

## **“PREOPERATIVE PREDICTION OF MULTIFOCAL PROSTATE CANCER AND APPLICATION OF FOCAL THERAPY: REVIEW 2007”**

**UROLOGY 70 (SUPPL 6A): 3-8, 2007**

**Autores: Isabelele Meiers, David J. Waters, and David G. Bostwick.**

**Solicitud de copia: David G. Bostwick, MD, MBA, Bostwick Laboratories, 4355, Innslake Drive, Glen Allen, Virginia 23060.**

**E-mail: [bostwick@bostwicklaboratories.com](mailto:bostwick@bostwicklaboratories.com)**

**Resumen:** El cáncer prostático (CP) es una de las principales enfermedades malignas entre los hombres. El CP en sus etapas tempranas es tratado, en su mayoría, con cirugía radical y radioterapia. En la era del antígeno prostático específico (APE) y los despistajes comprobados específicos que están apareciendo, un número mayor de hombres son diagnosticados más temprano en sus vidas, y la enfermedad localizada al órgano es más frecuente. Tratamientos menos invasivos, como la terapia focal, se está haciendo más popular, dando lugar a menores estadías hospitalarias, recuperación más rápida y menos complicaciones. Los inconvenientes potenciales de la terapia focal incluyen el riesgo de un tratamiento incompleto que puede ser resultado de focos de cáncer no detectados y de la ablación no adecuada de los tejidos escogidos como diana. Además este abordaje no es aplicable a todo los pacientes –por ejemplo, aquellos que tienen extensión periuretral y extraprostática del tumor no pueden tener beneficio con el tratamiento focal. Este artículo revisa la importancia del CP multifocal y de la aplicación del tratamiento focal.

**Introducción:** El CP es el cáncer más común entre los hombres en Estados Unidos de Norteamérica, y es el segundo, después del cáncer del pulmón, como causa de muerte por cáncer. En el 2007 morirán por CP 27050 norteamericanos y serán diagnosticados 218890 casos nuevos. En los años venideros se espera detectar un aumento adicional en el número de CP localizado, lo que aumentará los casos curables y mejorará la supervivencia. El énfasis actual en el tratamiento curativo incluye la detección temprana y el tratamiento radical primario de la próstata y tejidos adyacentes, por cirugía o radiación. Sin embargo, está bien reconocido que dicho tratamiento radical está asociado con una morbilidad significativa y puede constituir un “sobre tratamiento” que afecta la calidad de vida en un grupo de pacientes con enfermedad localizada. La prostatectomía radical (PR), aunque altamente efectiva, se asocia con morbilidad como incontinencia y varios grados de disfunción eréctil. Estudios realizados en hombres operados de PR indican que del 44% al 75% sufren de disfunción sexual y más del 60% sufren de distrés como consecuencia de los problemas de la disfunción sexual. La terapia radiante radical externa se asocia con morbilidad rectal y síntomas intestinales.

Los clínicos se han dado a la tarea de desarrollar modalidades nuevas de tratamiento que puedan mantener los resultados excelentes de la PR y disminuyan su morbilidad. El objetivo de los tratamientos alternativos minimamente invasivos (ej: ablación por criocirugía, braquiterapia, ultrasonido de alta intensidad focalizado, ablación por alta frecuencia intersticial) es erradicar el cáncer localizado con igual eficiencia, pero con menos o ningún efecto adverso. Cuando se comparan con tratamientos de los años 60s y 70s, estos tratamientos son altamente efectivos en lograr el objetivo de lograr la ablación del tumor localizado, en hombres con una enfermedad unifocal; se reportan

períodos cortos de recuperación, similares a los de la PR y los resultados funcionales son buenos.

La terapia focal es mejor probablemente para pacientes que tienen una enfermedad unilateral limitada, en el diagnóstico de inicio o en una recurrencia después de un tratamiento primario fallido. La terapia focal es definida como un tratamiento individualizado que extirpa selectivamente la enfermedad conocida y preserva las funciones existentes, con el objetivo general de disminuir la morbilidad, sin comprometer la expectativa de vida.

La nomenclatura actual de la terapia focal del CP incluye los siguientes términos: “localizado”, “focal”, “confinado”, “zonal”, “hemitratamiento” y “nódulectomía”. Cada uno representa una variación aceptable, individual, del abordaje de la terapia focal general.

