

Terapia focal en el cáncer de próstata: Situación Actual.

Autores: FX. Jácome-Pita, R. Sánchez-Salas, E. Barret, N. Amaruch, C. González-Enguita, X. Cathelineau.

Departamento de Urología, Institut Montsouris, Paris, Francia.

Departamento de Urología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Palabras Claves: Cáncer de próstata localizado, terapia focal.

Numero de palabras: Resumen: 226. Manuscrito: 4635

Todos los autores han realizado una importante contribución a los resultados y métodos en el papel.

Todos los autores han leído y aprobado el proyecto final.

No hay ningún interés financiero o comercial en este trabajo.

Este trabajo aún no ha sido publicado y no se ha presentado simultáneamente a otra revista.

Dirección del autor:

Dr. Rafael Sánchez-Salas

rafael.sanchez-salas@imm.fr

Department of Urology, Institut Montsouris, 42, Bd Jourdan, 75014 Paris, France

Tel: 0033 1 56 61 66 19; Fax: 0033 1 56 61 66 41

Terapia focal en el cáncer de próstata: Situación Actual.

Resumen:

El cáncer de próstata es una de las patologías más relevantes en el campo urológico. La adopción de estrategias de cribado y mejoras en la toma de biopsias han provocado un aumento en la detección de tumores en estadio precoz.

Las terapias radicales globales proporcionan muy buenos resultados oncológicos en el cáncer de próstata localizado; sin embargo el sobre-tratamiento en el grupo de bajo y algunos casos riesgo intermedio afecta la calidad de vida de estos pacientes.

Es en estos casos de cáncer de próstata localizado donde las terapias focales se presentan como una opción mínimamente invasiva con buenos resultados respecto a los tratamientos establecidos. Aunque actualmente no constituye el tratamiento de referencia, representa el abordaje terapéutico con el potencial futuro más importante.

Esta revisión de la literatura tiene como objetivos: definir los criterios de selección de los pacientes candidatos a la terapia focal; evaluar la situación actual y resultados de las diferentes opciones terapéuticas; y definir el procedimiento en los casos de recurrencia y para control de la enfermedad.

Concluimos que la terapia focal es una alternativa terapéutica en el cáncer de próstata localizado; principalmente la criocirugía y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con resultados oncológicos aceptable y una menor comorbilidad respecto a los tratamientos globales. Aun se requiere el desarrollo de estudios de alto nivel de evidencia científica para validar estos resultados.

Focal Therapy in prostate cancer: Current Situation.

Summary:

The prostate cancer is one of the most important pathologies in the urology field. Screening strategies and improvements during biopsy procedures have increased the detection of much more tumors in the early phase.

The global radical therapies provide very good oncologic results in the localized prostate cancer. However, low risk and sometimes intermediate risk patients life quality is affected because of the over-treatment.

It is in these cases of localized prostate cancer, where focal therapies are presented as a minimally invasive option, with good results, in relation with other regular stated treatments. Though, nowadays it is not the standard treatment, it represents the therapeutic approach with the most important future potential.

The aim of this literature review is: to define the selection criteria of patients who are candidates for a focal therapy. To evaluate the current situation of different therapeutic options as well as their results. To define the procedure in recurrence cases and disease control.

As a conclusion we can say that focal therapy is a therapeutic alternative in localized prostate cancer. This can be seen especially in the cryosurgery and the high intensity localized ultrasounds which have acceptable oncologic results and less comorbidity in relation with global treatments. The development of high level scientific evidence studies are required to prove these results.

Adquisición de la evidencia:

Se realizó la búsqueda a través de las bases de datos de Medline (PubMed), EMBASE, Web of Science, y Cochrane desde su inicio hasta el 31 de julio de 2013. Se incluyeron los estudios clínicos y revisiones bibliográficas que evaluaron la terapia focal primaria para el cáncer de próstata confirmado por biopsia. Se excluyeron los estudios de terapia focal de rescate.

Se utilizan las palabras claves: focal therapy, prostate cancer.

Inicialmente se obtienen 42 artículos; se excluyen 15 estudios porque no cumplen los criterios mínimos de inclusión. Un total de 1350 casos fueron tratados a través de 27 estudios.

Introducción.

El cáncer de próstata (CaP) es considerado una de las patologías más importantes en la población masculina. En Europa es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por 1000 habitantes (1). Además, el CaP constituye actualmente la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los varones (2).

Durante las dos últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia del diagnóstico precoz del CaP debido a la adopción de estrategias formales e informales de cribado mediante el PSA y los esquemas multicilindro de biopsia de próstata. Esto ha permitido identificar tumores más pequeños en un estadio precoz aumentando el número de casos en el grupo de bajo riesgo (2).

