

Tratamiento focal en cáncer de próstata localizado

Focal treatment in localized prostate cancer

Julián Roberto Córdoba Sánchez¹, Raúl Montiel²

¹Hospital General de Agudos Dr. Pirovano. Buenos Aires, Argentina.

²Universidad de Buenos Aires Facultad de Medicina - Cátedra de Urología, Sede Hospital de Clínicas. . Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción: en Argentina, el cáncer de próstata (PC) es el segundo tumor más frecuente en hombres con una incidencia de 11.686 nuevos casos para el año 2020. Además, la mayoría de los casos se diagnostican en estadio clínicamente localizado y con la enfermedad limitada a focos tumorales. Por tanto, dentro de las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con PC localizado se encuentra la terapia focal (FT), la cual consiste en tratar únicamente las lesiones tumorales índice con el fin de disminuir la morbilidad, pero con aceptados resultados oncológicos. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura científica sobre el uso de la FT para el tratamiento de PC localizado basándose en resultados funcionales y oncológicos.

Metodología: se realizó una revisión de las publicaciones médicas hasta mayo de 2020 sobre el uso de la FT en el tratamiento de PC localizado, incluyendo las guías urológicas, las revisiones sistémicas y los artículos en etapas IDEAL ≥ 3 .

Resultados: se eligieron tres revisiones sistemáticas y ocho artículos en etapas IDEAL ≥ 3 .

Discusión: la FT es un tratamiento eficaz al solo tratar los focos tumorales, debido a que aumenta algunos resultados oncológicos sin deteriorar gravemente los resultados funcionales frente a la vigilancia activa. Además, la FT obtiene resultados oncológicos aceptables con una importante reducción de efectos secundarios en comparación con el tratamiento radical.

Conclusiones: La FT es un tratamiento con evidencia prometedora en cuanto a resultados oncológicos y funcionales en comparación con terapias estándar. Sin embargo, actualmente se cuenta con pocos estudios que se encuentren en etapas IDEAL ≥ 3 , que permitan respaldar con más fuerza sus recomendaciones.

Palabras claves: Cáncer de próstata, Terapia focal, revisiones.

ABSTRACT

Introduction: in Argentina, prostate cancer (PC) is the second most frequent tumor in men with an incidence of 11,686 new cases for the year 2020. In addition, most cases are diagnosed in a clinically localized stage and with limited disease. Therefore, among the treatment options available for patients with localized CP is focal therapy (FT), which consists of treating only the index tumor lesions in order to reduce morbidity, but with accepted oncological results. The objective of this work is to carry out a review of the scientific literature on the use of FT for the treatment of localized CP based on functional and oncological results.

Methodology: a review of the medical publications up to May 2020 on the use of FT in the treatment of localized CP was carried out, including urological guidelines, systemic reviews and articles on IDEAL ≥ 3 stages. Results: three systematic reviews and eight articles were selected in IDEAL ≥ 3 stages.

Discussion: FT is an effective treatment when it only treats tumor foci, because it increases some oncological results without seriously deteriorating functional results compared to active surveillance. In addition, FT obtains acceptable oncological results with a significant reduction in side effects compared to radical treatment.

Conclusions: FT is a treatment with promising evidence in terms of oncological and functional results compared to standard therapies. However, there are currently few studies that are in IDEAL stages ≥ 3 , which allow a stronger support for its recommendations.

Key words: Prostate Cancer, Focal Therapy, review.

INTRODUCCIÓN

El *cáncer de próstata* (PC) es el segundo tumor más común en hombres a nivel mundial y se espera que su frecuencia aumente debido al crecimiento y envejecimiento poblacional¹. En el 2020 la Argentina tuvo una incidencia de 11.686 nuevos casos, ubicándolo como el cuarto tumor más frecuente con una prevalencia de 43.156 casos y una mortalidad de 3.964 casos². Además, se conoce que la mayoría de casos se diagnostican en el estadio clínicamente localizado de la enfermedad³.

En el PC localizado es importante realizar una adecuada estratificación de la enfermedad según los criterios de riesgo. Puesto que, dependiendo de la correcta estadificación del riesgo se recomienda realizar o no realizar imágenes diagnósticas (gammagrafía ósea y tomografía computarizada) para el estudio de enfermedad a distancia^{4,5}. Asimismo, en pacientes con PC localizado con alto riesgo que hayan presentado imágenes convencionales negativas para metástasis, se podría realizar imágenes moleculares o funcionales como el PET PSMA⁴.

Además, dependiendo de la correcta estadificación del riesgo en el PC localizado se asesora al paciente sobre las opciones de tratamiento disponibles. Debido a que, la probabilidad de progresión de la enfermedad y de adecuados resultados oncológicos del tratamiento seleccionado dependerá de la estratificación del riesgo^{4,5}.

Por tanto, una vez sea diagnosticado y estadificado el PC localizado, se debe informar a los pacientes sobre las opciones terapéuticas de acuerdo con su grupo de riesgo y dependiendo de la esperanza de vida, comorbilidades, afecciones médicas preexistentes y las preferencias del paciente. Los pacientes deben recibir una completa información sobre los tratamientos recomendados y sobre los probables riesgos y beneficios específicos de estos tratamientos, buscando una toma de decisiones compartida para el manejo del PC⁴.

Dentro de las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con PC localizado se encuentra la *Terapia Focal* (FT), hemiablación o ablación radical (ver figura 1). Si bien, hasta la fecha existen pocos ensayos clínicos que respalden el uso de la FT, las guías americanas del 2022 recomiendan (opinión de expertos) su realización como opción de tratamiento en PC localizado de riesgo intermedio. Sin

embargo, en el PC localizado de bajo riesgo el tratamiento recomendado sigue siendo la vigilancia activa (AS) y en el PC localizado de alto riesgo el uso de FT está permitido únicamente dentro de un ensayo clínico⁴.

De acuerdo con el consenso europeo sobre FT publicado en el 2020, el término “Terapia Focal” se refiere a la ablación guiada de una lesión cancerosa definida por imágenes y confirmada por biopsia con un margen de seguridad que rodea la lesión dirigida. Asimismo, aunque existen múltiples modalidades de imágenes como ecografía, tomografía computarizada (TAC), resonancia nuclear multiparamétrica (mpMRI) y tomografía por emisión de positrones (PET), la más utilizada en la FT es mpMRI⁶.

Por tanto, la FT ofrece diferentes tipos de terapias con el objetivo de tener aceptables resultados oncológicos y un menor impacto en la función urinaria, sexual e intestinal, basándose en la administración guiada por imágenes de diferentes tipos de energía a los focos tumorales prostáticos. Además, la FT trata la lesión más significativa del PC reduciendo el daño de estructuras adyacentes y minimizando la morbilidad. Debido a que la lesión con el mayor foco de cáncer, también llamada lesión índice, determina el riesgo de metástasis y el pronóstico del paciente^{7,8}. Asimismo, el consenso europeo del 2020 acordó que toda lesión visible por mpMRI y confirmada por biopsia con resultados anatomopatológicos de ISUP ≥ 2 deben utilizarse como objetivo para la FT⁶.

