

TRABAJO DE INGRESO

TERAPIA ULTRASÓNICA FOCALIZADA DE ALTA INTENSIDAD (HIFU): IMPACTO EN EL CÁNCER PROSTÁTICO

HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) THERAPY: AN ALTERNATIVE IN THE TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER

MAURICIO ALEJANDRO SALAS SIRONVALLE*

*Profesor Adjunto Facultad de Medicina Universidad de Chile

Departamento de Urología, Hospital San Borja Arriarán

RESUMEN

Propósito: Presentar el procedimiento de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) como alternativa en el tratamiento del cáncer prostático localizado, conceptos físicos y terapéuticos, proyecciones futuras y exponer los resultados del Centro Piloto del Hospital Edouard Herriot Lyon-Francia. Material y métodos: Ochocientos setenta y dos pacientes portadores de cáncer prostático clínicamente localizado, con antígeno prostático máximo de 30 ng/ml, fueron tratados en primera intención con terapia HIFU (Ablatherm EDAP-LYON). El seguimiento incluía controles de PSA y biopsias prostáticas efectuadas a los 3 meses postratamiento y fueron repetidas en casos de elevación del PSA. La falla terapéutica HIFU, fue detectada con biopsias prostáticas positivas o PSA >nadir + 2 ng/ml (criterio ASTRO - Phoenix), o en los casos clínicos que requirieron tratamiento adyuvante con hormonoterapia y/o radioterapia. Resultados: Este estudio incluyó 872 pacientes con seguimiento promedio de 45 meses (12-148 meses, mediana de 40 meses). Sesenta y siete por ciento de los pacientes presentó biopsias negativas en el seguimiento post-HIFU. Posterapia HIFU, la mediana del nadir alcanzado fue de 0,1 ng/ml. La sobrevida global fue de 86%, con sobrevida específica de 98% en el seguimiento a largo plazo. Los mejores resultados oncológicos fueron obtenidos con pacientes portadores de cáncer prostático de riesgo bajo y medio (clasificación d'Amico). Las complicaciones posoperatorias como incontinencia y estenosis del cuello vesical disminuyeron al estandarizar el procedimiento y efectuar una resección transuretral prostática (RTU-P), conjuntamente con la terapia HIFU en el mismo tiempo quirúrgico. Conclusión: Los resultados a largo plazo con la terapia HIFU en cáncer de próstata localizado, permiten un control adecuado de la enfermedad, con baja morbimortalidad. Palabras clave: Cáncer de próstata, HIFU, ultrasonido focalizado de alta intensidad.

ABSTRACT

Purpose: To present the procedure of high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy as an alternative in the treatment of localized prostate cancer. Describe the physical and therapeutic concepts, future projections and expose the results of the Pilot Center Edouard Herriot Hospital Lyon-France. Methods: 872 patients with clinically localized prostate cancer (PSA less than 30 ng/ml), were treated as primary therapy with HIFU (EDAP Ablatherm-LYON). The follow-up included monitoring of PSA and prostate biopsies performed at 3 months post treatment (repeated in cases of PSA elevation). Treatment failure was defined with positive prostate biopsy, PSA nadir + 2 ng/ml. (ASTRO - Phoenix definition), or in cases requiring adjuvant hormonal therapy or radiotherapy. Result: This study included 872 patients with an average follow-up of 45 months (12-148 months, 40 months median). 67 % of patients present negative biopsies in the follow-up post-HIFU. Post therapy HIFU, median nadir PSA was 0.1 ng. /ml. Overall survival was 86%, with disease free survival rate of 98% in long-term follow-up. The best Oncological results were obtained in patients with low and intermediate risk (classification D'Amico). Post-operative complications as incontinence and bladder neck stenosis, declined when the procedure was standardize (transurethral resection of the prostate before HIFU therapy). Conclusion: HIFU therapy in localized prostate cancer, offered high efficacy disease control in long-term follow-up, with low morbidity. Key words: Prostate, Cancer, HIFU, High intensity focused ultrasound.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer prostático ha tenido un aumento significativo en los últimos decenios, llegando a ser el cáncer masculino más común en Europa y Estados Unidos¹. En Chile, es la tercera causa de muerte por cáncer y debido a su alto impacto en salud forma parte del plan AUGE-GES. La tendencia creciente de diagnóstico del cáncer prostático estaría ligada entre otras causas al envejecimiento de la población, el perfeccionamiento y precocidad de los métodos diagnósticos^{2,3}.

El tamizaje de la población general con el antígeno prostático específico (PSA), las mejorías en las técnicas de biopsias prostáticas han permitido un aumento significativo en la detección de neoplasias localizadas de bajo volumen y grado. Existe un grupo creciente de pacientes portadores de cáncer prostático pequeños e "indolentes", donde podrían estar indicadas otras alternativas menos invasivas diferentes al tratamiento estándar quirúrgico o radioterapéutico aparecen muy atractivas, la vigilancia activa ha ganado interés últimamente⁴. Este enfoque, presentaría algunas dudas razonables para médicos y pacientes⁵.

Nos parece razonable considerar, como terapia intermedia, los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU), que han emergido como una alternativa en el tratamiento del cáncer prostático localizado.

En 1989 se inició en Lyon⁶ la experiencia clínica con la terapia HIFU, como tratamiento mínimamente invasivo en el cáncer prostático. Los estudios pilotos demostraron la eficacia y rango adecuado de seguridad de este tratamiento, en modelos experimentales y clínicos a corto y mediano plazo.

Se presenta en esta revisión los resultados de 872 pacientes controlados a 7 años. Se describen además los principios de la terapia HIFU así como las indicaciones e innovaciones futuras de la terapia HIFU.

Este trabajo forma parte del Programa de Cooperación Franco-Chileno en el área de la Urología y los trasplantes de órganos iniciado en 1985 entre la Universidad de Lyon I -Francia, Hospital Edouard Herriot, Servicio de Urología y Cirugía de los Trasplantes y la Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Servicio de Urología, Hospital San Borja Arriarán Santiago-Chile.

EL PRINCIPIO HIFU

Un transductor esférico piezo-eléctrico produce múltiples ondas ultrasónicas de bajo poder, éstas son convergentes en un punto focal específico, posibilitando la destrucción localizada de tejidos blanco^{6,7}.

La destrucción tisular en las zonas tratadas se debe a los siguientes fenómenos:

Necrosis de coagulación. Ligada a la hipertermia, la combinación de estas energías produce temperaturas entre 70°C-100°C en el punto focal. La corta duración de los impulsos limita la difusión del calor alrededor del punto focal. La repetición de ellos al desplazar el punto focal permite la yuxtaposición de las lesiones elementales y la destrucción del tejido prostático.

El fenómeno de *cavitación* corresponde a la vibración de microburbujas de gas generados por los impulsos ultrasónicos progresivos. Esta cavitación explica que la lesión no está absolutamente centrada en el punto focal.

Elevación térmica. Se produce progresivamente en el centro de la zona tratada por la sumatoria de impulsos en el tiempo y el espacio. Ella es máxima en el centro del volumen tratado, pero difunde en forma controlable en periferia.

Esta difusión y la necrosis inducidas por el HIFU, impone conservar márgenes de seguridad principalmente en el ápex prostático, y eventualmente en las haces neurovasculares. Este fenómeno ha sido modelado matemáticamente por el Instituto Nacional de Salud de Investigaciones Médicas Francesas (INSERM Unidad 556, Lyon, Francia)⁸.