En la actualidad las terapias globales como la prostatectomía radical (PR), radioterapia externa (RT) y braquiterapia (BT) proporcionan excelentes resultados de control oncológico en los pacientes de bajo riesgo (4-6). Sin embargo estas terapias presentan dos inconvenientes: conllevan una alta incidencia de reacciones adversas que deterioran la calidad de vida (7); y podría darse un excesivo tratamiento al saber que muchos CaP pequeños, localizados y bien diferenciados no progresaran (10).

Estudios de gran envergadura como el PLCO, SPCG-4, PIVOT y ERSPC (8-11) han sido diseñados para esclarecer algunas de las dudas más importantes acerca del cribado, sobre-diagnóstico y manejo. El estudio PLCO valora la eficacia del cribado del CaP concluyendo que la mortalidad específica es muy baja y no existen diferencias significativas en ambos grupos. El estudio SPCG-4 comparó la actitud expectante versus la PR en estadios clínicos T1-T2; este revela una reducción significativa de la mortalidad específica, global, riesgo metastásico y riesgo de progresión local con la PR.

El estudio PIVOT que comparó la PR versus la actitud expectante, no encontró diferencias significativas en la mortalidad global y específica en ambos grupos. Finalmente, el estudio ERSPC ha demostrado que el tratamiento reduce la mortalidad hasta un 20%, sin embargo el sobre-diagnóstico y tratamiento produce efectos adversos que deterioran la calidad de vida en especial en el grupo de bajo riesgo.

La conducta expectante y la vigilancia activa se presentan como una opción viable (3). Sin embargo esto produce un importante estrés psicológico en el paciente y la dificultad para el médico de proponer una opción terapéutica en pacientes seleccionados.

Es allí donde la terapia focal se presenta como una opción terapéutica mínimamente invasiva con resultados oncológicos aceptables y probablemente menor morbilidad asociada respecto a los tratamientos radicales (25-30, 32-34, 46, 47). Aunque la terapia focal no constituye actualmente el tratamiento de referencia de los varones con CaP localizado, representa el abordaje terapéutico con el potencial futuro más importante (24).

Actualmente uno de los inconvenientes de la terapia focal es la multifocalidad habitual del CaP demostrada en varios estudios (12-14). Nuevos trabajos demuestran que solo el volumen de la lesión de mayor tamaño es predictivo de progresión de la enfermedad (13, 15, 16).

Por lo tanto: se necesita definir claramente los criterios de selección de los pacientes; precisar la localización, relevancia y caracterización de los focos de cáncer; y evaluar a largo plazo los resultados del tratamiento con terapia focal.

Objetivos.

Los objetivos del tratamiento focal son los siguientes (25):

- Optimizar la estratificación del riesgo al diagnóstico.
- Erradicar anomalías identificadas para un control efectivo del cáncer.
- Preservar zonas no afectadas por el cáncer.
- Mínimo impacto sobre la calidad de vida.
- Retratamiento con terapia focal o global, si fuese necesario.

Es necesario mejorar los medios de diagnóstico del CaP para optimizar la estratificación de los pacientes en busca de los mejores candidatos que puedan beneficiarse de una terapia focal. Los métodos contemporáneos de imagen y biopsia prostática han mejorado la caracterización del CaP pre-tratamiento en términos de localización, extensión y potencial biológico (2).

Algunas modalidades de imagen muestran potencial: para el estadiaje intra-prostático; guía durante la terapia focal; y seguimiento del CaP. Estas incluyen el ultrasonido (Doppler, contraste, algoritmos de caracterización) y la RM multiparamétrica. Sin embargo, hasta el momento no existe una técnica estandarizada que presente mejores resultados en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo y reproductibilidad (17).

Las biopsias de próstata proporcionan información patológica predictiva como la extensión extra-capsular, volumen del tumor, y progresión post-tratamiento. Tradicionalmente la biopsia sistemática sextante descrita por Hodge es la técnica estandarizada. Sin embargo este método se muestra insuficiente para identificar tumores significativos ($> 0,5$ cc) (18). Incluso la biopsia transrectal por saturación que incrementa en número importante las muestras no detecta lesiones significativas en un 31% de los pacientes (19). La biopsia por mapeo transperineal tridimensional con plantilla es el método de elección para el diagnóstico de los pacientes con CaP candidatos a terapia focal ya que proporciona mayor exactitud en estudios preliminares (20), el mayor inconveniente de este método es la invasividad asociada a complicaciones temporales (21).

Una vez identificado el candidato para la terapia focal es necesario erradicar la zona afectada para un control efectivo del cáncer. Existen múltiples modalidades de terapia focal. Tradicionalmente utilizan energía térmica (*Fig. 1*) por frío o calor, aunque actualmente se exploran nuevas modalidades (37, 48, 52). La crioterapia (ACQP) y los ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) son hasta el momento los dos métodos con mayor experiencia. Actualmente la ACQP es considerada una terapia alternativa en las guías clínicas de la EAU y la Asociación Americana de Urología (AUA) (24); HIFU sigue siendo considerada una terapia experimental. Adicionalmente varias técnicas bien desarrolladas como la terapia fotodinámica (PDT), ablación con láser (FLA) radioterapia focalizada (externa y braquiterapia) y otras técnicas en desarrollo (radiofrecuencia, electroporación, nano-partículas, etc.) representan el abordaje terapéutico.