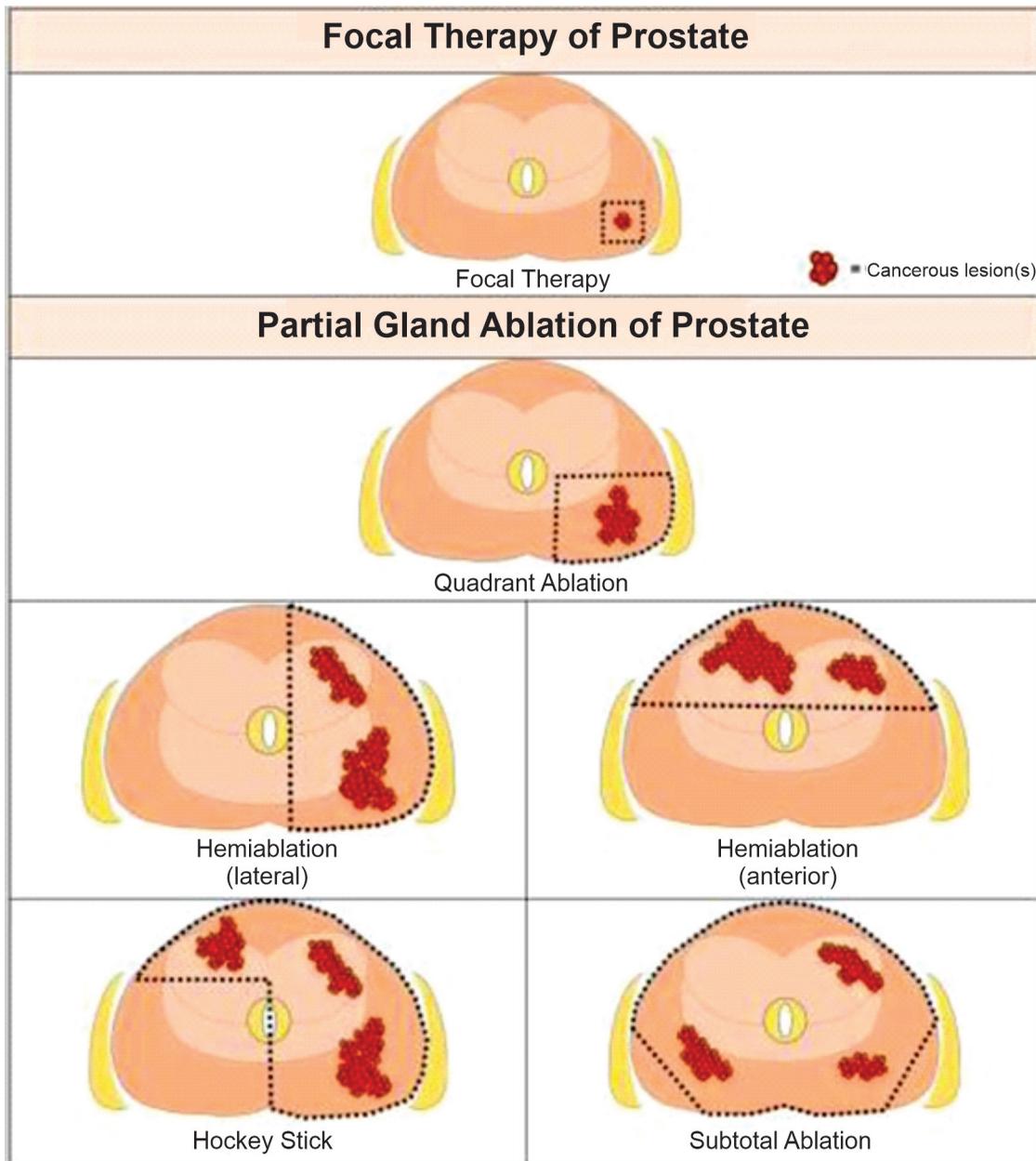
En cuanto al seguimiento y vigilancia del tratamiento con FT se recomienda realizar control con PSA a los tres meses de realizado el tratamiento, después cada 3 meses durante el primer año y posterior cada 6 meses. Además, se recomienda control con imagen (usualmente mpMRI) a los 6 y 18 meses posteriores a la FT y si se llega a presentar alguno de estos factores: sospecha clínica, edad temprana, predisposición genética, examen rectal digital (DRE) alterado o por protocolo de vigilancia activa, se recomienda realizar más imágenes de seguimiento. Para considerarse como fracaso la FT se debe observar un aumento temprano del contraste en la lesión tratada por mpMRI⁶.

También, se recomienda realizar una biopsia dirigida por mpMRI para evaluar el campo tratado, más una biopsia sistemática sextante para evaluar el campo no tratado, se deberán realizar entre los 6 – 12

meses posteriores a la FT (ver tabla 1). Después de una biopsia dirigida negativa y una biopsia sistemática negativa, se recomienda no repetir biopsia de control respectivamente, a menos que el médico tratante lo considere adecuado. También, se recomienda eva-

luar los resultados funcionales de la FT entre los 3 y 6 meses después del tratamiento y se define como un control satisfactorio el no uso de almohadillas para incontinencia posterior al tratamiento⁶.

Figura 1. Representación gráfica de la FT vs Terapias Ablativas parciales⁽⁶⁾.



El éxito de la FT se definió por consenso como la erradicación de todas las lesiones cancerosas ISUP ≥ 2 sin necesidad de otro tratamiento, incluida la presencia de lesiones ISUP 1 no tratadas. Los controles radiológicos o histológicos en medio de un protocolo institucional de vigilancia activa son apropiados para supervisar el resultado a largo plazo. A los pacientes

que tengan fracasos en la lesión objetivo-tratada por la FT se les puede ofrecer una nueva FT, radioterapia o prostatectomía radical. Lo mismo sucede con los pacientes que tengan lesiones nuevas halladas en los controles y que previamente no fueron tratadas con FT⁶.

Tabla 1. Resumen de recomendaciones de control y seguimiento en la FT ⁽⁶⁾

		First time	Years after treatment				
			0-1	1-2	2-3	3-4	4-5
PSA		3 mo	Every 3 mo	Every 6 mo	Every 6 mo	Every 6 mo	Every 6 mo
Imaging		6 mo	Once (at 6 mo)	Once (12 mo after initial)	Every 12 mo or as per institutional active surveillance protocol or triggering factor/clinical suspicion		
Biopsy							
	Systematic	6-12 mo	Once (at 6-12 mo)	If negative: as per institutional active surveillance protocol or triggering factor/clinical suspicion			
	MRI guided	6-12 mo	Once (at 6-12 mo)	If negative: as per institutional active surveillance protocol or triggering factor/clinical suspicion			
Assessment of functional outcomes		3-6 mo	Once (at 3-6 mo)	Assessment until stability/baseline attained			

MRI = magnetic resonance imaging; PSA = prostate-specific antigen.

Actualmente, se dispone de diferentes fuentes de energía como crioterapia, ultrasonido de alta intensidad (HIFU), terapia fotodinámica (PDT), ablación focal con láser (FLA), ablación térmica, braquiterapia focal, ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación por microondas, radioterapia focal de haz externo y electroporación⁹. Siendo la HIFU y la crioterapia las fuentes de energía más investigadas en términos de número de estudios y seguimiento¹⁰.

Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre FT se encuentran en fases iniciales de investigación según la revisión sistemática de Valerio et al publicada en 2017¹⁰. Por tanto, se espera un aumento de publicaciones en etapas de investigación ≥ 3 según la escala "IDEAL"¹¹, con el fin de respaldar y aumentar el grado de recomendación del uso de la FT en PC localizado.

Por otro lado, en un foro de la FDA se planteó la problemática sobre la aprobación de nuevas terapias para el tratamiento del PC localizado, debido a que la realización de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) es compleja y costosa de realizar, más aún en PC localizado en donde el tiempo de seguimiento para el cumplimiento de objetivos de supervivencia general usualmente es mayor a 10 años¹².

No obstante, para la aprobación de un dispositivo médico por la FDA no se requiere demostrar su superioridad en comparación con terapias estándar¹³. En consecuencia, la FDA sugiere la realización de

ECA con objetivos viables de cumplir en un menor tiempo de investigación, como el retraso de progresión local en comparación con la vigilancia activa o el retraso en morbilidad por tratamientos curativos estándar¹⁴.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura científica sobre el uso de la FT para el tratamiento de PC localizado basándose en resultados funcionales y oncológicos.

METODOLOGÍA

Diseño Metodológico

Se realizó una revisión de las publicaciones médicas hasta mayo de 2020 sobre el uso de la FT en comparación con tratamientos estándar para la terapéutica de PC localizado.

Métodos Utilizados

Se *incluyeron* los trabajos referenciados por las actuales guías urológicas de la Asociación Americana de Urología (AUA) y la Asociación Europea de Urología (EAU) sobre cáncer de próstata localizado. De los cuales se *excluyeron* los trabajos con fechas de publicación previas al 2017, los reportes de casos, resúmenes de congreso y artículos de revisión.

Además, se *incluyeron* los estudios con datos primarios elegidos por las revisiones sistemáticas encontradas en las guías de la AUA y EAU sobre trata-

miento con Terapia Focal. De los cuales se *excluyeron* las investigaciones en etapas IDEAL < 3, los trabajos que compararon el uso un tipo de energía de FT vs el uso de otro tipo de energía de FT, los estudios con FT de rescate, los estudios con ablación radical de la próstata, los estudios de tratamiento combinado de HIFU + RTUP y los estudios que incluían a pacientes que se habían sometido a terapia de privación de andrógenos (ADT) o con enfermedad metastásica.

Para la realización de esta revisión se desarrollaron las siguientes etapas:

1. Lectura de las guías y antecedentes del tema.
2. Creación de base de datos de publicaciones de acuerdo a:
 - Identificación de los artículos referenciados en las últimas guías de la AUA y EAU sobre el tratamiento con TF en PC localizado publicados entre el 2017 y 2022.
 - Identificación de las investigaciones primarias contenidas dentro de las revisiones sistemáticas elegidas. Se seleccionaron únicamente los trabajos en etapas ≥ 3 según la escala IDEAL o que compararon el uso de la FT vs Tratamientos estándar.
 - Identificación y eliminación de las investigaciones duplicadas.
3. Interpretación y clasificación de las publicaciones elegidas.
4. Análisis de los resultados.
5. Conclusiones de la revisión.

RESULTADOS

Identificación de publicaciones

En la guía de la AUA en la sección sobre el uso de la FT en el tratamiento del PC localizado, se encontraron 5 publicaciones realizadas después del 2017. De igual manera, en la guía de la EAU se encontraron 17 publicaciones para el tratamiento con FT en PC localizado, seleccionando solo las 10 publicaciones posteriores al 2017. Al comparar las publicaciones referenciadas por las guías se encontró duplicidad en 2 artículos, por lo cual, se seleccionaron de las dos guías 13 publicaciones en total.

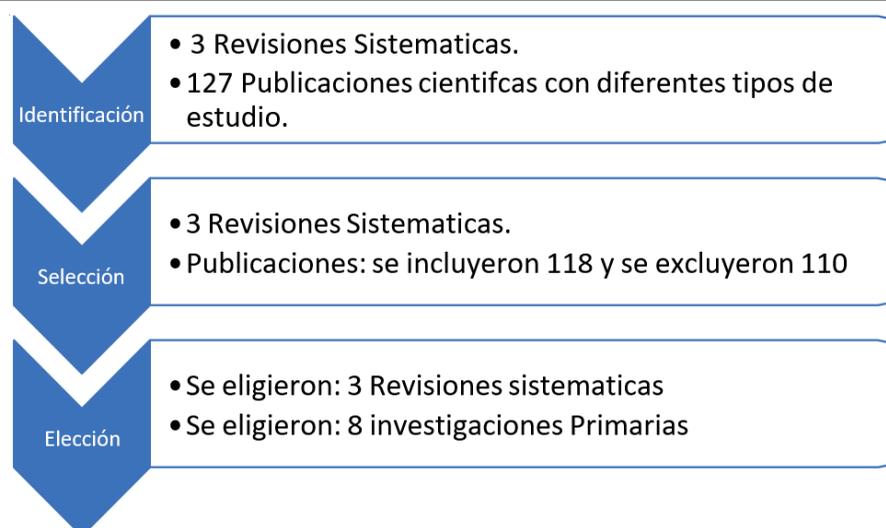
En las publicaciones seleccionadas se encontraron *tres revisiones sistemáticas*:

Valerio et al., 2017¹⁰, Bates et al., 2021⁹ y Hoptaken et al., 2022¹⁵. Dos consensos: Lebastchi et al., 2020⁶ y MacLennan et al., 2017¹⁶. Dos revisiones de tema: Weinstock et al., 2020¹⁴ y Van der Poel et al., 2018¹⁷. Cuatro estudios retrospectivos o prospectivos: Albisini et al., 2017¹⁸, Guillaumier et al., 2018¹⁹, Zheng et al., 2019²⁰ y Zhou et al., 2020²¹. Dos

ECA: Azzouzi et al., 2017²² y Gill et al., 2018²³.

Por tanto, al analizar las tres revisiones sistemáticas se encontraron 113 artículos dentro de sus resultados. De los cuales se eligieron 8 investigaciones primarias que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en esta revisión (ver tabla 2).

Figura 2. Proceso de selección.



Debido a la heterogeneidad de las muestras de pacientes en las investigaciones se hace difícil la categorización por riesgo según criterios de D'Amico en esta revisión. En cuanto al tipo de energía valorada los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron: HIFU con 3 estudios, IRE con

1 estudio, PDT con 1 estudio + 1 extensión del estudio y FLA con 2 estudios. Estos últimos, cuentan con un reporte escaso de datos en comparación con el resto de estudios. Solo se encontró un estudio en etapa IDEAL 4.

Tabla 2. Hallazgos en las publicaciones elegidas.