La glándula es tratada con múltiples impulsos, un control ecotomográfico permanente permite adecuar el tratamiento a toda la glándula y evitar el daño rectal y tejidos circundantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Equipo y técnica

Todos los pacientes fueron tratados con el Ablatherm HIFU (EDAP SA, Lyon, Francia). Los modelos se han ido perfeccionando en el tiempo desde el prototipo

Ablatherm, utilizado en el comienzo entre 1997 y 1999, el modelo Maxis, utilizado entre 2000 y 2004 y finalmente el modelo con imagen integrada entre 2005 y 2008.

El equipo cuenta en la actualidad con una mesa operatoria específica de tratamiento. Esta mesa permite el posicionamiento del paciente de manera lateral, para evitar la presencia de burbujas en la zona de impacto. Facilita el acoplamiento del transductor al paciente y la planificación en 3D de los impulsos con micromovimientos robotizados de éste, durante el tratamiento HIFU. Además cuenta con sensor infrarrojo de movimiento del paciente.

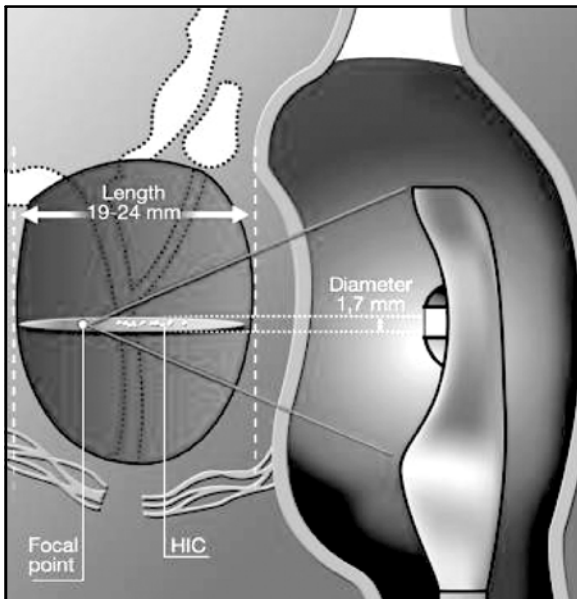


Figura 1. Sistema de tiro con transductor intrarrectal y onda ultrasónica.

El transductor, permite control en tiempo real de las ondas emitidas y está compuesto de dos transductores ultrasónicos acoplados: un transductor central de 7,5 MHz de B&K, el cual permite la visualización tisular prostática y un transductor periférico de 3 MHz. EDAP-TMS (energía HIFU) (Figura 1).

El planeamiento de la intervención se efectúa en intraoperatorio. Los impulsos tienen una morfología elipsoidal y una intensidad y una altura variable de 19 a 26 mm (Figuras 1-2). La pared rectal es excluida de la terapia con un margen de seguridad de 3-6 mm.

Una vez instalado el paciente se efectúa una determinación tridimensional de la glándula prostática y la zona a tratar (Figura 3). Existen tres protocolos de tiros según el tipo de pacientes (tratamiento *per prima*, falla de HIFU o posradioterapia). La posición rectal es controlada de manera dinámica permitiendo el

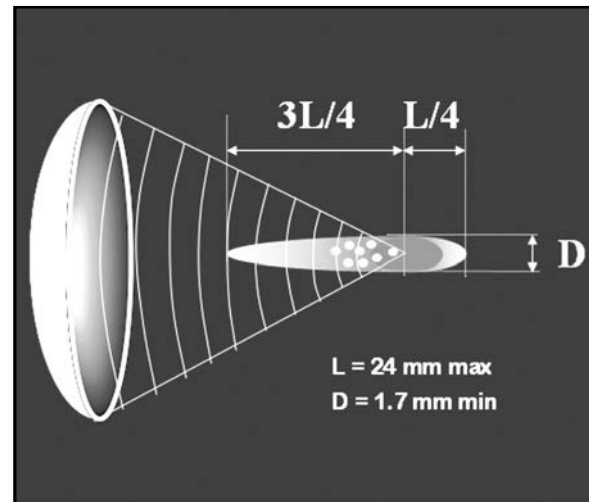


Figura 2. Aspecto morfológico de onda acústica HIFU.

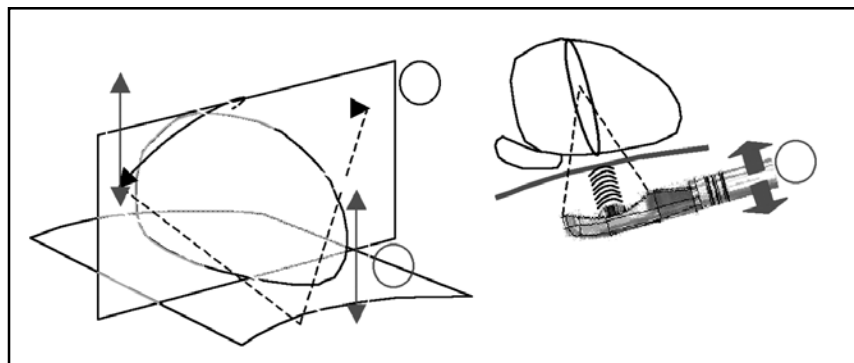


Figura 3. El sistema computacional genera imagen tridimensional y guía el movimiento del transductor durante la terapia.

ajuste automático de los tiros. Los impulsos son efectuados bajo visión directa de manera permanente. Posteriormente se tratan de forma automatizada las áreas específicas. El sistema computarizado chequea permanentemente la posición de la sonda, la pared rectal y la temperatura rectal. Los movimientos del transductor se efectúan con presión regular y programación uniforme. La energía de los impulsos es monitoreada y registrada constantemente.

Dentro de las mejoras del sistema, se cuenta con un set ablapack®, compuesto por un balón y un sis-

tema de irrigación cerrado de enfriamiento rectal, conteniendo agua desgasificada para un acoplamiento ultrasónico óptimo, permitiendo además una disminución del movimiento prostático.

Procedimiento

El procedimiento terapéutico HIFU ha evolucionado al igual que los avances técnicos, optimizando significativamente los resultados clínicos. Inicialmente se trataban cada lóbulo prostático, evolucionando actualmente a un protocolo compuesto por una RTU-P y tratamiento HIFU de ambos lóbulos prostáticos en una misma sesión.

Un margen de seguridad de 6 mm, es definido a nivel del ápex prostático, ya que existen fenómenos de acumulación y difusión de calor que actuarían sobre la zona apical prostática, pero este margen, protegería el esfínter urinario externo^{8,9}. Una lógica similar es efectuada para la terapia HIFU en tumores localizados, cuando se indica la preservación de bandeletas neurovasculares (ver esquema terapéutico en Figura 5).