De momento no existen normas estandarizadas acerca de que terapia focal es mejor para cada tipo de paciente. Sin embargo podemos valorar las limitaciones de cada método antes de su aplicación (*Tab. 1*).

Una de las ventajas más importantes de las terapias focalizadas es preservar las zonas no afectadas por CaP. Esto a su vez repercute en minimizar el impacto en la calidad de vida del paciente. Numerosos estudios pilotos demuestran estos hallazgos (25-30, 32-34, 46, 47)

Finalmente, es necesario conocer la mejor forma de realizar el seguimiento y el procedimiento en los casos de recurrencia de la enfermedad. La opción más lógica sería el retratamiento con el mismo abordaje y la misma energía; es necesario tener en cuenta las nuevas características de la lesión, los niveles y la cinética del PSA y las limitaciones de cada terapia focal. Además debemos tener en cuentas que siempre es posible utilizar una nueva técnica.

Situación Actual:

Criocirugía de la próstata (ACQP)

La ACQP utiliza técnicas de congelación para provocar la muerte celular mediante: desnaturalización de las proteínas por deshidratación, rotura de las membranas celulares

por cristalización, estancamiento microvascular por estasis y microtrombos con la consecuente isquemia tisular y apoptosis (22).

La congelación de la próstata se obtiene mediante la colocación de crioağujas vía transrectal bajo control con ecografía transrectal (ETR). Se emplean dos ciclos de congelación-descongelación, lo que origina una temperatura de -40 °C. Esta técnica depende de la presurización del gas, utilizando argón en la fase de congelación y helio en la fase de descongelación.

La colocación de termosensores a la altura del esfínter externo, ápex prostático y paquete vasculo-nervioso; y la introducción de un calentador uretral contribuyen a la reducción de las complicaciones.

Dos parámetros se relacionan con la con el grado de destrucción celular: la velocidad de congelamiento y la temperatura más baja alcanzada.

La ETR permite la monitorización durante el procedimiento a través de la visualización de la "bola de hielo" frontal. Nuevas técnicas de monitorización con RM se encuentran en desarrollo (23). El equipamiento actual se encuentra en la tercera generación.

Actualmente la ACQP es reconocida como una alternativa terapéutica por la EUA y AUA (24). Numerosos estudios demuestran que presenta buenos resultados oncológicos con una morbilidad asociada al tratamiento reducida:

Bahn y colaboradores en 2006 presenta el resultado tras la crioterapia focal en 31 pacientes de riesgo leve e intermedio. Con una media de seguimiento de 70 meses, la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 93%; la recurrencia de CaP en la biopsia de control fue del 4%; la potencia se mantuvo en el 90% y la continencia en el 100% de los pacientes. No se observaron complicaciones (26).

En 2007, Lambert publica una serie de 25 pacientes de bajo riesgo tratados con crioterapia focal. Tras una media de seguimiento de 28 meses, la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 84%; la recurrencia de CaP en la biopsia de control fue del 12%; la potencia se mantuvo en el 71% y la continencia en el 100% de los pacientes. No se observaron complicaciones (27). El mismo año Ellis presenta 60 casos de riesgo bajo, intermedio y alto tratados con crioterapia focal. Tras una media de seguimiento de 15 meses, la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 80%; la recurrencia de CaP en la biopsia de control fue del 23%; la potencia se mantuvo en el 71% y la continencia en el 96% de los pacientes. No se observaron complicaciones. Los pacientes que presentaron recurrencia recibieron nuevamente crioterapia con buenos resultados (28).

Onik publica su serie de 55 casos en 2007-2008. Son pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto con una media de seguimiento de 4,5 años. Al término, el 94% estaba libre de recidiva bioquímica; la recurrencia en la biopsia de control fue del 10% con predominio en el grupo de alto riesgo; la potencia se mantuvo en el 90% y la continencia en el 100% de los pacientes. No se observaron complicaciones (29).

En 2010, Trusdale publica los resultados del tratamiento focal en 77 pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto. Tras una media de 24 meses de seguimiento, la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 73%; la recurrencia en la biopsia de control fue del

13%; no hubo diferencias significativas en la potencia sexual y la continencia se mantuvo en el 100% de los casos. No se observaron complicaciones (30).

Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)

Los HIFU consisten en ondas focalizadas de ultrasonidos emitidas por un transductor que provocan daño tisular mediante efectos térmicos y cavitación (31). Las ondas de ultrasonido atraviesan el tejido hasta un foco específico con un depósito de energía insignificante en el trayecto y tejidos vecinos; la absorción de ondas por el tejido es transformada en calor. El daño por calor se clasifica en 3 grupos: la hipertermia que puede destruir células malignas con temperaturas entre 41-19° C en un periodo mayor a 10 minutos; la coagulación que consisten en la necrosis tisular por desnaturalización de proteínas a temperaturas superiores a 60° C durante varios minutos; y la volatilización que produce necrosis inmediata del tejido a temperaturas superiores a los 100° C (*Fig. 1*). La cavitación es la interacción entre el ultrasonido y las burbujas de agua, que produce colapsos súbitos y dispersión de la energía mejorando la ablación tisular (1,27).

Los HIFU se aplican bajo anestesia general o raquídea, con el paciente en decúbito lateral. El acceso transrectal es mínimamente invasivo. Un sistema de enfriamiento minimiza los posibles daños del recto y uretra (24). Existen 2 sistemas habilitados al momento: Ablatherm y Sonoblate 500.

Actualmente el HIFU es considerado un tratamiento experimental por la EUA y AUA (24). A continuación se exponen la evidencia científica hasta el momento:

En 1995, Madersbacher propone el HIFU para el tratamiento de CaP localizado. Previamente evalúa los resultados de HIFU en 29 pacientes a los que después se les realizó PR. Comprobó las distancias focales, delimitación de la lesión, termometría intersticial y daños colaterales. Posteriormente evalúa el HIFU focal en 10 casos en estadio clínico T2a-T2b en un intento de destruir el tumor previa PR; en 3 casos la lesión fue totalmente destruida y en 7 parcialmente. No se evaluó la calidad de vida. No se hubo complicaciones (31).

Muto en 2008 evaluó 29 pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo. Los pacientes con enfermedad en un solo lóbulo prostático recibieron terapia focal; el resto ablación total. Tras 24 meses de seguimiento, la supervivencia libre de recidiva bioquímica en los pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo fue del 83%, 54% y 0% respectivamente; la recurrencia en la biopsia de control a los 6 meses fue del 11% y a los 12 meses del 23%. Todos los pacientes fueron continentes. No se evaluó la potencia sexual. No hubo complicaciones (32).

En 2011, El Fegoun presenta una serie de 12 casos de riesgo bajo e intermedio tratados con hemiablación por HIFU. Realiza un seguimiento promedio de 10 años. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 y 10 años es de 90% y 38% respectivamente; la recurrencia en la biopsia de control a los 12 meses fue del 8%; todos los pacientes fueron continentes. No se evaluó la potencia sexual. Como complicaciones tuvieron 2 ITU y una retención urinaria (33).

Finalmente Ahmed publica 2 series. La primera en 2011, donde evalúa 20 pacientes de riesgo bajo e intermedio durante 12 meses, incluye en el protocolo el uso de RM y

biopsias transperineales con cartografiado por plantilla. La recurrencia en la biopsia de control a los 6 meses fue del 11%; El 95% de los pacientes fueron continentes y el 95% potentes; como complicaciones el 65% presentaron hematuria y el 30% disuria (34). La segunda serie se publica en 2012, evalúa 41 pacientes de riesgo bajo e intermedio durante un periodo de 12 meses. La recurrencia en la biopsia de control a los 6 meses fue del 23%, aunque solo el 8% tenían CaP significativo; la continencia se mantuvo en el 100% y la potencia en el 89% de los casos. Como complicaciones el 22% presentó disuria, el 34% detritus urinarios, el 17% ITU y una retención urinaria (25).

Terapia focal fotodinámica (TFD)

La TFD está basada en la interacción entre un agente fotosensible, la luz y el oxígeno de los tejidos. Inicialmente fue utilizada para tratar lesiones dermatológicas y probada en el cáncer de mama, SNC, pulmón, esófago, cérvix y vejiga.

El agente fotosensible puede ser administrado por vía oral o intravenosa; los productos de última generación como el Padeliprofin (WST-11) se acumulan de forma preferente en el tejido maligno de forma estable e inactiva (35, 36). Cuando la luz es administrada con una longitud de onda específica, el agente fotosensible se activa. Esto produce: liberación de calor, emisión de fotones y el "triplet state". Este estado produce citotoxicidad por: formación de radicales libres e intermedios de oxígeno tras la oxidorreducción (37). El oxígeno libre induce necrosis y apoptosis de forma indirecta a través del mecanismo de la inflamación. El agente fotosensible es destruido por los radicales, disminuyendo su eficacia y fluorescencia (38), esto permite comprobar la eficacia del tratamiento.

La luz es administrada a través de fibras láser intraprostáticas por vía trasperineal guiada por ETR; aunque inicialmente se realizó por vía transuretral (39). Se requiere un cuarto oscuro para prevenir lesiones cutáneas.

