

Tratamiento focal del cáncer de próstata: tres dilemas

Debating Focal Therapy for Prostate Cancer: Three Dilemmas

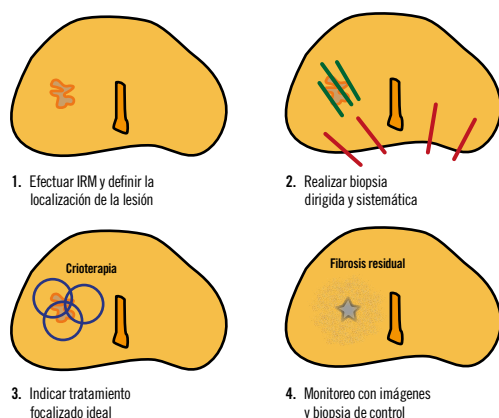
Facundo Uriburu Pizarro

Servicio de Urología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El péndulo que movilizó las opciones terapéuticas desde la prostatectomía radical a la vigilancia activa albergó en su oscilación lugar a una nueva modalidad, la terapia focal (TF). Por definición es aquel tratamiento hacia un foco específico (ablación dirigida) o hacia un área delimitada (ablación por cuadrante, o hemiglandular o mixta). Si bien fue muy cuestionada en sus inicios y con muchos detractores a la fecha, el transcurrir del tiempo y el surgimiento de nuevos conceptos y evidencia han generado un nuevo nivel de discusión. Ya no se cuestiona su utilización, sino más bien el “¿para quién?”, buscando evitar el sobretratamiento y mantener el control oncológico de la enfermedad¹.

La TF aparece como una alternativa curativa frente a una enfermedad órgano-específica con la intención de mantener la calidad de vida y evitar efectos colaterales, conservando los resultados oncológicos (Figura 1).



Referencias: IRM, imagen de resonancia magnética.

Figura 1. Modelo de estructura de una terapia focal (en este caso se graficó el área de tratamiento de crioterapia)

Correspondencia
Email: urologiauriburu@gmail.com

PRIMER DILEMA:

“ENFERMEDAD MULTIFOCAL”.

En el cáncer de próstata, la multifocalidad como forma habitual de presentación fue siempre la “piedra fundamental” en contra de las modalidades de tratamiento parcial/focal². No obstante, hace tiempo surgió el concepto de tumor clínicamente significativo, introducido inicialmente por Stamey y colaboradores en 1993³, entendiéndose como tal aquella lesión que por su historia natural puede comprometer la sobrevida del paciente. Se la identificará por ser la de mayor puntaje (*score*) de Gleason, presentar compromiso capsular o mayor volumen. Se considera lesión índice al área a tratar y debe incluir el tumor clínicamente significativo en caso de ser multifocal; si hubiera varias lesiones significativas se consideraría una sola lesión índice pero varias regiones con necesidad de tratamiento. Inicialmente, se trató con estas nuevas energías toda la glándula prostática (*whole-gland*), como en el caso de la crioterapia o HIFU (*high-intensity focused ultrasound* [ultrasonido focalizado de alta intensidad]), y luego de manera progresiva se abordó de manera parcial o hemiglandular.

En los centros de vanguardia se pregona el tratamiento de la lesión índice de una manera ultrafocalizada, mediante la terapia focal dirigida (*targeted focal therapy*); no obstante, siempre se incluye un margen suficiente para evitar el riesgo de subtratamiento. Es importante reconocer la localización y la extensión real del tumor, lo que abre un nuevo dilema.

SEGUNDO DILEMA: “LOCALIZACIÓN DEL TUMOR”.

En este aspecto, las imágenes de la resonancia nuclear magnética multiparamétrica (RNMmp) de próstata surgen como la herramienta fundamental que dio lugar al avance de estas alternativas, constituyendo el método de referencia a través del cual se define la ubicación de la lesión. Son muchos los trabajos que buscaron definir el rango de infravaloración de la RNMmp respecto del informe anatomopatológico, logrando determinar un factor de corrección aún no estandarizado que ronda los 9 mm en toda su circunferencia⁴. Debemos reconocer que como todo método operador-dependiente, la curva de aprendizaje es fundamental, y si bien existen programas de entrenamiento, es difícil definir cuándo un operador se encuentra lo suficientemente capacitado para detectar lesiones sospechosas en una resonancia de próstata.

Para la universalización del método (RNMmp) se han creado estándares de reporte y recomendaciones para la realización de estudios de investigación, como son las pautas de ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*) de 2012, PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) versión 1 y las recomendaciones START de 2013^{5,6}. Posteriormente, con los resultados de la experiencia del PI-RADS v.1 y en busca de un estándar más universal y reproducible (independientemente del nivel económico y tecnológico), se crea la clasificación PI-RADS v.2⁷. No es un tema que esté plenamente consolidado, por lo que aún se continúan reuniendo los especialistas del área para definir si deben modificar la última versión para que incluya nuevos grupos de sospecha o añadir nuevas secuencias para redefinir los grupos de riesgo conocidos. En algunos años probablemente hablaremos del PI-RADS v.3.