El problema de la retención de orina causada por fenómenos de eliminación de tejido necrótico fue resuelto con la RTU-P o sección cervice prostática previo al tratamiento HIFU, durante el mismo tiempo anestésico. El catéter uretral fue removido al tercer

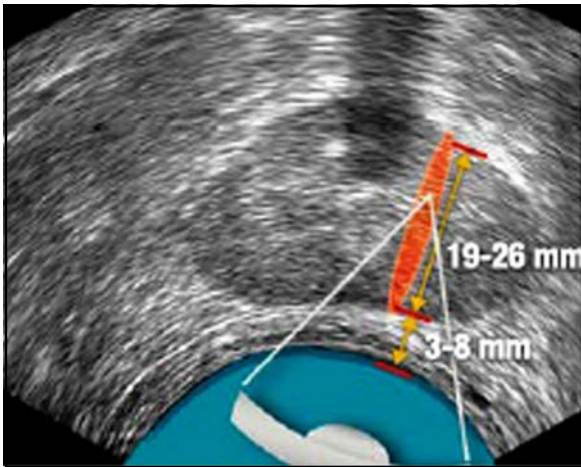


Figura 4. Imágenes tiempo real durante el tratamiento.

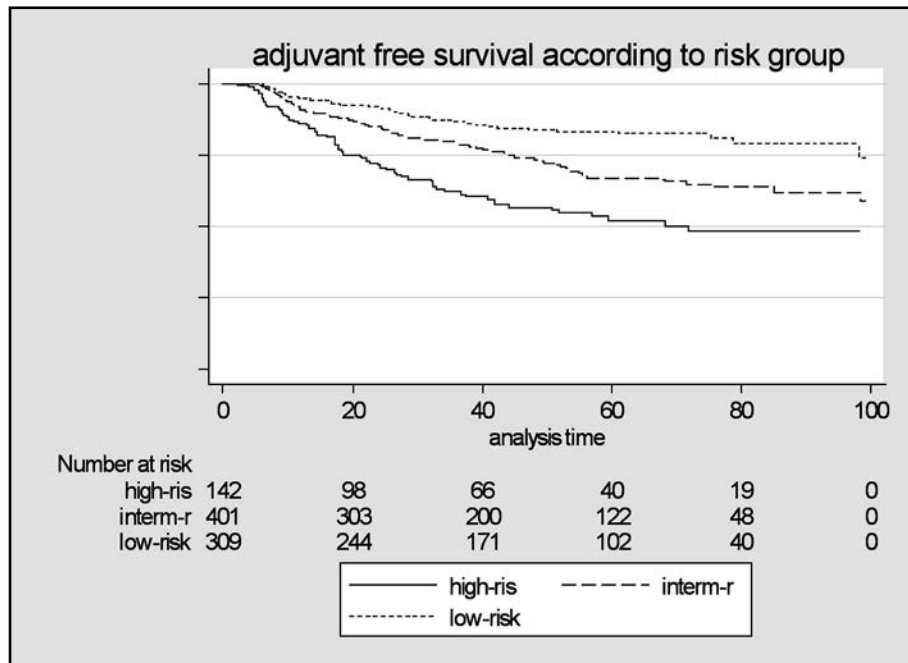


Figura 5. Sobrevida sin tratamiento adyuvante según los grupos de riesgo.

día posoperatorio. Este procedimiento asociado es empleado desde el año 2000, mejorando significativamente el periodo posoperatorio. De manera estándar el paciente es hospitalizado el día anterior, se efectúa una preparación rectal, similar a la preparación de colonoscopia, una sesión única de RTU-P-HIFU es la norma, anestesia regional o general, dependiendo de las características del paciente, profilaxis antibiótica con cefalosporinas de 2ª generación. El paciente es dado de alta al cuarto día sin catéter uretral.

Selección de pacientes y seguimiento

Los pacientes fueron seleccionados basados en los siguientes criterios: cáncer prostático localizado: PSA maximum 30 ng/ml, volumen prostático inferior a 40 ml, a lo menos un año de seguimiento posoperatorio, agrupados según los grupos de riesgo de d'Amico¹⁰: bajo.: 312 (36%) pacientes, intermedio: 412 (48%) pacientes, elevado: 148 (16%) pacientes.

Los pacientes seleccionados no eran candidatos para cirugía radical de próstata, por malas condiciones generales o pacientes que rechazaron una terapia radical.

Dentro de los criterios de inclusión, se consideró la edad, en general superior a 70 años con esperanza de vida entre 5 y 15 años, que hayan firmado consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: fístulas urinarias, incontinencia urinaria, pared rectal engrosada >6 mm, evidencia de enfermedad avanzada (metástasis demostradas en cintigrama óseo, RNM, TAC abdominal, incapacidad para comprender hoja de firma consentimiento informado, incapacidad para seguir los controles del protocolo, etc.

Desde 2004, el Pet Scan 18-fluorocholine y TAC (PET/CT), fue efectuado en algunos pacientes de alto riesgo además del estudio estándar.

Todos los pacientes fueron controlados regularmente según los siguientes parámetros: PSA basal, PSA post HIFU controlados al mes, tres, seis y doce meses y luego cada seis meses, un mínimo de seis biopsias prostáticas fueron efectuadas previo a la inclusión en el protocolo terapéutico y tres meses después de efectuado el tratamiento HIFU. Biopsias adicionales fueron efectuadas en caso de elevación del PSA. Se consideró en este estudio sólo los pacientes que reunían estos criterios. La evaluación

clínica incluía el PSA Nadir, las biopsias postratamiento, la tasa de sobrevida libre de enfermedad, los tratamientos complementarios.

La falla del tratamiento fue definida como cualquier biopsia positiva, o elevación del PSA Nadir sobre 2 ng/ml, (ASTRO 2005 conferencia de Phoenix)¹¹ y/o terapia adyuvante.

Se utilizaron principalmente las curvas de Kaplan-Meier para evaluar los resultados generales y las diferencias de sobrevida por test *Log-rank*.

Un tratamiento adyuvante posterior a un procedimiento único o repetido de HIFU, fue definido por reglas generales (por ejemplo elevación significativa del PSA, con o sin evidencias de cáncer local evidenciado por biopsias prostáticas). La radioterapia externa, terapia hormonal o una asociación de ambas se efectuaron en relación al estado general y características de cada paciente.

La incontinencia urinaria fue graduada en tres niveles. Grado I definido como pérdida de orina a grandes esfuerzos, con un máximo de un apósito por día, Grado II como la pérdida de orina con ejercicios leves a moderados, pero no durante reposo o nocturno, Grado III como la pérdida total de orina. Se utilizó el índice internacional de función eréctil para evaluar a los pacientes tratados con la técnica de preservación de las bandeletas neurovasculares.

RESULTADOS

La serie evaluada tenía las siguientes características: 872 pacientes, edad promedio: 70 ± 6 años. PSA promedio: 8,5 ± 5 ng/ml, volumen prostático promedio: 24 ± 12 cc. Según los grupos de riesgo de d'Amico¹⁰ los pacientes se agruparon en: bajo: 312 (36%), intermedio: 412 (48%), elevado: 148 (16%).

De los 872 pacientes evaluados con los criterios de inclusión, se efectuaron un número de sesiones promedio de 1,45 por paciente (1 sesión: 504, 2 sesiones: 353, ≥3 sesiones: 15). El seguimiento fue definido como el intervalo entre el tratamiento HIFU y el último control con PSA, obteniéndose un seguimiento promedio de 45 meses (12-148), con una mediana de 40 meses.

Se efectuaron durante la terapia HIFU un número de impulsos ultrasónicos entre 430±135 impulsos por sesión (promedio 431), esto corresponde a 595±204 impulsos por paciente (promedio 582).