Estudio	Características	Resultados Oncológicos	Resultados Funcionales	Conclusiones de los Autores
Ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU)				
Albisini et al 2016 (18)	Estudio de Cohortes Retrospectivo Etapa IDEAL 3 HIFU vs RARP 110 pacientes RARP:55; FT:55 Todos los Riesgos	<u>Supervivencia Sin terapia de salvataje</u> HIFU 3,8% de los casos requirieron salvataje con una mediana de tiempo 23 meses. RARP 3,3% de los casos requirieron salvataje con una mediana de 34 meses.	<u>Continencia</u> Al mes HIFU: 82% vs RARP: 40% A 2 años HIFU: 94% vs RARP: 91% <u>Disfunción eréctil</u> A los 2 años HIFU 20% vs RARP 44% <u>Complicaciones Post-Tratamiento</u> HIFU 15% vs RARP 20%	El HIFU focal es comparable a la RARP en el control de PC unilateral localizado. El HIFU focal tuvo una continencia significativamente mejor y una recuperación de la potencia eréctil en comparación con la RARP.
García - Barreras et al 2018 (24)	Estudio Prospectivo Etapa IDEAL 3 HIFU vs RARP RARP: 472, FT: 236 Riesgo bajo e intermedio	Biopsia de próstata post HIFU con Ausencia de PC significativo en campo tratado: 86% Cáncer significativo en campo no tratado: 7% PSA posterior a tratamiento: HIFU: 4,1 ± 3,7 RARP: 0,04 ± 0,19 Terapia de rescate: HIFU: 21,2% RARP: 4,2%	No reporta cambios en incontinencia ni en función eréctil	La FT con HIFU es una opción viable en pacientes seleccionados con PC localizado de bajo en intermedio riesgo, presentando bajos efectos adversos y buenos resultados oncológicos, requiriendo más tratamientos de rescate. La función eréctil y la continencia parece estar mejor preservada en FT. Aunque los resultados son alentadores se requiere una cuidadosa selección de los pacientes y un meticuloso seguimiento y más ensayos clínicos antes de poder extraer conclusiones definitivas.
Stabile et al 2019 (25)	Estudio de Cohortes Retrospectivo Etapa IDEAL 4 1032 pacientes Todos los riesgos	Biopsia positiva en general post tratamiento: 31,5% Terapia de rescate: 26,3% Sobrevida General: 97%	No reporta cambios en la continencia Reporta reducción significativa en ambos grupos en la función eréctil.	La FT con HIFU es una terapéutica factible con resultados oncológicos y de supervivencia aceptables a plazo medio, en pacientes de bajo e intermedio riesgo. Para los pacientes tratados en la última parte de la cohorte, se observó una probabilidad del 30% de retratamiento a los 5 años y la mayoría tuvo que repetir el tratamiento focal. Además, el control oncológico de la enfermedad mejoro con el tiempo, lo que significa que una mejor selección de los pacientes y experiencia del cirujano son cruciales en la FT con HIFU.
Electroporación Irreversible (IRE)				
Scheltema et al 2018 (26)	Estudio Prospectivo Etapa IDEAL 3 IRE vs RARP IRE: 50 RARP:50 Riesgo bajo e intermedio	Biopsia positiva post-tratamiento de cualquier campo: 70,5% Terapia de rescate: RARP: 2 IRE:3	No reporta cambios en la continencia Reporta reducción significativa en ambos grupos en la función eréctil.	Limitación por corto tiempo del estudio. Los pacientes con IRE tienen más probabilidades de fracaso oncológico temprano en comparación con los pacientes con RARP. Sin embargo, esta tasa de fracaso oncológico disminuye al realizar una mejor selección de los pacientes y optimización del procedimiento. En resultados funcionales se demostró tasas superiores de continencia de orina y función eréctil con la IRE en pacientes con PC unilocal.

Terapia Fotodinámica (PDT)				
Azzouzi et al 2017(27)	Estudio prospectivo Etapa IDEAL 3 PDT vs AS 413 pacientes PDT:206; AS:207 Riesgo bajo	Fracaso de tratamiento: PDT: 28% AS: 58% Biopsia negativa a 2 años: PDT:49% AS:14% Tasa acumulada de conversión a tratamiento radical a 2 años: PDT: 7% AS:32%	Frecuencia de eventos graves relacionados al PC: PDT: n=1 AS: n=7 Cambios en IPSS e IIEF: sin diferencia estadísticamente significativa.	La VTP se asoció con una menor tasa de fracaso del tratamiento en comparación con la vigilancia activa para el PC localizado de bajo riesgo, con necesidad de tratamiento radical significativamente menor para VTP frente a AS. Esta menor tasa de progresión a terapia radical en el grupo VTP se mantuvo durante el estudio de extensión más largo a 4 años, aunque solo se hizo un seguimiento del 65 % de los pacientes originales del estudio durante este período adicional. Los pacientes con VTP tuvieron menos núcleos de biopsia positivos a 24 meses, con tasas más bajas de progresión de la enfermedad y progresión en el campo. No hubo diferencia en la progresión fuera del campo. No hubo diferencia significativa en libre de metástasis, sobrevida específica o sobrevida general entre VTP y vigilancia activa a los 4 años. La frecuencia de eventos adversos fue mayor con VTP que con vigilancia activa, principalmente retención urinaria. No hubo diferencia en los resultados funcionales a los 2 años.
Gill et al 2018 (28)	Estudio prospectivo extendido. Etapa IDEAL 3 PDT vs AS PDT: 147; AS:119	A 3 años: PDT: 15% AS: 44% A 4 años: PDT: 24% AS: 53% Supervivencia libre de metástasis: PDT: 99% AS: 99% Sobrevida cáncer específica: PDT: 100% AS: 100% Sobrevida general: PDT: 98% AS:99% Total, de muestras positivas: PDT: 0,9 AS: 2,3 Progresión en biopsia en general: PDT < AS Progresión en biopsia en el campo: PDT < AS Progresión en biopsia fuera del campo: no significativo.		

Ablación Focal con Laser (FLA)				
Zhen et al 2019 (20)	Estudio de Cohortes Retrospectivo, Etapa IDEAL 3, FT vs PR PR: 321, FLA:321 Riesgo Intermedio	Mortalidad general: HR 2.08 (p=0.012) Mortalidad cáncer específica: HR 0,82 (p=0,79)	No reporta.	No hay diferencias significativas en mortalidad cáncer específica entre FLA y RP, pero es significativamente mejor en mortalidad general en el brazo de FLA.
Zhou et al 2020 (21)	Estudio de Cohortes Retrospectivo, Etapa IDEAL 3, FT Vs RT RT: 2568; FLA: 428 Riesgo bajo-intermedio	Mortalidad general: HR 1,5 (p=0,001) Mortalidad cáncer específica: HR 1,4 (p=0.336)	No reporta.	La RT es significativamente mejor en sobrevida general en comparación con FLA, pero sin diferencia estadísticamente significativa para mortalidad cáncer específica.

DISCUSIÓN

Si bien durante los últimos años se incrementó la cantidad de investigaciones sobre el uso de la FT, aun es baja la cantidad de estudios en etapas avanzadas de investigación que permitan mejorar el nivel de evidencia actual y respaldar fuertemente el uso de FT en pacientes con PC localizado, sumado a que la mayoría de los estudios presentan sesgos en la estratificación de riesgo de los pacientes. Hallazgos que también fueron encontrados en las revisiones sistemáticas de Valerio et al., Bates et al., y Hopstaken et al.,^{9,10,15}.