Actualmente es una técnica experimental y se requieren más evidencia para definir su rol en la terapia focal del CaP. A continuación una descripción de los estudios más relevantes:

En 1990, Windahl aplica Hematoporfirina al remanente prostático tras resección transuretral en 2 pacientes. Objetiva reducción del PSA y biopsia secundaria negativa (39).

Zaak en 2003 aplica 5-ALA a 6 pacientes por vía transuretral, transperineal y abierta. Objetiva reducción del PSA entre un 20 y 70% (36).

En 2006, Moore realiza hemiablación con Temoporfirina en 6 pacientes por vía transperineal. Objetiva áreas de necrosis en RM y una reducción del PSA entre el 14 y 67%. Todos los pacientes presentaron recurrencia en la biopsia de control. Un paciente presentó sepsis como complicación (40).

En 2010, Arumainayagan realizó hemiablación con WST-11 en 40 pacientes por vía transperineal. Objetiva áreas de necrosis mediante RM. Como complicaciones 2 retenciones urinarias. No evalúa la calidad de vida (41).

Azzouzi en 2011 realiza hemiablação con WST-11 en 85 pacientes por vía transperineal. Observa necrosis en el 87% del lóbulo tratado mediante RM. Como complicaciones: 2 pacientes presentaron prostatitis, 1 hematuria, 1 orquitis, 1 neuropatía óptica, y 1 estenosis uretral (42).

Ablación Focal con Láser (FLA)

La FLA es la aplicación de láser con fibras conductoras a través de agujas por vía transperineal en la próstata. Los tipos de láser más comúnmente utilizados son el neodyum-yttrium-aluminium-garnet (NdYAG) de 1,064 nm y el diodo de 830 nm.

El efecto térmico del láser produce un incremento de la temperatura en el tejido diana causando volatilización, coagulación y la consiguiente respuesta inflamatoria secundaria.

Se puede monitorizar el procedimiento a través de RM y termometría en las áreas críticas como son el ápex y el recto (43, 44).

La FLA aún es una técnica experimental. Aun no se tiene suficiente evidencia científica sobre resultados oncológicos y funcionales. A continuación los estudios más relevantes:

Linder y colaboradores en 2010 realizaron PR en 4 pacientes 1 semana después de haber realizado FLA. Mostraron ablación completa de las zonas diana en RM y estudio histopatológico (45). Este mismo grupo presentó los resultados de su estudio en fase 1 en 12 pacientes donde el 50% se encontraban libres de la enfermedad y el 67% están libres de CaP en el lóbulo tratado; se logró mantener la potencia y la continencia (46).

Nuevas terapéuticas y abordajes:

Resección transuretral de próstata (RTU-P)

La RTU-P es un procedimiento común realizado principalmente para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HBP). Sin embargo actualmente se pretende darle nuevos usos.

En 2012 Morita y colaboradores presentaron los resultados del tratamiento con RTU-P de 79 pacientes con CaP localizado. Al cabo de 59 meses de seguimiento la recidiva bioquímica fue del 5,1%. La supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 90 al 98% tras 2 años. Todos los pacientes fueron continentes, uno presentó estenosis del cuello vesical (48). Hasta el momento no se tienen otros estudios.

Terapia termal con micro-ondas intersticiales

A través de sondas por vía transperineal se lanzan micro-ondas electromagnéticas en frecuencias desde 300 hasta 2450 MHz dentro del tejido prostático. Estas ondas causan aumento de la temperatura con el consiguiente daño tisular. El tejido prostático sano, la uretra y el recto se protegen mediante sistemas de agua fría.

Este tipo de terapia ha sido probado en la recurrencia del CaP tras RT externa (49); de momento no existe evidencia acerca de su uso para el tratamiento focal del CaP.

Radiofrecuencia intersticial (RITA)

La energía para la radiofrecuencia se produce mediante un generador de 50 W con una frecuencia de 460 kHz. Se administra a través de 15 agujas con electrodos separados por un ángulo de 120°. Cada electrodo cubre una superficie de 2 cm de volumen. Las agujas se introducen por vía transperineal con guía por ETR. RITA produce un aumento de la temperatura hasta la volatilización central en algunos casos y la coagulación en vecindad (50). La uretra es preservada mediante sistemas de irrigación fría.

Zlotta en 1998 demuestra que RITA es una terapia factible, segura y reproducible para el CaP localizado (50).

En 2005, Shariat y colaboradores presentaron 11 procedimientos de RITA, 8 tras recurrencia después de RT y 3 como terapia focal primaria. Demostraron una disminución del PSA superior al 50% en el 90% de los pacientes; el tiempo de duplicación del PSA luego de RITA fue más lento que antes del tratamiento (37 vs 14 meses); la biopsia de control a los 12 meses fue negativa en el 55% de los casos y en el 67% fue negativa en las zonas tratadas. Tuvieron solo complicaciones menores (2 hematurias, 3 disurias). No se evaluó la calidad de vida (51).