Comparado con el promedio glandular, 114% del volumen fue tratado después de la primera sesión HIFU y 158% en sesiones HIFU complementarias.

El procedimiento fue bien tolerado sin mortalidad intraoperatoria, ni en el periodo posoperatorio inmediato o convalecencia.

Un total de 342 (39%) pacientes recibieron hormonoterapia (bloqueo androgénico) neoadyuvante, en la mayoría de los casos fue una terapia con miras a una reducción glándular (promedio de duración de 4,3 meses). Esta terapia fue utilizada principalmente en glándulas de más de 40 cc. La terapia hormonal fue discontinuada previa al tratamiento HIFU¹².

El tamaño prostático medio fue de 24 ± 12 cc. (promedio 26) disminuyó de manera importante post-HIFU a $11,5 \pm 9,1$ cc (promedio 9,7 cc). Al disminuir el tamaño prostático en posoperatorio, se consideró suficiente en general seis biopsias prostáticas de control. Post HIFU las biopsias fueron negativas en 585 pacientes (67%). Las biopsias fueron positivas post HIFU en 33% de los casos (riesgo bajo: 24%, riesgo intermedio: 36% y riesgo elevado: 46%).

Requirieron tratamientos adyuvantes: 27% (239 pacientes). Se efectuó según el caso una radioterapia externa en 156 pacientes (18%) y hormonoterapia en 83 pacientes (9%).

En 48 pacientes (5,5%), con cáncer residual, no han requerido una terapia complementaria, debido a PSA Nadir bajo ($0,40 \pm 0,6$) y en el seguimiento PSA de 0,98

\pm ng/ml, con velocidad anual promedio de PSA $0,26 \pm 0,22$ ng/ml, estos pacientes siguen en control estricto, una terapia complementaria con HIFU podría ser intentada, en caso de agravamiento de estas variables.

Resultados bioquímicos

El PSA Nadir fue observado post-HIFU a los seis meses en todos los pacientes (promedio 4,5 meses). El nadir promedio fue de $0,34 \pm 0,72$ ng/ml, un nadir $<0,2$ ng/ml: en 547 pacientes (62%), un nadir de 0,2-1 en 214 pacientes (25%) y un nadir >1 en 109 pacientes (13%).

La sobrevida libre de enfermedad fue determinada mediante la combinación de estudio histológico y bioquímica post HIFU, estos resultados pueden ser apreciados en la Figura 5 (evaluado según los grupos de riesgo de Amico).

Evaluamos el valor pronóstico del Nadir observado postterapia HIFU: Para este propósito se dividieron los valores Nadir en tres subgrupos (Grupo I: PSA nadir entre 0-0,2 ng/ml, Grupo II PSA Nadir entre 0,2-1 ng/ml y Grupo III PSA Nadir >1 ng/ml). El valor pronóstico del Nadir post HIFU fue el siguiente a 5 años y 7 años en la sobrevida sin progresión tumoral con PSA nadir 0-0,2 ng/ml: 75% y 67%, respectivamente, con PSA nadir de 0,2-1 ng/ml: 42% y 31%, respectivamente y con PSA Nadir >1 ng/ml: 18% y 8%, respectivamente ($P < ,0001$) Figura 6.

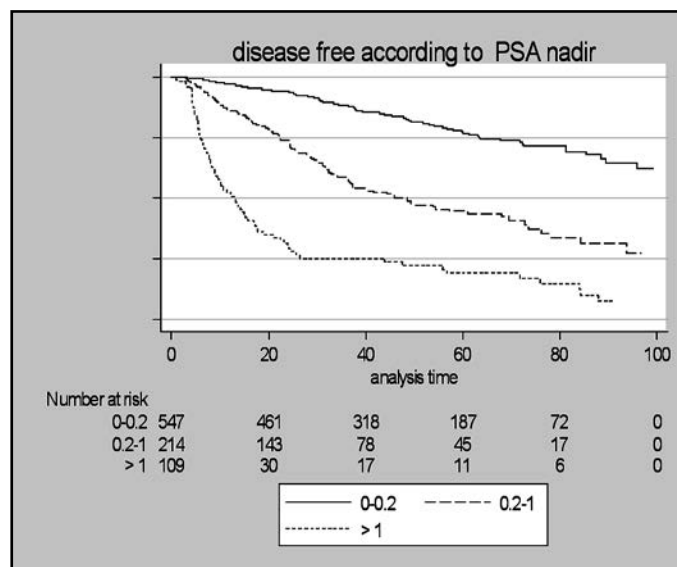


Figura 6. Valor pronóstico del nadir observado ($P < ,0001$).

Morbimortalidad

La sobrevida global observada a 7 años post-HIFU fue de 86% (57 decesos), la sobrevida específica a 7 años: 98% (3 decesos), sobrevida sin metástasis a 7 años 96% (17 metástasis) Figura 7.

En general se observaron sólo complicaciones agudas post-HIFU, principalmente estenosis cérvico prostáticas, éstas se redujeron en forma significativa con el protocolo de RTU-P previo al HIFU (disminución del tamaño prostático, eliminación de calcificaciones prostáticas y reducción de los riesgos de reestenosis cérvico prostática de 31% a menos del 6%. Con respecto a la incontinencia de orina (5% de los pacientes), observándose incontinencia Grado I en la mayoría de los pacientes y sólo un caso de incontinencia Grado II. Existieron complicaciones leves como infecciones urinarias bajas y dolores pélvicos transitorios en menos de 4% de los pacientes, todos tratados con medidas conservadoras.

Las modificaciones técnicas, mejores conocimientos de la difusión térmica y los efectos cavitacionales, han permitido mejorar los márgenes de seguridad carcinológicos a nivel del ápex, disminuyendo los riesgos de incontinencia de orina.

Los estudios válidos sobre potencia sexual, se efectuaron en pacientes sometidos a HIFU con o sin preservación de bandeletas, se evaluaron los pacientes que respondieron a encuestas. En los pacientes sometidos a HIFU sin preservación de las bandeletas fue observada una pérdida total de la capacidad

eréctil en 56 pacientes de un total de 134 (42%). En 76 pacientes se efectuó la técnica de preservación de nervios. Las erecciones de buena calidad fueron posibles en 52 (69%). El score internacional IIEF fue >16 en 25 (33%), 29 pacientes con score entre 10-15 (38%).

DISCUSIÓN

Desde los primeros reportes clínicos de la terapia HIFU en pacientes portadores de cáncer prostático localizado, efectuados por Madersbacher y cols⁷ y la serie clínica de Lyon iniciada en 1996 con los diferentes modelos Ablatherm- HIFU¹², un número creciente de series clínicas ha sido publicada en años sucesivos^{13,14}, llegando en la actualidad a más de 20.000 tratamientos HIFU, con resultados similares en morbimortalidad y en el control de la enfermedad.

El uso de los criterios combinados (biopsia, estabilidad del PSA) es al parecer el más adecuado para evaluar la eficacia del HIFU. La terapia HIFU podría provocar, en algunos pacientes, cavitación excesiva induciendo la formación de macroburbujas, creando un efecto de necrosis de coagulación, que no sería totalmente homogéneo entre las áreas tratadas. La persistencia de áreas de tejido prostático normal explicaría la presencia de PSA detectable en algunos pacientes.