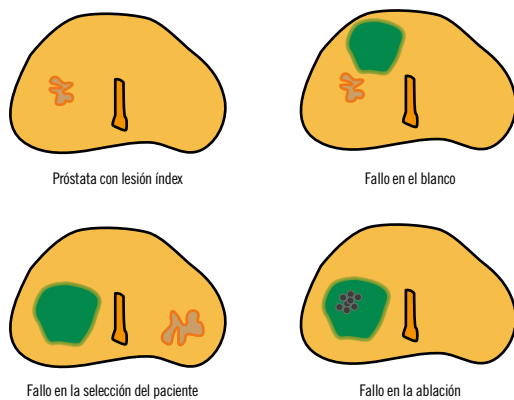
Respecto de la biopsia prostática diagnóstica o confirmatoria, se sugiere que la misma sea por fusión con imágenes de resonancia magnética (IRM) por vía transrectal o transperineal, incluyendo las punciones dirigidas y la biopsia sistemática o randomizada de no menos de 12 punciones, con fusión rígida o estimación visual en caso de profesionales experimentados¹.

TERCER DILEMA: “MONITOREO TERAPÉUTICO”.

Ha avanzado tan rápido la incorporación de las TF que aún no se ha establecido cuál es la mejor manera de definir éxito o fracaso terapéutico. El penúltimo consorcio de expertos en TF (2016)⁸ fue preciso al respecto, por lo que se definieron los resultados según distintas variables, descritas brevemente a continuación.

Recurrencia bioquímica (RB): En algunos casos se utiliza el antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) como en los tratamientos de radioterapia, mediante los criterios de Phoenix o ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*), según la preferencia de cada centro, pero no se puede homologar el método de control de un tratamiento panglandular al de un tipo de energía focalizada, que actúa de diferente manera en los tejidos circundantes. Otros consideran RB cuando el valor NADIR no es menor al 50% del PSA pretratamiento⁹.

Debido a esto, en la mayoría de las series se ha elegido a la biopsia en intervalos predefinidos como el estándar de control postratamiento¹⁰. Existe consenso respecto de definir tres tipos diferentes de “fallo terapéutico”, a saber: 1) fallo en la ablación, cuando la recurrencia es exactamente en el área de tratamiento previo; 2) fallo en el “blanco”, cuando no se ha aplicado la energía en el área que correspondía; y 3) fallo en la selección del paciente, cuando nos encontramos frente a recurrencia o metástasis tempranas que no coinciden con el riesgo atribuido inicialmente, sea por que había otro tumor o porque fue subestimado (Figura 2). Hay gran variabilidad en el modo de efectuar la biopsia de control, desde punciones dirigidas únicas o combinadas con biopsias sistemáticas. Los tiempos son diferentes y no se encuentran estandarizados; algunos de 3-6 meses y repiten al año, y otros inician a los 12 meses y repiten a los 3 años del procedimiento. Claramente, este es un gran punto a estandarizar para permitir futuras comparaciones. La biopsia es un método invasivo, con posibles complicaciones y poco agradable para los pacientes, por lo que también se busca evitarla más allá de lo necesario.



Referencias: IRM, imagen de resonancia magnética.

Figura 2. Modalidades de fallo terapéutico (en color verde se puede observar el área de tratamiento con terapia focal o TF)

El panel de expertos recomienda, además, el seguimiento a través de RNMmp, pudiendo observar la aparición de lesiones en áreas no tratadas o enfermedad residual. Se recomienda no asignar un puntaje (*score*) de PI-RADS en caso de lesión en área previamente tratada, sino simplemente sugerir la sospecha de tejido remanente frente al realce temprano posterior al contraste en el estudio dinámico, en un área que debiera presentar fibrosis residual.

La RNMmp puede ser la herramienta que defina el área de posible enfermedad residual, para luego dirigir la biopsia y posterior terapia de rescate.

COMENTARIOS FINALES

En resumen, las TF han llegado para quedarse, y la experiencia internacional así lo demuestra. Por nuestra parte, debemos ir forjando un conocimiento acabado de las tecnologías que nos las acercan (RNMmp y biopsias por fusión de imágenes o dirigidas). Lamentablemente, enfrentaremos las limitaciones logísticas y económicas que surgen como barrera o retraso a la innovación en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Domínguez-Escrig J, y cols. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Sep; 20 (3): 294-9.
2. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol.* 2003 Aug; 170 (2 Pt 1): 459-63.
3. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer.* 1993 Feb 1; 71 (3 Suppl): 933-8.
4. Le Nobin J, Orczyk C, Deng F-M, Melamed J, Rusinek H, Taneja SS, y cols. Prostate tumour volumes: evaluation of the agreement between magnetic resonance imaging and histology using novel co-registration software. *BJU Int.* 2014 Dec; 114 (0): E105-12.
5. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, y cols.; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr; 22 (4): 746-57.
6. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, y cols.; START Consortium. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol.* 2013 Oct; 64 (4): 544-52.
7. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, y cols. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol.* 2016 Jan; 69 (1): 41-9.
8. Postema AW, De Reijke TM, Ukimura O, Van den Bos W, Azzouzi AR, Barret E, y cols. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project. *World J Urol.* 2016 Oct; 34 (10): 1373-82.
9. Lambert EH, Bolte K, Masson P, Katz AE. Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology.* 2007 Jun; 69 (6): 1117-20.
10. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzari M, Montironi R, y cols. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Oct; 66 (4): 732-51.