Electroporación irreversible (IRE)

La IRE es un nuevo método de ablación no térmica que utiliza pulsos eléctricos cortos para crear poros irreversibles en las membranas celulares.

Onik en un estudio preclínico en 6 perros demostró la eficacia de esta terapia para el tratamiento focal del CaP (52). Es importante destacar que existe un gran potencial a desarrollar con esta tecnología. Existen importantes protocolos en curso para verificar la aplicación directa de IRE en la terapia focal del Cáncer de próstata.

Termoterapia con nano-partículas

Este es un nuevo método de termoterapia intersticial seguida de la inyección de nano-partículas electromagnéticas.

En un estudio en 10 pacientes con recurrencia de CaP tras RT se demostró su eficacia; como inconvenientes tiene el disconfort en los pacientes generado por los altos campos magnéticos y la distribución irregular del calor intra-tumoral (53).

Radioterapia externa (RT), braquiterapia (BT), cyberknife, protón terapia

La radiación tradicionalmente administrada de forma global a través de RT externa y BT, actualmente y gracias al desarrollo tecnológico puede ser focalizada y variar la intensidad de la dosis (2).

En una revisión sistemática de múltiples estudios por Anudh se comprueba que esta técnica experimental de RT y BT focal ha demostrado buenos resultados preliminares aunque de momento se requieran más estudios (47).

La protón terapia aparece como otra opción viable para la terapia focal del CaP, sin embargo su costo-beneficio la descartan como la opción más viable (54).

El cyberknife es una nueva técnica que podría ofrecer resultados oncológicos similares a RT y BT con menor morbilidad. Se requieren estudios controlados para corroborar estos resultados (1).

Casos de recurrencia:

Una vez realizado el tratamiento focal primario el seguimiento posterior se realiza de acuerdo a lo establecido en las guías de la EUA y AUA (24). Se debe realizar PSA y tacto rectal cada 3, 6 y 12 meses durante el primer año; cada 6 meses hasta los 3 años y posteriormente de forma anual. Los criterios de recidiva bioquímica en la terapia focal aún no está establecidos, sin embargo la tendencia es tomar las recomendaciones actuales de la Sociedad Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO) para la RT, en las que un valor de PSA por encima de 2 ng/ml del nadir es considerado positivo (55). Algunos autores establecen este umbral en 1 ng/ml (56).

La biopsia de control está recomendada solo en los casos de recidiva bioquímica para el diagnóstico de la recidiva local en los casos en los que va a influir un tratamiento secundario (24). Sin embargo la terapia focal al ser una alternativa experimental requiere la realización de una biopsia por protocolo aunque no exista una recomendación clara. Algunos estudios que demuestran que en la biopsia de control pueden detectarse casos de recurrencia sin elevación del PSA (57, 58) podrían respaldar este criterio. No está definido claramente el momento en el que debe realizarse esta biopsia; habitualmente se realiza entre los 6 y 12 meses post-tratamiento focal. La recomendación de la EUA en los casos de sospecha de recurrencia local tras terapia global es realizarla a los 18 meses (24).

Los 3 escenarios que pueden darse tras el resultado de la biopsia de control son: 1) biopsia negativa; 2) biopsia positiva en el lóbulo tratado; 3) biopsia positiva en el lóbulo no tratado. Los verdaderos casos de recurrencia en la terapia focal son aquellos que presentan biopsia positiva en el lóbulo prostático tratado (*Fig. 2*).

El retratamiento de los casos de recurrencia está determinado por: la cinética y niveles del PSA; y el resultado histopatológico de la biopsia de control. En los casos de recurrencia local sin evidencia de enfermedad sistémica la opción más lógica de tratamiento secundario sería el uso del mismo abordaje y energía inicial. Es necesario tener en cuenta las limitaciones propias de cada terapia focal (*Tab. 1*) y ser conscientes que siempre puede ser utilizada una terapia secundaria diferente. Estas recomendaciones aun requieren validación científica.

Conclusión:

La terapia focal en el cáncer de próstata está emergiendo como una fuerte alternativa al tratamiento radical ya que podría preservar la función sexual y continencia urinaria, sin embargo se necesita estudios con mayor validez científica para comprobar su eficacia oncológica.