No se observó diferencias en la tasa libre de enfermedad en los pacientes sometidos o no a

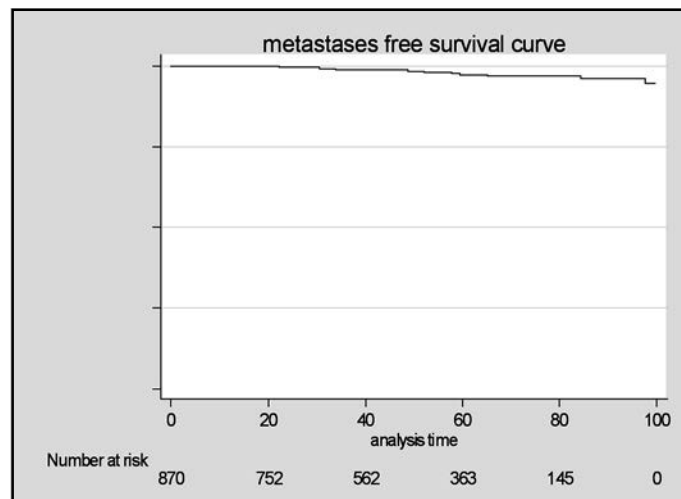


Figura 7. Sobrevida sin metástasis a 7 años 96% (17 metástasis).

deprivación hormonal previo al tratamiento HIFU, ésta fue utilizada al principio de la experiencia (indicación cito-reductiva).

En 239 pacientes (27%), se requirió una terapia complementaria (radioterapia externa en 156 pacientes (18%), hormonoterapia en 83 pacientes (9%).

En los casos de recidivas post HIFU, se ha visto que éstas son diferentes de las posradioterapias, por una parte no existe una dosis máxima de HIFU y esta terapia podría ser repetida. Por otra parte, la falla de la terapia HIFU no contraindica una radioterapia de salvataje, dando ésta resultados adecuados, con morbilidad aceptable¹⁵.

Una de las grandes ventajas es que la terapia HIFU, permite tener resultados significativos precoces, como la velocidad de alcanzar el Nadir definitivo (usualmente a los 4 meses) y las biopsias prostáticas a los tres meses. Esta respuesta temprana permitiría rápidamente detectar los pacientes con neoplasia residual, pudiendo adaptar de manera más eficiente un tratamiento complementario.

La incidencia de complicaciones, ha disminuido significativamente con la utilización de los nuevos avances técnicos y la protocolización de la terapia HIFU. El margen apical de 6 mm. disminuyó el número de pacientes con incontinencia urinaria, no existiendo en la actualidad casos de incontinencia total Grado III. La inclusión dentro de la terapia de una RTU-P pre-HIFU, introducida por Vallancien¹⁶, reduce significativamente el periodo de cateterismo uretral, el retiro precoz de éste, disminuye las complicaciones y periodo de convalecencia de los pacientes sometidos a HIFU. Además se disminuye el riesgo de estenosis uretrales y cérvico prostáticas. Los problemas de disfunción eréctil se deben probablemente a la difusión del calor durante el tratamiento en las caras laterales prostáticas en cercanía a las bandeletas neurovasculares. Al parecer las

bandeletas podrían ser preservadas utilizando un margen de seguridad en aquellos pacientes con cáncer prostático localizado de bajo riesgo (Figura 8).

La destrucción tisular generada por el HIFU transrectal en el cáncer prostático, no dañaría, los tejidos circundantes y no aumentaría los riesgos de metástasis^{17,18}.

La información de su seguridad y eficacia del HIFU, está basada en estudios de casos (nivel c evidencia), con seguimiento de 6 meses hasta 6,4 años. Las características de los pacientes son variables, pero la mayoría efectúa la terapia en pacientes portadores de cáncer prostático con riesgo bajo a intermedio. El seguimiento con biopsias prostáticas negativas varía entre 35%-95% y el PSA Nadir <0,5 ng/ml. entre 55%-91%^{18,19}.

La terapia HIFU está en evaluación en Estados Unidos, efectuándose en varios centros terapias y protocolos aprobados y monitorizados por la FDA. Los estudios clínicos en general vienen de Europa^{18,20,21}. En el estudio cooperativo multicéntrico europeo en los cuales se utilizó Ablatherm-HIFU en cáncer prostático localizado, serie de 468 pacientes, con seguimiento máximo de 6,4 años, presentó a los 5 años de seguimiento una tasa de curación libre de enfermedad de 66% de los casos y una tasa de supervivencia cáncer específica de 98% de los casos. Las complicaciones urinarias fueron: 12% de estenosis uretrales, 5% de retenciones urinarias y 1% de fístulas uretro-rectales, las disfunciones eréctiles dependiendo del protocolo fueron entre 20% y 77%^{19,20}.

Las revisiones sistemáticas de la terapia HIFU^{22,23}, han llegando a conclusiones variadas. Revisiones bibliográficas canadienses e inglesas llegan a la conclusión que faltan evidencias clínicas a largo plazo de la terapia HIFU y ésta debería efectuarse en condiciones de protocolos específicos en

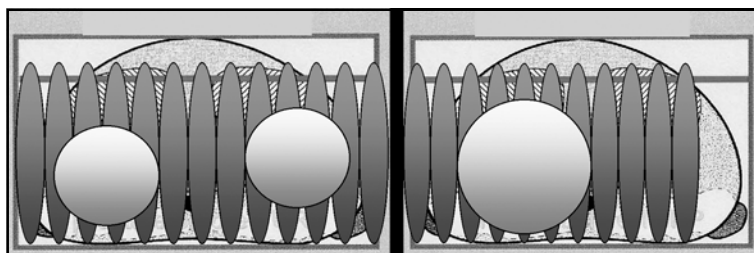


Figura 8. Modalidades de terapia HIFU estándar (cáncer multifocal) o conservación de nervios unilateral (cáncer localizado).

estudios clínicos. La revisión efectuada por Rebillard y cols para la Asociación Francesa de Urología, concluyen que es una terapia con morbilidad baja con un gran porcentaje de biopsias negativas y con un porcentaje elevado de pacientes libres de enfermedad, determinando que la terapia HIFU es una opción en pacientes mayores de 70 años con cáncer prostático de riesgo bajo e intermedio²³.

Existe una serie de precauciones y contraindicaciones en el tratamiento del cáncer prostático con HIFU transrectal: la presencia de calcificaciones intraprostáticas múltiples. Ellas inducen un cono de sombra acústica en la próstata impidiendo la penetración de las ondas de ultrasonido (la RTU-P previa podría solucionar el problema). La presencia de implantes radioactivos, no alteraría de manera significativa el efecto HIFU, actualmente existe un protocolo de evaluación la terapia de salvataje HIFU en fallas de la braquiterapia. Fístula del tracto urinario o fístula rectal, anomalías rectales o anales (fibrosis o estenosis) que impidan la inserción de la sonda. Engrosamiento de la pared rectal superior a 6 mm. Precauciones en pacientes con material protésico, como esfínter artificial, prótesis peneana, o endo prótesis en uretra prostática^{12,13}.