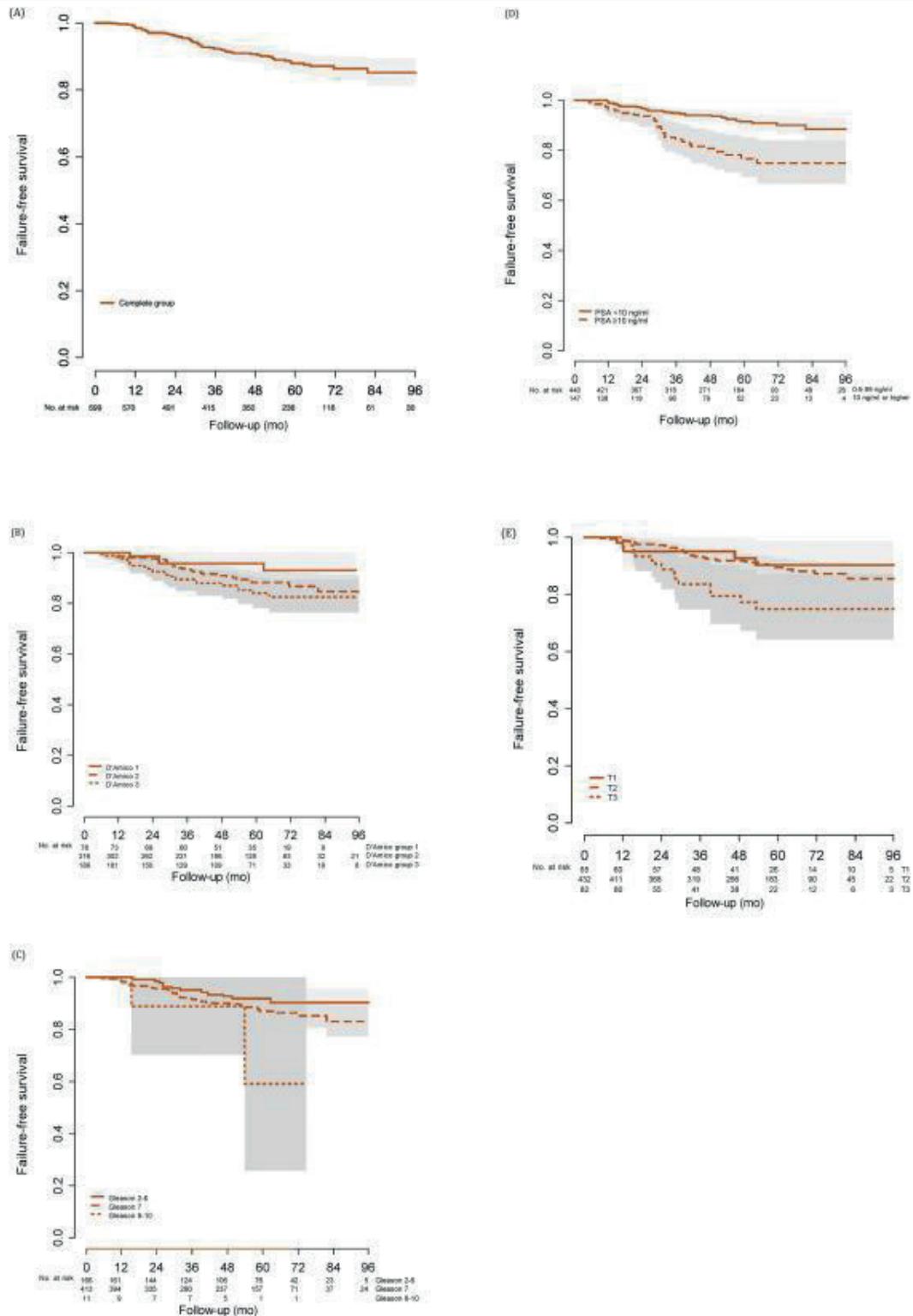
Esta limitación se presenta por la baja cantidad de estudios que demuestran superioridad en resultados oncológicos y leve inferioridad en resultados

funcionales de la FT en comparación con la vigilancia activa para el grupo del bajo riesgo. Asimismo, los estudios con datos que demuestran la superioridad en resultados funcionales y leve inferioridad en resultados oncológicos de la FT en comparación con el tratamiento radical estándar para el grupo de riesgo intermedio fueron escasos.

No obstante, en la revisión se encontró un estudio multicéntrico que analizó el uso de la HIFU estratificando a los pacientes por grupos de riesgo, pero no comparó la FT con un tratamiento estándar. Encontrando mejores resultados oncológicos en los grupos de pacientes de bajo e intermedio riesgo (ver figura 3). Además, con respecto a resultados funcio-

nales encontraron un 100% de continencia social de orina. Además, la mayoría de complicaciones que encontraron son de grados I – II en escala Clavien–Dindo¹⁹.

Figura 3. Curvas de sobrevida libre de progresión por grupos para HIFU⁽¹⁹⁾.

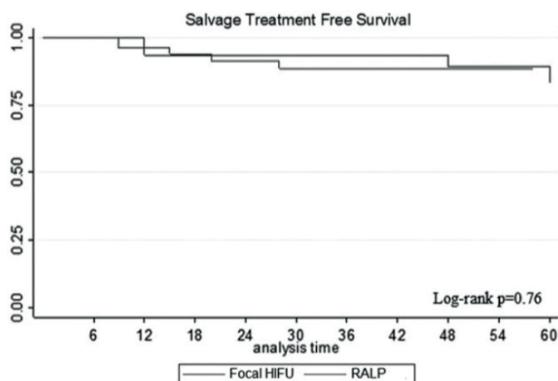


Por otro lado, se encontró que al analizarse en conjunto las investigaciones por tipos de energías (HIFU, IRE, PDT y FLA) usadas en FT no se logra realizar una comparación con todos los tipos de tratamiento estándar para PC localizado. Además, las investigaciones revisadas presentaron datos incompletos o diferentes formas de selección, estadiificación, control y seguimiento de los pacientes. Observaciones que también fueron encontradas en las revisiones sistemáticas de Valerio et al., Bates et al., y Hopstaken et al.,^{9,10,15}. Se espera que estos errores metodológicos sean corregidos en próximas investigaciones gracias a la implementación de los consensos sobre la FT^{6,16}.

HIFU vs Prostatectomía Radical Asistida por Robot (RARP)

En cuanto a los *resultados oncológicos* de la FT, Albisini et al., reportaron resultados sin diferencia significativa en términos de supervivencia libre de tratamiento de rescate (ver figura 4). Sin embargo, el 13% de los pacientes requirieron tratamiento complementario con HIFU en el lóbulo contralateral durante el seguimiento, tras desarrollar un PC contralateral¹⁸. De igual manera, García-Barreras et al., al analizar los subgrupos del estudio reportó un mayor riesgo de tratamiento de rescate para HIFU²⁴.

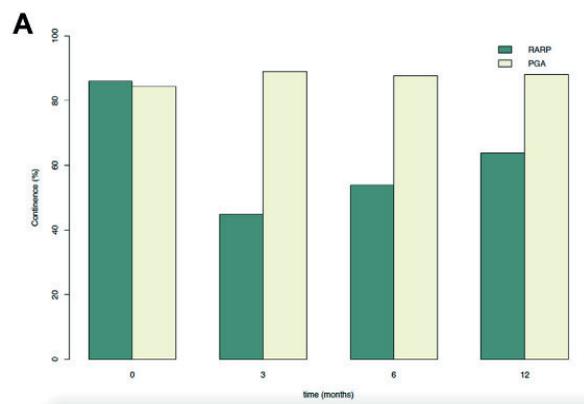
Figura 4. Resultados Oncológicos en HIFU vs RARP¹⁸.