Bibliografía:

1. G. Bozzini, P. Colin, et al. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2013;31: 155–167.
2. S. Eggener, P. Scardino, et al. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Critical Appraisal of Rationale and Modalities. *J Urol* 2007;178:2260-67.
3. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126 –31.
4. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostatespecific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-5.
5. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2011;117:1429-37.
6. Sylvester JE, Grimm PD, Wong, J. Fifteen-Year Biochemical Relapse Free Survival, Cause Specific Survival, and Overall Survival Following I-125 Prostate Brachytherapy in Clinically Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. *Int J Biol Oncol Phys* 2011;81: 376-381.
7. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J. Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate Cancer Survivors. *N Engl J Med*. 358:1250-1261.
8. Andriole GL, Crawford ED, et al; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
9. Holmberg L, Bill-Axelsson A, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4). A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347(11):781-9.
10. Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1.910-1.914.
11. Schroder FH, Hugosson J, et al; ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
12. de la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, et al. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. *J Endourol* 2010;24:775– 80.
13. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, et al. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer* 1992;70:2313– 8.
14. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: Review 2007. *Urology* 2007;70:3– 8.
15. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: Lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 2003;170:459–63.
16. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395–400.

17. Ward JF, Rewcastle JC, et al. Focal therapy for the treatment of localized prostate cancer: a potential therapeutic paradigm shift awaiting better imaging. *Co-urology* 2012;22:104-108.
18. Sinnott M, Falzarano SM, Hernandez AV. Discrepancy in prostate cancer localization between biopsy and prostatectomy specimens in patients with unilateral positive biopsy: Implications for focal therapy. *Prostate* 2011.
19. Falzarano SM, Zhou M, Hernandez AV. Can saturation biopsy predict prostate cancer localization in radical prostatectomy specimens: a correlative study and implications for focal therapy. *Urology* 2010;76:682-7.
20. Ahmed HU, Hu Y, Carter T et al. Characterizing clinically significant prostate cancer using template mapping biopsy. *J Urol* 2011;186:458-64.
21. Buskirk SJ, Pinkstaff DM, Petrou SP et al. Acute urinary retention after transperineal template-guided prostate biopsy. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1360-6.
22. Rees J, Patel B, MacDonagh R, et al. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:710-4.
23. Abdelaziz S, Esteveny L, Renaud P, et al. Design considerations for a novel MRI compatible manipulator for prostate cryoablation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011;6:811-9.
24. A. Heidenreich, P.J. Bastian, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2013.
25. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localized unifocal and multifocal prostate cancer: A prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13:622-32.
26. Bahn DK, Silverman P, Lee F Sr., et al. Focal prostate cryoablation: Initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourol* 2006;20:688-92.
27. Lambert EH, Bolte K, Masson P, et al. Focal cryosurgery: Encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology* 2007;69:1117-20.
28. 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.
29. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, et al. The "male lumpectomy": Focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol* 2008;26:500-5.
30. Truesdale MD, Cheetham PJ, Hruby GW, et al. An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral nerve-sparing cryoablation for prostate cancer: Recommendations for follow up. *Cancer J* 2010;16:544-9.
31. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, et al. Effect of highintensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;55:3346-51.
32. Muto S, Yoshii T, Saito K, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:192-9.
33. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int Braz J Urol; Official J Brazilian Society of Urology* 2011;37:213-22.
34. Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: A phase I/II trial. *J Urol* 2011;185:1246-54.

35. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localized unifocal and multifocal prostate cancer: A prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13:622–32.
36. Sultan SM, El-Doray AA, Hofstetter A, et al. Photodynamic selectivity of 5-aminolevulinic acid to prostate cancer cells. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2006;18:382–6.
37. Zaak D, Stroka R, Hoppner M, et al. Photodynamic therapy by means of 5 ALA induced protoporphyrin IX in human prostate cancer e preliminary results. *Med Laser Appl* 2003;18:91–5.
38. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:889–905.
39. Ascencio M, Collinet P, Farine MO, et al. Protoporphyrin IX fluorescence photobleaching is a useful tool to predict the response of rat ovarian cancer following hexaminolevulinate photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 2008;40:332–41.
40. Windahl T, Andersson SO, Lofgren L. Photodynamic therapy of localized prostatic cancer. *Lancet*. 1990;336:1139.
41. Moore CM, Pendse D, Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer—a review of current status and future promise. *Nat Clin Pract Urol* 2009;6:18–30.
42. Arumainayagam N, Moore MC, Allen C, et al. Tookad soluble (padeliporfin) second generation vascular targeted photodynamic therapy (VTP) for prostate cancer: Safety and feasibility. EAU 2010, Barcelona: Annual Meeting.
43. Azzouzi A-R, Emberton M. Results of Tookad soluble vascular targeted photodynamic therapy (VTP) for low risk localized prostate cancer (PCM203). AUA 2011: Washington, DC; 2011.
44. Woodrum DA, Gorny KR, Mynderse LA, et al. Feasibility of 3.0T magnetic resonance imaging-guided laser ablation of a cadaveric prostate. *Urology* 2010;75:e1511–6.
45. McNichols RJ, Gowda A, Kangasniemi M, et al. Thermometry-based feedback control of laser interstitial thermal therapy at 980 nm. *Lasers Surg Med* 2004;34:48–55.
46. Lindner U, Lawrentschuk N, Weersink RA, et al. Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: Validation of focal therapy and imaging accuracy. *Eur Urol* 2010;57:1111–4.
47. Lindner U, Weersink RA, Haider MA, et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: Phase I trial. *J Urol* 2009;182:1371–7.
48. Anudh J, Ronald E. Focal Therapy, Differential Therapy and Radiation Treatment for Prostate Cancer. *Adv Urol* 2012.
49. Morita M, Matsuura T. Management of Localized Prostate Cancer by Focal Transurethral Resection of Prostate Cancer: An Application of Radical TUR-PCa to Focal Therapy. 2012;564372.
50. Sherar MD, Gertner MR, Yue CK, et al. Interstitial microwave thermal therapy for prostate cancer: Method of treatment and results of a phase I/II trial. *J Urol* 2001;166:1707–14.
51. Zlotta AR, Djavan B, Matos C, et al. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumor: Safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998;81:265–75.
52. Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, et al. Pilot study of radio frequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. *Prostate* 2005;65:260–7.
53. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: Implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6:295–300.