La terapia HIFU provoca una necrosis de coagulación, un "spot frío" de tejido hipovascularizado, éste puede ser apreciado en los exámenes de control posoperatorio, en toda la glándula. El ultrasonido y la resonancia nuclear magnética (RNM), han sido evaluados post HIFU. Rouviere en Lyon²⁴ efectuó ultrasonido (US) doppler color transrectal en 35 pacientes sometidos a HIFU de primera intención,

correlacionándolo con biopsias prostáticas ecodirigidas, encontrando correlación significativa: aumentaría 4,4 veces la probabilidad de detectar cáncer prostático con este método (efecto no encontrando con hormonoterapia previa, probablemente por la atrofia global de la glándula prostática). Otros trabajos en desarrollo han utilizado el Levovist (agente de contraste conteniendo pequeñas partículas de galactosa y ácido palmítico). Este estudio demostró una sensibilidad de 92% en determinar los flujos vasculares²⁵, pero se requiere más evidencia clínica para su utilización en control de terapia HIFU.

La RNM ha sido utilizada acompañada o no de espectroscopia o con imágenes de difusión. La RNM o RM de espectroscopia no han demostrado capacidad predictiva de manera aislada de recidiva de la enfermedad, su utilidad es principalmente en la primera etapa del posoperatorio HIFU²⁶ (Figura 9).

Una de las mayores ventajas del HIFU, es la detección precoz de las fallas detectadas por las biopsias, pudiendo repetir el tratamiento, sólo en la zona de cáncer residual. La reiteración de la terapia HIFU es utilizada en varias instituciones con un aumento razonable de complicaciones¹⁸⁻²⁰.

Las lesiones provocadas por el HIFU generan necrosis y fibrosis prostática, haciendo una cirugía de salvataje compleja, sin embargo reportes recientes de cirugía publicados muestran resultados alentadores²⁷.

La radioterapia de rescate ha sido utilizada en Lyon por Pasticier y cols¹⁵, esta experiencia muestra en un periodo de seguimiento de 46 meses con resultados de pacientes libres de enfermedad en 64% a 5 años, con baja morbilidad asociada.

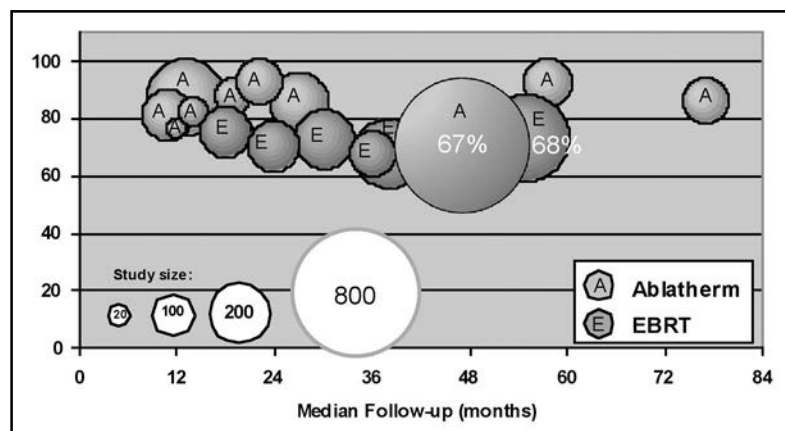


Figura 9. Control local del cáncer prostático post HIFU vs radioterapia externa.

Desafortunadamente no existen estudios comparativos de HIFU versus otras terapias. La randomización con otras terapias parece difícil, llegar a un nivel I de evidencia por el momento no ha sido posible, sin embargo se han efectuado estudios con un buen número de pacientes, con protocolos precisos documentando la eficacia del tratamiento. Existe información de múltiples grupos que la terapia HIFU a cinco años, tiene una tasa bioquímica libre de enfermedad de 70%-80% en grupos de pacientes seleccionados.

Si comparamos con otras terapias, como los resultados obtenidos en series de prostatectomía radical, se puede observar 20% de biopsias positivas a 8 años de biopsias positivas (recidiva tumoral)²⁸, o posradioterapia externa llegando desde 32% hasta 66% de biopsias positivas posradioterapia externa²⁹.

A modo de comparación, en la Tabla 1 se superponen estudios similares de pacientes portadores de cáncer prostático tratados con radioterapia e HIFU. Se presentan los resultados de las biopsias prostáticas negativas postratamiento en relación al número de pacientes y el tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia. Evidenciándose resultados comparables entre ambos tratamientos. Pero sólo un estudio randomizado efectuado con pacientes comparables podrá orientar al lugar definitivo de la terapia HIFU en el cáncer prostático localizado.

Otra opción es la braquiterapia, siendo una alternativa muy interesante en el tratamiento del cáncer prostático localizado. Zefelsky y cols³⁰ presentaron un estudio multicéntrico, obteniendo resultados a 8 años de 74% y 61% de sobrevida libre de enfer-

medad (nadir + 2 ng/ml), para los pacientes con riesgo bajo e intermedio de Amico, respectivamente.

El tratamiento del cáncer prostático ha presentado una evolución significativa en los últimos decenios, no solamente por la variedad del cáncer prostático, detectándose en la actualidad un número cada vez mayor de "cánceres insignificantes", sino por la diversidad de procedimientos diagnósticos, la evolución de la población general y los métodos terapéuticos en progresión.

Es evidente que existen muchos cánceres prostáticos sobretratados, como los tumores de próstata T1, llegando a ser incluso superiores al 78% en algunas series³¹. La morbilidad asociada a los tratamientos radicales, impulsa a una terapia más adaptada al paciente y su patología tumoral, una de ellas podrían ser las terapias HIFU focales. Se requieren ciertas características previas a una terapia focal. Una adecuada localización de la o las lesiones tumorales, por ejemplo el desarrollo de un sistema de ultrasonido en 3D o acoplado a un RMN.

Se ha determinado en trabajos históricos que la neoplasia prostática es multifocal. La literatura reciente ha sugerido que en piezas de prostatectomía radical, sólo en 40% de los casos el tumor podría estar localizado, además en los casos de tumor multifocal un porcentaje elevado de pacientes presentaría un tumor del tipo "insignificante", pudiendo imaginar que una terapia focal podría tratar el foco significativo tumoral y efectuar una vigilancia activa del foco insignificante.

La terapia HIFU, llenaría las características ideales para esta terapia focal, permite tratar focos de 2-

Tabla 1. Muestra las diferencias de prototipo HIFU y equipo estándar con RTU

| | Prototipo | Ablatherm +RTU |
|----------------------------------|-----------|----------------|
| Pacientes | 51 | 179 |
| Fístula uretrorrectal | 0% | 0% |
| Dolor perineal | 2% | 3% |
| Desprendimiento tejido necrótico | 12% | 8% |
| Incontinencia | | |
| Grado I | 16% | 7% |
| Grado II | 6% | 2% |
| Grado III | 6% | 0% |
| Obstrucción cérvico prostática | 31% | 6% |
| Drenaje vesical (sonda Foley) | 11 días | 3-4 días |
| Retratamiento | 22% | 4% |

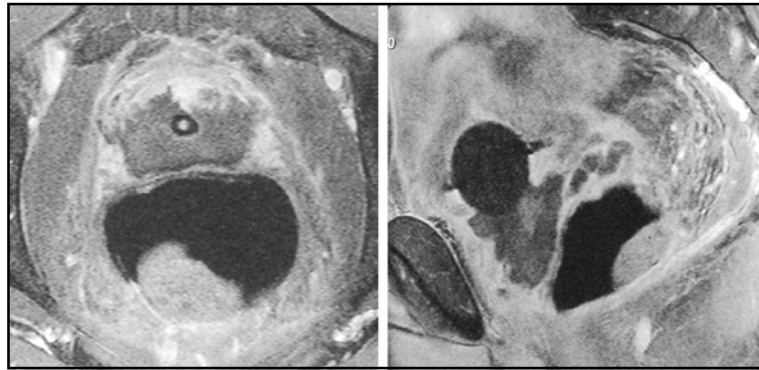


Figura 10. Las lesiones necróticas son visibles desde el segundo día en la RNM.