La investigación realizada por Stabile et al, no compara la FT con un tratamiento estándar, sin embargo, es la única que se encuentra en etapa IDEAL 4. En este estudio al evaluar la tasa de superviven-

cia libre de retratamiento encontró una disminución de la tasa en la última etapa de la investigación, con lo que sugieren que una vez se seleccionaron mejor los pacientes y el cirujano tuvo más experiencia en el procedimiento, aumentaron los buenos resultados oncológicos para la HIFU²⁵. Por otra parte, García-Barreras et al., reportó tasas superiores de continencia para FT en comparación con la RARP (ver figura 5), datos que apoyan el uso de la FT, puesto que son estadísticamente significativos en términos de los *resultados funcionales*^{18,24}.

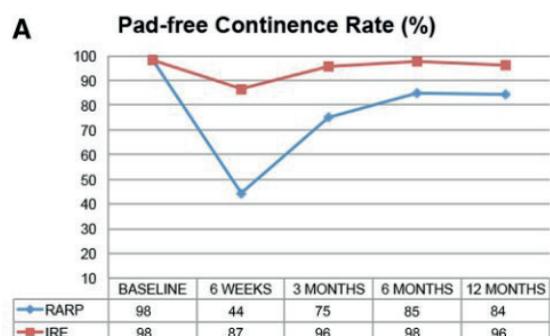
Figura 5. Resultados funcionales de continencia HIFU vs RARP²⁴.

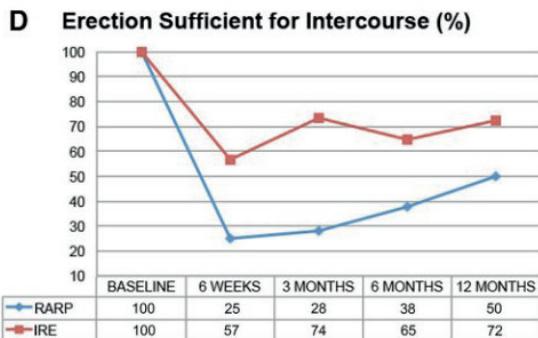
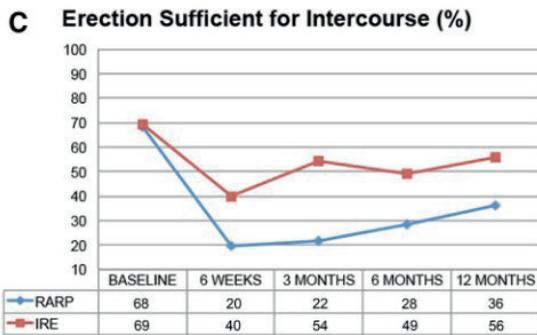
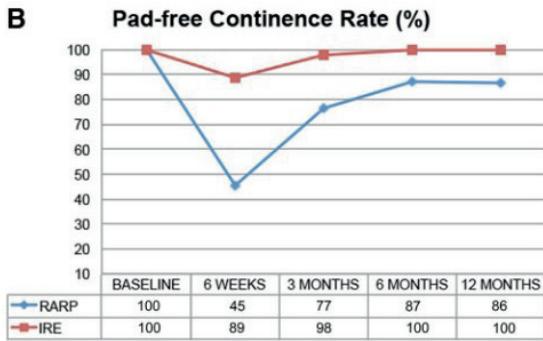


IRE vs RARP

Solo se encontró una investigación en etapas avanzadas sobre el uso de esta energía, reportando datos que demuestran superioridad en resultados funcionales en el grupo de IRE (ver figura 6). Sin embargo, en resultados oncológicos no se encontró superioridad para el grupo de IRE²⁶.

Figura 6. Resultados de IRE vs RARP²⁶.





PDT vs Vigilancia Activa (AS)

Se encontró una investigación principal más una extensión de la misma, que evaluó la mediana del tiempo hasta la progresión del PC encontrando mayor tiempo en el grupo de PDT (ver figura 7). Asimismo, la proporción de pacientes que presentaron progresión de la enfermedad fue menor en el grupo de PDT (ver figura 8). La proporción de pacientes con biopsia negativa a los 2 años fue mayor en la PDT. Demostrando mayores resultados oncológicos para el uso de PDT en comparación con la AS^{27,28}.

Además, se encontró que no hay una disminución de la calidad de vida por resultados funcionales a los 24 meses en la PDT con respecto a la AS. Sin embargo, se evidencio una proporción mayor en la gravedad y número de eventos adversos en el grupo de PDT²⁷.

FLA vs Prostatectomía radical

Los resultados obtenidos por Zheng et al., son alentadores para el uso de FT con FLA en comparación con prostatectomía radical, debido a que encontraron tasas de sobrevida general con una diferencia significativa a favor de la prostatectomía, pero la diferencia no es significativa en la sobrevida cáncer específica (ver figura 9). Al analizar los subgrupos se encontró probabilidad de sobrevida con p significativa en los pacientes con ISUP 1 y 2, mientras la diferencia no fue significativa en ISUP 3. Sin embargo, al ser un estudio retrospectivo tiene los sesgos de falta de estandarización del control y seguimiento en la FT, además no se presentan resultados funcionales²⁰.

Figura 7. Tiempo a inicio de tratamiento radical (27).

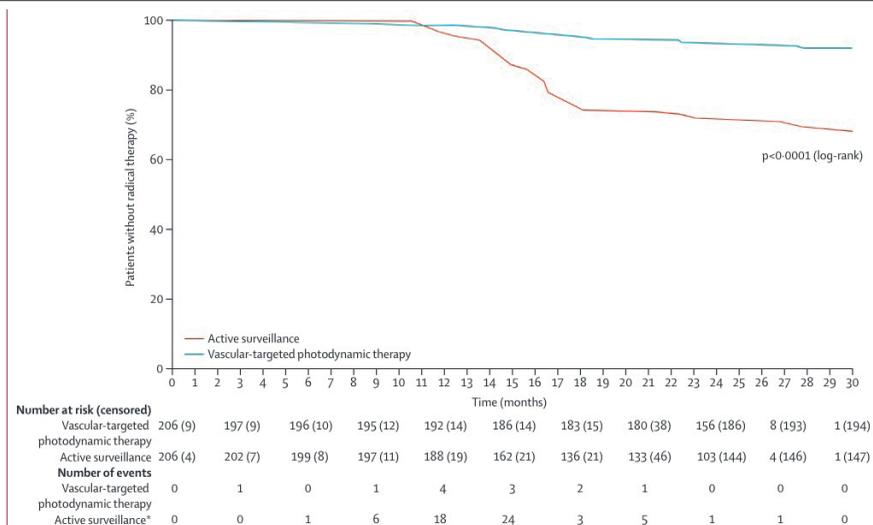


Figura 8. Probabilidad de conversión a terapia radical (Kaplan-Meier)²⁸.