54. Johannsen M, Thiesen B, Wust P, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. *Int J Hyperthermia* 2010;26:790–5.
55. Kagan AR, Schulz RJ. Proton-beam therapy for prostate cancer. *Cancer J* 2010;16:405–9.
56. Roach III M, Hanks G, Thames jr H, Schelhammer P, Shipley WU, Sokol GE, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jul;65(4):965-74.
57. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5): 927-34.
58. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2128-31.

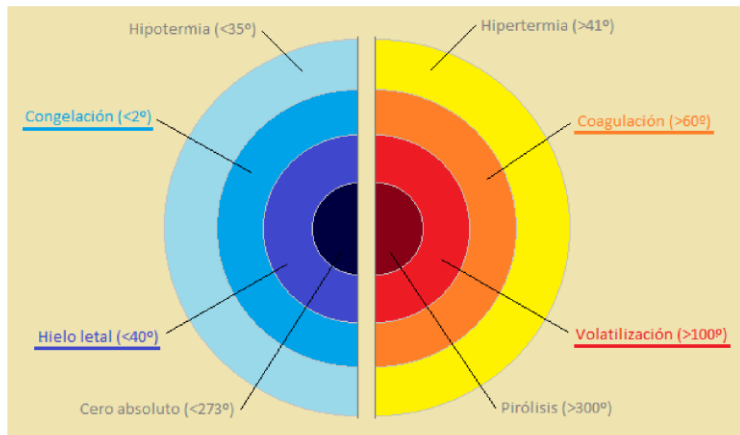


Fig. 1. Clasificación de daños inducidos por la energía.

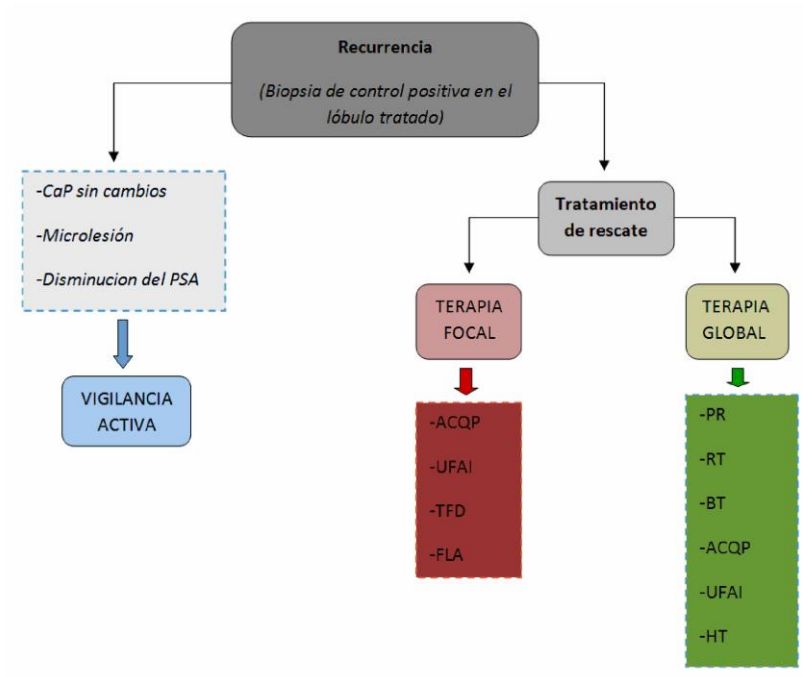


Fig. 2. Algoritmo de manejo.



ACQP	UFAI	TFD	FLA	RT / BT
Próstata voluminosa	Próstata voluminosa			Próstata voluminosa
Tumor anterior	Tumor anterior y apical	Tumor anterior	Tumor anterior	
Costo	Costo			
		Poca experiencia	Poca experiencia	
				RTU-P previa

Tabla 1. Limitaciones de cada Terapia Focal.