3 mm^{6,9}. En la actualidad múltiples protocolos de esta terapia están en curso en Francia y Europa.

La mayoría de los pacientes con recidiva posradioterapia son tratados con hormonoterapia, lamentablemente los resultados no son muy buenos. El tratamiento HIFU estaría principalmente orientado a las fallas locales. La terapia HIFU no presenta mayores complicaciones en comparación a otras terapias de salvataje como la prostatectomía radical o la crioterapia³².

El costo/beneficio, de la terapia HIFU, en estos casos amerita que sea considerada como alternativa viable, permitiendo obtener resultados de 44% de control a 5 años¹⁵.

En los estudios con RNM la recidiva aparece como una zona hipervascularizada en la zona fibrótica poscirugía radical. Los mejores resultados de diagnóstico precoz se sugiere que sean efectuados con biopsias a los 24 meses si existe un PSA nadir >1,5 ng/ml, cartografía de la recidiva con RNM+biopsias (Gelet comunicación personal Uroconcept Lyon 2009).

CONCLUSIÓN

La terapia transrectal-HIFU es una terapia mínimamente invasiva en el cáncer prostático localizado, sus resultados serían comparables a la radioterapia externa con

baja morbimortalidad. Una hospitalización breve, es la norma (inferior a una semana). La detección precoz de fallas terapéuticas, permite adaptar un tratamiento de salvataje precoz ya sea un retratamiento HIFU u otra opción radioterapia o cirugía. Las mejores indicaciones son en pacientes con cáncer prostático localizado de riesgo bajo a intermedio.

Agradecimientos

Agradezco especialmente al Dr. Albert Gelet, quien fuera mi profesor guía durante mi período de formación en Francia, formándome en las diferentes modalidades terapéuticas urológicas y especialmente en mi último periodo de entrenamiento en Lyon en la terapia HIFU, entregándome sus conocimientos, experiencia experimental y clínica presentada en este trabajo.

Se reconoce igualmente al Prof. JM Dubernard y Profesor X. Martin, Jefes del Servicio de Urología y Cirugía de los Trasplantes Hospital Edouard Herriot de Lyon, pioneros en trasplantes reno-pancreáticos y de tejido compuesto (cara, miembros superiores, etc.), quienes han participado activamente en el Programa de Cooperación Franco-Chileno, facilitando la formación de médicos en su Servicio y presentando en Chile en varias oportunidades su experiencia profesional. La colaboración del Prof. Fernando Vargas por participar desde Chile a través de la Universidad de Chile en este Programa.

BIBLIOGRAFÍA

- VILLERS A, REBILLARD X, SOULIE M, DAVIN J Y COLS. Dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2003; 13: 209-14.
- COOPERBERG MR, MOUL JW, CARROLL PR. The changing face of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8146-51.
- TRUCCO C, ZUÑIGA A, DIAZ M Y COLS. Antígeno prostático complejo. Su aporte en el diagnóstico de cáncer prostático. *Revista Chilena de Urología* 2004; 69: 2, 155-62.
- KLOTZ L, NAM R. Active surveillance with selective delayed intervention for favourable risk prostate

- cancer: clinical experience and a 'number-needed to treat' analysis. *Eur Urol* 2006; 5 (suppl): 479-86.
5. AHMED H AND EMBERTON M. Active surveillance and radical therapy in prostate cancer: can focal therapy offer the middle way? *World J Urol* 2008; 26, 5: 457-67.
 6. GELET A, CHAPELON JY, MARGONARI J, Y COLS. Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate. *J Endourol* 1993; 7, 3: 249-53.
 7. MADERSBACHER S, PEDEVILLA M, VINGERS L, Y COLS. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995; 55,15: 3346-51.
 8. CHAPELON JY, MARGONARI J, VERMIER F Y COLS. In vivo effects of high intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327. *Cancer Res* 1992; 52: 6353-457.
 9. CHAUSSY C, THUROFF S, REBILLARD Y COLS. Technology insight: High-intensity focused ultrasound for urologic cancers. *Nature Clinical Practice Urology* 2005; 2, 4: 191-8.
 10. D'AMICO AV, COTE K, LOFFREDO M ET AL. Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure. *J Urol* 2003; 169: 1320-4.
 11. ROACH III M, HANKS G, THAMES JR H, Y COLS. 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 Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65: 965-74.
 12. POISSONNIER L, CHAPELON JY, ROUVIERE O Y COLS. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patents. *Eur Urol* 2007; 51: 381-7.
 13. REBILLARD X, GELET A, DAVIN JL Y COLS. Transrectal high intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *J Endourol* 2005; 19: 693-701.
 14. BLANA A, WALTER B, ROGENHOFER S, WIELAND WF. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004; 63: 297-300.
 15. PASTICIER G, CHAPET O, BADET L, Y COLS. Salvage radiotherapy after high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: early clinical results. *Urology* 2008; 72, 6: 1305-9.
 16. VALLANCIEN G, PRAPOTNICH D, CATHELIN X Y COLS. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *J Urol* 2004; 171: 2265-7.
 17. OOSTERHOF GON, CORNEL EB, SMITS GAHJ Y COLS. Influence of High Intensity Focused Ultrasound on the Development of Metastases. *Eur Urol* 1997; 32: 91-5.
 18. COLOMBEL M. AND GELET A. Principles and results of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7, 4: 289-94.
 19. BLANA A, MURAT FJ, WALTER B, Y COLS. First Analysis of the Long-Term Results with Transrectal HIFU in Patients with Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 2007; 53, 6: 1194-201.
 20. BLANA A, MURAT FJ, WALTER B Y COLS. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53,6: 1194-201.
 21. MISRAI V, ROUPRET M, CHARTIER-KASTLER E Y COLS. Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer. *World J Urol* 2008; 26,5: 481-5.
 22. National Institute for Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Cancer: evidence review. Feb 2008 cg 58,27.
 23. REBILLARD X, SOULIE M, CHARTIER-KASTLER E Y COLS. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008; 101,10: 1205-13.
 24. ROUVIERE O, MEGE-LECHEVALLIER F, CHAPELON JY Y COLS. Evaluation of color Doppler in guiding prostate biopsy after HIFU ablation. *Eur Urol* 2006; 50, 3: 490-7.
 25. PEPE P, PATANE D, PANELLA Y COLS. Does the adjunct of ecographic contrast medium Levovist improve the detection rate of prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003; 6,2: 159-62.
 26. ROUVIERE O, GIROUIN N, GLAS L Y COLS. Prostate cancer transrectal HIFU ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2009; 17: 48-55.
 27. LIATSIKOS E, BYNENS B, RABENALT R Y COLS. Treatment of patients after failed high intensity focused ultrasound and radiotherapy for localized prostate cancer: salvage laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *J Endourol* 2008; 22,10: 2295-8.
 28. HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGESEN F Y COLS. A randomized trial comparing prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781-9.
 29. KUPELIAN PA, WILLOUGHBY TR, REDDY CA Y COLS. A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1424-30.
 30. ZELEFSKY MJ, KUBAN DA, LEVY LB Y COLS. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 67: 327-33.
 31. COOPERBERG MR, BROERING JM, KANTOFF PW Y COLS. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 2) S14-9.
 32. NGUYEN PL, D'AMICO AV, LEE AK Y COLS. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007; 110,7: 1417-28.