Los pacientes preguntan con frecuencia por qué los urólogos no tratan sólo la parte enferma de su próstata. Otras pocas neoplasias comparten ese dilema. El manejo del cáncer de mama ha evolucionado desde el tratamiento radical con la disección de la pared anterior del tórax y su extrema secuela hasta el tratamiento localizado con amplia extirpación o nódulectomía, con o sin disección axilar.

Este artículo revisa los conocimientos actuales en relación con la naturaleza multifocal del CP con vistas patológicas prospectivas.

### **Enfermedad unifocal vs multifocal.**

El CP es identificado en tres grupos definidos: (1) diagnosticado clínicamente por el examen físico, los exámenes de laboratorio o los síntomas, (2) descubierto cuando la próstata es extirpada incidentalmente (ej: durante la cistoprostatectomía por cáncer vesical) y (3) descubierto como latente, durante la autopsia, sin haber causado síntomas durante la vida de esa persona. La incidencia del CP en cada una de esos grupos es diferente.

El CP multifocal ha sido reportado en el 67% al 87% del total de casos operados de PR retropública (Tabla No. 1). No hay datos exactos en la literatura acerca del cáncer unifocal, por lo que la significación pronóstica de este hallazgo no está clara. Un estudio reportó un 33.1% de cáncer unifocal en PR. Los mismos autores demostraron diferencias significativas entre los pacientes con lesiones unifocales vs multifocales, en relación a la densidad del APE de la zona transicional, la relación APE libre/total y el porcentaje de pacientes con cáncer confinado al órgano, cáncer de alto grado o recurrencia local. El CP multifocal está asociado con mayor grado, estadio y frecuencia de recurrencia que en los cánceres unifocales; esto puede ser un predictor de recurrencia y, por tanto, de supervivencia específica por el cáncer. Otro estudio reportó cáncer unifocal en el 13% de los casos (17 de 130); en todos los casos se demostró el CP en la zona periférica, predominantemente en un solo lóbulo y estuvo asociado con la neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado unifocal en vez de NIP de alto grado multifocal. Se ha presumido que el CP unifocal o nodular puede desarrollarse a partir de un clon específico y puede ser biológicamente diferente del CP multifocal. La edad y el APE preoperatorio no fueron diferentes en CP unifocal vs aquellos con 2 o más focos de cáncer, según otro estudio.

La presencia de múltiples focos de CP dentro de una misma glándula es un hallazgo común, con distintas manifestaciones clínicas y morfológicas. La multifocalidad es un hallazgo que refleja una objeción teórica de ablación focal. Sin embargo, cerca del 80% de los tumores no medidos son de pequeño volumen ( $\leq 0,5$  ml), sin elementos del patrón Gleason 4 o 5, indicando que la mayoría de los tumores (los otros que nos están medidos) pueden no ser de significación clínica. Hasta ahora, sin embargo, se ha prestado poca atención a distinguir entre pacientes con enfermedad unifocal y enfermos con enfermedad multifocal, porque esto tiene poca relevancia clínica cuando el tratamiento realizado es la extirpación de toda la glándula.

En los hombres con enfermedad multifocal, un índice tumoral (medido por el mayor volumen), se presume que es el que determina el pronóstico. Algunos autores han reportado que el aumento del número de focos tumorales y volúmenes mayores de tumores medidos y no medidos se correlacionan con el APE preoperatorio, el estadio clínico, metástasis ganglionares, extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales y positividad de los márgenes quirúrgicos. Sin embargo en los análisis multivariados de supervivencia, el número de focos tumorales y el volumen medido o no del tumor no tuvieron valor predictivo significativo para la supervivencia; en consecuencia estos tumores no afectaron de forma independiente, la supervivencia libre de recurrencia. Además el número de biopsias positivas y el Gleason de las biopsias no se correlacionaron con el número de focos tumorales encontrados en las piezas de las PR.