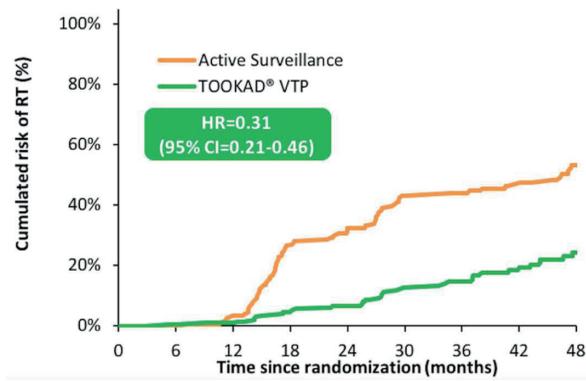
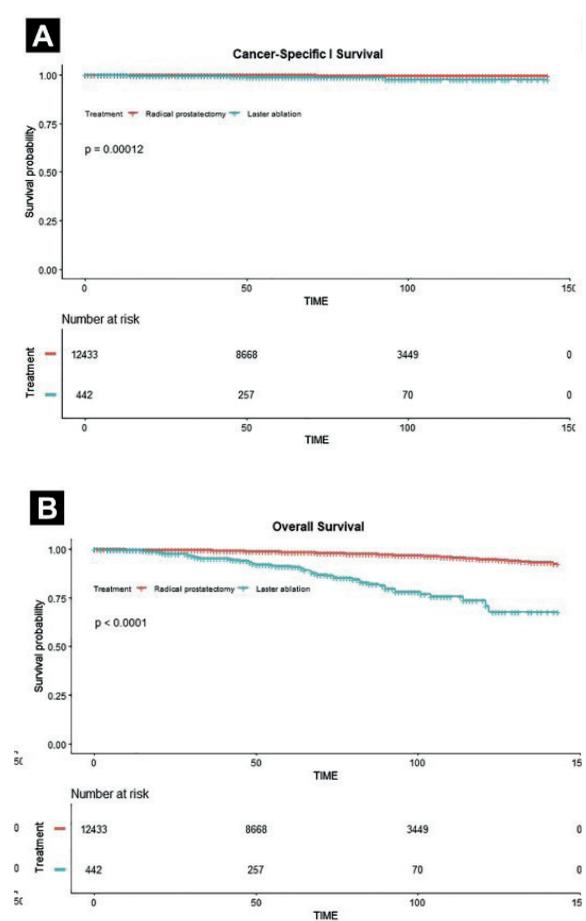


Figura 9. Curvas de sobrevida Kaplan-Meier. A. sobrevida cáncerc específica. B. Sobrevida general²⁰.

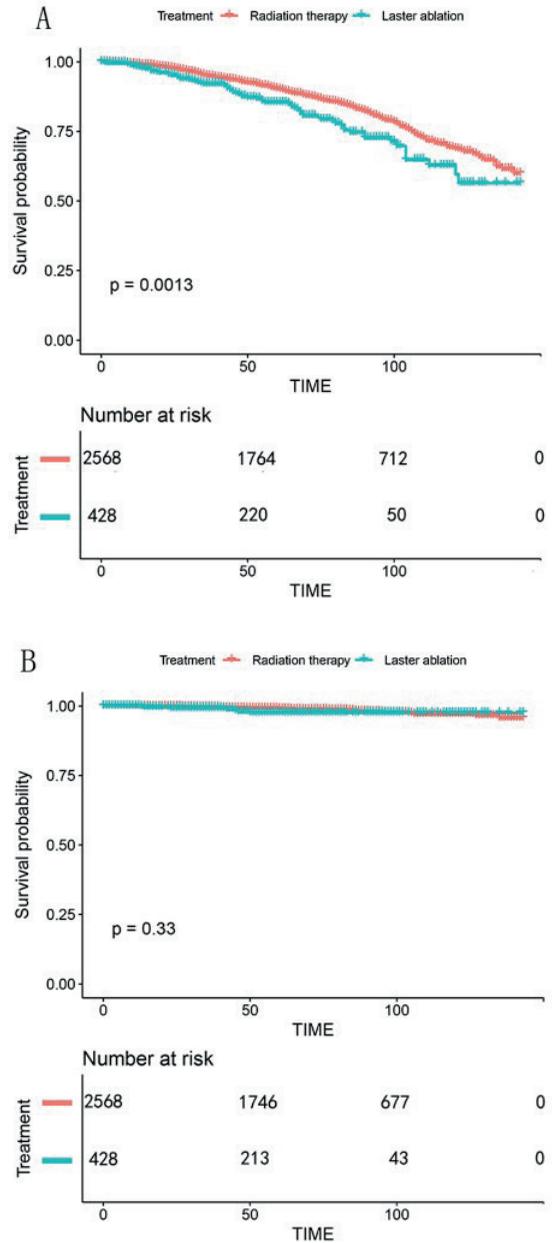


FLA vs Radioterapia

El grupo de Zhou et al., compararon la FLA con la Radioterapia, reportando datos de no inferioridad significativa para la FLA (ver figura 10). Además, no se reportaron resultados funcionales. No obstante,

documentan una sobrevida cáncerc específica casi similar en los dos grupos²¹.

Figura 10. Curva de Kaplan – Meier. A. sobrevida general. B. sobrevida cáncerc específica²¹.



Para finalizar, después de los hallazgos descritos en los estudios ProtecT y Pivot ya hace algunos años, se demostró la eficacia de la vigilancia activa en los pacientes con PC de bajo riesgo, pues al vigilarse y no tratarse la próstata se preserva la sobrevida general a diez años y la oportunidad de tratamiento curativo de los pacientes, sin llegar a tener los riesgos y complicaciones de la prostatectomía y la radioterapia.

pia^{29,30}. Sin embargo, con los resultados obtenidos en esta revisión se ha encontrado que la FT con PDT al solo tratar los focos tumorales aumenta algunos resultados oncológicos, sin deteriorar gravemente los resultados funcionales frente a la vigilancia activa.

Por otro lado, en PC localizado de riesgo intermedio y alto se recomienda realizar tratamiento radical de la próstata, con prostatectomía radical o radioterapia. Debido a su eficacia en los resultados oncológicos obtenidos al tratar radicalmente la próstata, a expensas de presentar disfunciones sexuales y urinarias (29,30). Sin embargo, al revisar las publicaciones se demostró que la FT al solo tratar las lesiones tumorales con HIFU, IRE o FLA, obtiene resultados oncológicos aceptables con una importante reducción de efectos secundarios genitourinarios en comparación con el tratamiento radical.

Además, cabe destacar el aumento del número y la calidad de las investigaciones sobre el uso de la FT presentado en los últimos años. Demostrando resultados aceptables en términos de resultados oncológicos y funcionales en los pacientes. Gracias a esto la guía AUA 2022 recomendó (opinión de expertos) el uso de FT en PC localizado de riesgo intermedio⁴. Por tanto, se cree que la FT es una terapia prometedora y que generará un cambio de paradigma en el tratamiento del PC localizado. A modo de analogía, se recuerda el cambio de paradigma en el tratamiento del tumor renal, el cual en sus inicios tuvo como tratamiento estándar la cirugía radical, la cual cambio a la cirugía conservadora de nefronas en la actualidad.