COMENTARIO AL TRABAJO DE INGRESO DR. MAURICIO SALAS

El tratamiento del cáncer de próstata localizado por HIFU (*High-Intensity Focused Ultrasound*), permanece dentro de la controversia por más de una década. Consiste en la aplicación de un haz de ultrasonido focalizado de alta frecuencia y energía (55°C-100°C) que produce coagulación proteica y de ADN, que lleva a la necrosis tisular. El dispositivo utilizado en esta publicación genera un área de tratamiento elipsoidal que se adapta en tiempo real a la forma de la próstata. En la actualidad hay al menos 5 marcas comerciales de esta tecnología, guiadas por ultrasonido o RNM y enfocadas en distintas patologías.

Esta tecnología no es reciente. Lindstrom y los hermanos Fry comenzaron en Estados Unidos investigaciones en cerebro de animales, pero recién en 1990 se llegó a aplicar en humanos por parte de investigadores chinos.

La casuística del trabajo presentado por el Dr. Salas es impresionante (872 pacientes), comparado con lo publicado por otros autores. En una revisión sistemática publicada en diciembre en el *European Urology*¹, se analizaron 20 trabajos publicados entre 2000 y 2010, que completan 3.018 pacientes tratados.

La serie del Dr. Salas incluye pacientes tratados con el prototipo de Ablatherm, con el actual dispositivo Ablatherm y pacientes a los que se les practicó una RTU de próstata previo a HIFU. Por lo tanto da cuenta de la historia de este procedimiento, por cuanto este Servicio fue pionero en HIFU para tratar cáncer de próstata localizado.

Dado que es una serie histórica, los criterios de inclusión no son uniformes. Así como también existen diferencias en la terapia realizada a los pacientes a lo largo de la serie. En la última etapa se propone el siguiente protocolo: selección del paciente (PSA menor de 30 ng/dl, biopsia positiva para cáncer de próstata), resección transuretral de próstata inmediatamente antes del procedimiento HIFU con

el objetivo de reducir masa prostática. Control por 3 meses y biopsia prostática (6 muestras), retratamiento si hay tumor remanente o elevación de PSA. Derivación a terapia complementaria en caso de falla bioquímica o biopsia positiva.

A 90 días del procedimiento se les realiza una biopsia prostática de 6 muestras. Con este muestreo, el 67% de los pacientes dio negativo para cáncer. En otra publicación², con este mismo criterio se encontró cáncer remanente en el 42%. En un trabajo realizado en la *Indiana University* y publicado en la *Revista Prostate* en agosto de 2010. En este trabajo se realizó biopsia tranrectal a los 3 meses post HIFU. Se encontró cáncer remanente activo en el 44% de los casos³. Otras publicaciones tuvieron tasas similares que la serie del Dr. Salas¹.

El 39% de los pacientes recibieron hormonoterapia previo al tratamiento HIFU con el fin de disminuir el tamaño de la glándula.

La tasa de éxito del tratamiento primario con HIFU para cáncer de próstata localizado fue determinado por un aumento de 2 ng/dl de PSA sobre el nadir (ASTRO 2005-Phoenix) o la aparición de cáncer en la biopsias luego de HIFU. El 27% de los pacientes requirió terapia adyuvante (hormonoterapia o radioterapia). En un trabajo realizado por un grupo de Lyon, publicado en noviembre del año pasado en el *British Journal of Urology*, se usa el mismo equipo, en una población similar, encontrando una falla oncológica del 67,9%⁴.

Los resultados globales de HIFU serían inferiores a la prostatectomía radical y similares a los de la radioterapia externa.

En esta publicación falta describir si la eficacia del tratamiento HIFU disminuye al tratar de preservar la erección, pues se presume que bajo ecotomografía podría determinarse el número y ubicación de los focos tumorales. Existe abundante literatura, incluyendo publicaciones del Dr. Vallencien⁵, donde se demuestra que la ecotomografía transrectal es ineficaz

en la determinación de los distintos focos tumorales, por lo que intentar preservación de bandeletas con HIFU conlleva aumentar el riesgo de cáncer remanente activo⁶. Otra crítica que podría plantearse es la ausencia de linfadenectomía, máxime cuando esta serie tiene 67% de los pacientes en riesgo intermedio y alto para enfermedad diseminada.

La complicación más temida de HIFU podría ser la fístula uro-rectal. En el trabajo del Dr. Salas no se encontró fístulas. En una publicación de este año en el *Urology*, se produjo fístula en el 1,17 13,69% de los casos. En todos ellos el tratamiento expectante falló y fue necesaria una cirugía compleja.

Como podemos ver es una técnica en evolución y que aún no se ha consolidado. Aún no es aprobada por la FDA, bajo cuya vigilancia se encuentran en desarrollo algunos protocolos.

El Dr. Mauricio Salas tiene una formación médica y urológica realizada en Chile y Francia, principalmente. Dentro de su curriculum podemos destacar:

- Profesor adjunto Facultad de Medicina Universidad de Chile.
- Urología. Hospital E. Herriot, Francia.
- Magíster en Psicología Clínica (U. Adolfo Ibáñez, Santiago).
- Diplomado Gestión de Instituciones en Salud (Universidad de Chile).

BIBLIOGRAFÍA

1. *Eur Urol* 2010; 58 (6): 803-14.
2. *J Urol* 2011; 185 (3) 868.

- Diplomado Andrología (U. Claude Bernard – LYON I – Francia).
- Diplomado Microcirugía (U. Claude Bernard LYON I – Francia).
- Diplomado Trasplante de Órganos (Université de Médecine de Rhône-Alpes).
- Diplomado Endourología y Litotricia Extracorpórea(U. P. et Marie Curie PARIS).
- Medecin Attache Associe.
- Assistant en Urologia.
- CHU de Strasbourg– U. Louis Pasteur.
- Diplomado Uro-Oncología (U. de Montpellier – Francia).
- Miembro de:
 - La Sociedad Francesa de Medicina Sexual
 - Sociedad Europea de Medicina Sexual
 - Sociedad Internacional de Medicina Sexual
 - Miembro del Directorio Sociedad Chilena de Sexología y Educación Sexual
- Actualmente se desempeña en el Hospital San Borja.

Es un placer para mí recomendar al Dr. Salas como Socio Titular de nuestra Sociedad.

Dr. Rodrigo Leyton

3. *Prostate* 2010; 70 (11): 1196-200.
4. *BJU Int* 2010; doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09710.x
5. *BJU Int* 2008; 101 (6) 685-90.
6. *J Urol* 1991; 146 (5): 1308-12.