras que el 65,6% presenta afectación bilateral ($p = 0,002$).

También llama la atención en este estudio, cómo aquellos pacientes que se les había practicado biopsia previa, presentan mayor tendencia a presentar CaP bilateral, aunque también sin significación estadística. No se ha encontrado ningún trabajo que estudie la asociación de tener realizada biopsia previa negativa con CaP bilateral.

En el trabajo de Polascik y cols.⁴⁷, se incluyen a 538 pacientes con CaP de bajo riesgo y de riesgo intermedio, y se observa que el factor predictor más potente de afectación unilateral en la pieza de PR es la biopsia de próstata con afectación unilateral. Otra de las variables que presenta significación estadística en este estudio, es la historia familiar de CaP negativa⁴⁷.

Grover y cols.⁵¹, estudian a 1114 pacientes de forma retrospectiva, que presentaban en la biopsia afectación unilateral. Su objetivo es identificar variables predictoras de enfermedad bilateral. El 77,9% de los pacientes presentó afectación bilateral en la histopatología final. Entre las variables estudiadas, la única que se asocia a afectación bilateral, es la presencia de PIN de alto grado en la biopsia ($p=0,02$; $OR=1,79$). En este estudio también se incluyen pacientes que en la biopsia presentan $GS \geq 7$. No recogen el porcentaje de afectación de los cilindros ni el número de cilindros afectados.

En el trabajo realizado por Chang Wook Jeong y cols. se estudia la capacidad de la resonancia magnética, la biopsia de próstata y la combinación de ambas, para predecir la lateralidad del tumor en la pieza de PR en 574 pacientes, todos ellos con biopsia extendida. En sus resultados encuentran que sólo el 30,4% de los pacientes diagnosticados de CaP unilateral mediante biopsia presenta CaP unilateral en el espécimen y que sólo el 25,9% de los pacientes con CaP unilateral según la resonancia magnética, es unilateral. En sus conclusiones, afirman que aproximadamente dos tercios de los casos diagnosticados de CaP unilateral mediante biopsia, resonancia o la combinación de ambas, no presentaba afectación unilateral tras la cirugía⁶³.

Este estudio no está exento de limitaciones. Se trata de una revisión retrospectiva con sólo 95 pacientes ya que se han seleccionado a los pacientes con CaP de bajo riesgo y afectación unilateral, sin tener en cuenta el número de cilindros positivos en la biopsia.

CONCLUSIONES

Sólo el 36% de los pacientes con CaP de bajo riesgo y afectación unilateral en la biopsia, presentará CaP unilateral en la pieza de prostatectomía. No hemos identificado ningún factor predictivo de CaP unilateral en los pacientes de bajo riesgo.

Estos resultados deben tenerse en cuenta si se pretenden adoptar diferentes estrategias terapéuticas basadas en la localización del CaP como la preservación de bandeletas neurovasculares unilaterales para mejorar la disfunción sexual asociada a la cirugía.

En el futuro, las mejoras en las pruebas de imagen, como la resonancia magnética, nuevos esquemas de biopsia o nuevos marcadores, nos ayudarán a identificar a aquellos pacientes con alta probabilidad de presentar CaP unilateral tras la cirugía y por lo tanto subsidiarios de abordajes menos agresivos que los actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Monttet N, Van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F; miembros de la Asociación Europea de Urología (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Prostate Cancer 2012. Uroweb 2012. Disponible en:
http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf
2. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol*. 2007; 178: S14-S19.
3. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive open radical prostatectomy. *JAMA* 2009; 302: 1557-64.
4. Sharma NL, Shah NC, Neal DE, et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Br J Cancer* 2009; 101: 1491-6.
5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974.
6. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29:1228-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
7. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999 Dec; 54(6):1039-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604705>
8. Sebo TJ, Chevillat JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area

- and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001 Jun; 91(11):2196-204.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602>
9. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002 May; 167(5):2032-5; discussion 2005.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432>

 10. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Dorey F, Aronson WJ; Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2215-20.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788>

 11. Cooperberg MR, Broering JM, Latini DM, Litwin MS, Wallace KL, Carroll PR. Patterns of practice in the United States: insights from CaPSURE on prostate cancer management. *Curr Urol Rep* 2004; 5: 166-72.
 12. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. Retrieved July 26, 2010. Disponible en:
http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html?statfacts_page=prost.html&x=13&y=16.
 13. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer part I: evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017.
 14. Draisma G et al., Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101: 374-83.
 15. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 174: 1785-8.

16. Tisvian M, Moreira D, Sun L, Mouraviev V, Kimura M, Moul J, Polascik T. Biopsy accuracy in identifying unilateral prostate cancer depends on prostate weight. *Urol Onc* 2009; 30: 21-25.
17. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000 Apr; 163(4):1155-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486>
18. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005 May; 216:34-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>
19. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004 Aug;172(2):508-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716>
20. Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeneij LA, Hulsbergen-vandeKaa CA. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):237-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988>
21. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002 Apr; 346(15):1138-44.
22. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst* 2000 Oct;92(19):1582-92.
23. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M, EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001 May;37(7): 884-91.

24. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1037-63.
25. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009 Oct 14;302(14):1557-64.
26. Zorn KC, Gotfrit ON, Steinberg GP, et al. planned nerve preservation to reduce positive surgical margins during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol.* 2008; 22: 1303-09.
27. Connolly SS, O'Malley KJ, O'Brien A, Kelly DG, Mulvin DW, Quinlan DM. Can prostate biopsies predict suitability for nerve-sparing radical prostatectomy? *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 216-20.
28. Hricak H, Wang L, Wei DC, et al. the role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004; 100: 2655-63.
29. Klotz L, Nam R, Lam A, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long term follow-up of a large active surveillance cohort. *J Urol* 2009 Suppl;184(4):abstract #606.
30. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007 Sep;178 (3Pt 2):S14-9.
31. Dale W, et al. The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature. *Cancer* 2005; 104: 467-78.
32. Merrick GS, Wallner KE and Butler WM. Prostate cryotherapy: more questions than answers. *Urology* 2005; 66: 9-15.
33. Fahmy WE, Bissada NK. Cyrosurgery for prostate cancer. *Arch Androl* 2003 Sep-Oct;49(5):397-407.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518>

34. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004 Apr;93(6):710-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
35. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2004 Jan;93(1):14-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360>
36. Beerlage HP, Thuroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000 Jan; 37(1):2-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777>
37. Donnelly BJ et al. prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology* 2002; 60: 645-49.
38. Long JP et al. Five-year retrospective, multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001; 57: 518-23.
39. Gelet, A., et al., Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*, 1999. 161(1): p. 156-62.
40. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, Allen C, van der Meulen JH, Emberton M. Will focal therapy become standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Nov;4(11):632-42
41. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, Wheeler TM, Fine SW, Trachtenberg J, Rubin MA, Ohori M, Kuroiwa K, Rossignol M, Abenhaim L; International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2260-7.
42. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007 Jan; 21(1):27-32.
43. Marchetti P, Eggener S. Focal therapy for clinically localized prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2011; 64: 815-21.

44. Jayram G, Eggener SE. Patient selection for focal therapy of localized prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2009; 19: 268-73.
45. Wise AM, Stamey TA, McNEAL JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002; 60: 264-69.
46. Cheng L, Jones TD, Pan CX, Barbarin A, Eble JN, Koch MO. Anatomic distribution and pathologic characterization of small volume prostate cancer (<0.5ml) in whole-mount prostatectomy specimens. *Mod Pathol* 2005; 18: 1022-26.
47. Polascik TJ, Mayes JM, Schoeck FR, et al. Patient selection for hemiablatable focal therapy of prostate cancer: variables predictive of tumor unilaterality based upon radical prostatectomy. *Cancer* 2009; 115: 2104-10.
48. Miyake H, Kurahashi T, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Improved accuracy for predicting the Gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. *Urol Int* 2007; 79: 302-6.
49. Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, Corman JM, Lynch B, Porter CR. Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score. *BJU Int* 2005; 96: 324-27.
50. Tsivian M, Kimura M, Sun L, Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Predicting unilateral prostate cancer on routine diagnostic biopsy: sextant vs extended. *BJU Int* 2009; 105: 1089-92.
51. Grover S, Srivastava A, Tan G, et al. Clinicopathological strategies to identify contralateral prostate cancer involvement in potential candidates for focal therapy. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 499-507.
52. Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: Updateing the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg* 2002; 87: 13-15.
53. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897-906.
54. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.

55. Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009 Apr;6(4):205-15.
56. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Mouraviev V. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate* 2008 Sep;68(13):1380-86.
57. 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: 906-10.
58. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004;171:1089–1092.
59. Scales CD, Presti JC, Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, Freedland SJ. Predicting unilateral prostate cancer based on biopsy features: implications for focal ablative therapy. Results from the SEARCH database. *J Urol* 2007; 178: 1249-52.
60. Isbarn H, Karakiewicz PI, Vogel S et al. Unilateral prostate cancer cannot be accurately predicted in low-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 784-77.
61. Tareen B, Godoy G, Sankin A, Temkin S, Lepor H, Taneja SS. Can contemporary transrectal prostate biopsy accurately select candidates for hemi-ablative focal therapy of prostate cancer? *BJU Int* 2009; 104: 195-99.
62. Gallina A, Maccagnano C, Suardi N, Capitanio U, Abdollah F, Raber M, Salonia A, Scattoni V, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU Int* 2011.
63. Chang Wook Jeong, Ja Hyeon Ku, Kyung Chul Moon, Sung Kyu Hong, Seok-Soo Byun, Jeong Yeon Cho, Hyeon Hoe Kim, Seung Hyup Kim, Sang Eun Lee, and

Cheol Kwak. Can conventional magnetic resonance imaging, prostate needle biopsy, or their combination predict the laterality of clinically localized prostate cancer? J Urol 2012; 79: 1322-28.