CONCLUSIONES

La FT es un tratamiento con resultados prometedores en cuanto a resultados oncológicos y funcionales en comparación con terapias estándar. Sin embargo, actualmente se cuenta con pocos estudios que se encuentre en etapas IDEAL ≥ 3 , que permitan respaldar con más fuerza sus recomendaciones. Además, solo se encontraron trabajos en esta etapa con el uso de algunas energías (HIFU, IRE, PDT y FLA), impidiendo el estudio de otras energías.

La heterogeneidad en las muestras de pacientes en las investigaciones, dificultan su estudio y la extrapolación de sus resultados para cada riesgo en el PC localizado. Sin embargo, a partir de los resultados se puede deducir que el uso de la FT en el tratamiento de pacientes con riesgo intermedio presenta aceptables resultados oncológicos y beneficios en los resultados funcionales en comparación con los tratamientos radicales. Permitiendo retrasar el uso de los tratamientos rescate durante un tiempo considerable.

Por otro lado, en el tratamiento del paciente con PC de bajo riesgo se observó poca evidencia sobre el uso de la FT en comparación con la vigilancia activa, debido a la necesidad de tiempos de seguimientos muy prolongados para poder respaldar un mejor resultado oncológico y aceptables resultados funcionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology* [Internet]. enero de 2020 [citado 10 de abril de 2022];77(1):38-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283819306190>
2. Cancer today [Internet]. [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2022 [citado 13 de mayo de 2022];72(1):7-33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>
4. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging and Risk-Based Management. *Journal of Urology* [Internet]. 10 de mayo de 2022 [citado 13 de mayo de 2022];10.1097/JU.0000000000002757. Disponible en: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/JU.0000000000002757>
5. EAU Guidelines on Prostate Cancer - Uroweb [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. [citado 13 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
6. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, Coleman J,

- de la Rosette J, Turkbey B, et al. Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *European Urology* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 19 de mayo de 2022];78(3):371-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820303584>
7. Eggener S, Salomon G, Scardino PT, De la Rosette J, Polascik TJ, Brewster S. Focal Therapy for Prostate Cancer: Possibilities and Limitations. *European Urology* [Internet]. 1 de julio de 2010 [citado 15 de mayo de 2022];58(1):57-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283810002873>
 8. Ahmed HU. The Index Lesion and the Origin of Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 22 de octubre de 2009 [citado 15 de mayo de 2022];361(17):1704-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr0905562>
 9. Bates AS, Ayers J, Kostakopoulos N, Lumsden T, Schoots IG, Willemse PPM, et al. A Systematic Review of Focal Ablative Therapy for Clinically Localised Prostate Cancer in Comparison with Standard Management Options: Limitations of the Available Evidence and Recommendations for Clinical Practice and Further Research. *European Urology Oncology* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 15 de mayo de 2022];4(3):405-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931120302169>
 10. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *European Urology* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 15 de mayo de 2022];71(1):17-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283816305127>
 11. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *The Lancet* [Internet]. 26 de septiembre de 2009 [citado 18 de mayo de 2022];374(9695):1105-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609611168>
 12. FDA Oncology Center of Excellence Public Workshop: Development of Treatments for Localized Prostate Cancer [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/fda-oncology-center-excellence-public-workshop-development-treatments-localized-prostate-cancer>
 13. Research C for DE and. Expedited Programs for Serious Conditions— Drugs and Biologics [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics>
 14. Weinstock C, Suzman D, Kluetz P, Baxley J, Viviano C, Ibrahim A, et al. Development of Treatments for Localized Prostate Cancer in Patients Eligible for Active Surveillance: U.S. Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence Public Workshop. *J Urol* [Internet]. enero de 2020 [citado 19 de mayo de 2022];203(1):115-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8274949/>
 15. Hopstaken JS, Bomers JGR, Sedelaar MJP, Valerio M, Fütterer JJ, Rovers MM. An Updated Systematic Review on Focal Therapy in Localized Prostate Cancer: What Has Changed over the Past 5 Years? *European Urology* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 19 de mayo de 2022];81(1):5-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283821019497>
 16. MacLennan S, Williamson PR, Bekema H, Campbell M, Ramsay C, N'Dow J, et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. *BJU International* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 19 de mayo de 2022];120(5B):E64-79. Disponible en: <https://bjui-journals-onlinelibrary-wiley-com.sire.ub.edu/doi/full/10.1111/bju.13854>
 17. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *European Urology* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 19 de mayo de 2022];74(1):84-91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283818300058>
 18. Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, Biau I, Limani K, Hawaux E, et al. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Journal of Endourology* [Internet]. enero de 2017 [citado 19 de mayo de 2022];31(1):14-9. Disponible en: <https://www.liebertpub-com.sire.ub.edu/doi/10.1089/end.2016.0702>
 19. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer.

- European Urology [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 19 de mayo de 2022];74(4):422-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283818304317>
20. Zheng X, Jin K, Qiu S, Han X, Liao X, Yang L, et al. Focal Laser Ablation Versus Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: Survival Outcomes From a Matched Cohort. *Clinical Genitourinary Cancer* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 19 de mayo de 2022];17(6):464-469.e3. Disponible en: [https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673\(19\)30257-5/fulltext](https://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558-7673(19)30257-5/fulltext)
 21. Zhou X, Jin K, Qiu S, Jin D, Liao X, Tu X, et al. Comparative Effectiveness of Radiotherapy versus Focal Laser Ablation in Patients with Low and Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. *Sci Rep* [Internet]. 4 de junio de 2020 [citado 19 de mayo de 2022];10(1):9112. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-65863-8>
 22. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclaus F, Poel HG van der, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 19 de mayo de 2022];18(2):181-91. Disponible en: [https://www.thelancet.com.sire.ub.edu/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30661-1/fulltext](https://www.thelancet.com.sire.ub.edu/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30661-1/fulltext)
 23. Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M, Coleman JA, Coeytaux E, Scherz A, et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular-Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: Extended Follow-up and Analyses of Effectiveness. *J Urol* [Internet]. octubre de 2018 [citado 19 de mayo de 2022];200(4):786-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6786489/>
 24. Garcia-Barreras S, Sanchez-Salas R, Sivaraman A, Barret E, Secin F, Nunes-Silva I, et al. Comparative Analysis of Partial Gland Ablation and Radical Prostatectomy to Treat Low and Intermediate Risk Prostate Cancer: Oncologic and Functional Outcomes. *The Journal of Urology* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 20 de mayo de 2022];199(1):140-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534717773739>
 25. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, Giganti F, Arya M, Hindley RG, et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU International*. 2019;124(3):431-40.
 26. Scheltema MJ, Chang JI, Böhm M, van den Bos W, Blazevski A, Gielchinsky I, et al. Pair-matched patient-reported quality of life and early oncological control following focal irreversible electroporation versus robot-assisted radical prostatectomy. *World J Urol* [Internet]. 2018 [citado 20 de mayo de 2022];36(9):1383-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105143/>
 27. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclaus F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 20 de mayo de 2022];18(2):181-91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204516306611>
 28. Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M, Coleman JA, Coeytaux E, Scherz A, et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. *The Journal of Urology* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 20 de mayo de 2022];200(4):786-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534718432995>
 29. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *European Urology* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 22 de mayo de 2022];77(6):713-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820301159>
 30. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 22 de mayo de 2022];15(10):1109-18. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70361-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70361-4/fulltext)