En la base de datos de este estudio, los pacientes con CP multifocal no tienen un pronóstico peor que los hombres con un cáncer solitario. Estos datos afirman el concepto de que el pequeño volumen y el bajo grado de malignidad de los tumores de próstata contribuyen poco con el pronóstico. La sobreestimación de la importancia clínica del tamaño tumoral brinda un fuerte argumento para la terapia focal. No obstante la técnica de tratamiento focal todavía requiere la exclusión de cáncer en el otro lóbulo. Las biopsias sextantes, ecodirigidas, no pueden predecir la enfermedad unilateral y es vital que se realicen biopsias múltiples, transrectales, ecodirigidas para alcanzar un diagnóstico preciso. Se ha desarrollado una reconstrucción topográfica, computarizada, en tiempo real, tridimensional de la próstata para facilitar la identificación de focos cancerosos, clínicamente significativos ( $\geq 1$  ml) por mapeo de la próstata. Aunque el desarrollo de este modelo todavía está en etapas tempranas, ayuda a la ablación de focos de CP, a través de técnicas de mínimo acceso, por lo que brindará tratamiento curativo en los hombres con enfermedad localizada.

### **Volumen tumoral:**

La predicción del volumen tumoral está dentro de los índices centrales que ayudan en el asesoramiento de la relevancia clínica del CP. La inhabilidad para determinar con exactitud el volumen del CP y la existencia de doble tumor, a través de los medios diagnósticos existentes, pone a los clínicos en situación difícil de identificar a los pacientes con cáncer que amenazan su vida.

El estadiamiento actual del adenocarcinoma confinado al órgano descansa en el tacto rectal para separar los tumores unilaterales de los bilaterales o los pequeños de los mayores ( $< 50\%$  de un lóbulo - T2<sub>a</sub> -; entre la mitad y la totalidad de un lóbulo - T2<sub>b</sub> - y más de un lóbulo - T2<sub>c</sub> ). Sin embargo, el alto nivel de inexactitud y de variaciones del

examinador al tacto rectal pueden influir en la determinación del tamaño del tumor y el estadio patológico. El estadiamiento del CP es el único de los síntomas de estadiamiento por órganos que recae en la presencia o ausencia de tumor palpable y el estadiamiento de los cánceres T2 se basa en la proporción de la induración del órgano que se palpe.

Bostwick y cols. Identificaron subestadiamiento clínico en el 59% y sobre estadiamiento en el 5%, de casos en una serie de 311 piezas estudiadas de PR realizadas por CP clínicamente localizados (excluidos los estadios T1<sub>a</sub> y T1<sub>b</sub>; téngase en cuenta que estos estadios no han sido reportados como T1<sub>c</sub> y este grupo siempre debe ser re estudiado patológicamente). Este índice sustancial de error puede ser corroborado si se comparan los índices de supervivencia en pacientes estudiados clínicamente contra los estadiados patológicamente (PR), después de vigilancia activa. Una considerable sobre estimación se observó en los volúmenes de los adenocarcinomas estadiados clínicamente como T2<sub>a+b</sub> y los T2<sub>c</sub>, lo que indica que el TR es inexacto para la estimación del volumen tumoral en el preoperatorio.

Varios estudios han encontrado una correlación positiva entre el volumen del CP y el APE sérico, lo que sugiere que el APE puede servirnos como indicador del volumen tumoral. Sin embargo, los efectos del tejido hiperplásico prostático existente son adicionales y confunden, lo que limita la utilidad del APE sérico en el estimado del tamaño del CP y su extensión en el preoperatorio. Cuando un adenocarcinoma crece se hace menos diferenciado y puede perder su capacidad para producir APE. El APE sérico aumenta con el aumento del grado en la escala de Gleason, pero cuando el volumen tumoral se mantiene constante el APE disminuye. Este hallazgo apunta a la menor producción de APE en las células de las formas pobremente diferenciadas. No existe una forma estándar de reportar el volumen prostático de las piezas quirúrgicas. La forma más fácil y práctica es estimar el porcentaje de cáncer encontrado en toda la pieza. El volumen tumoral brinda una información pronóstica, no independiente, cuando se considera un análisis multivariado que incluye el Gleason y el estadio patológico. La medida del volumen tumoral antes del tratamiento es menos aceptado para caracterizar con exactitud el CP, cuando se cuenta con el grado tumoral y su extensión. Por esto, parece haber pocas razones para medir rutinariamente el volumen de las piezas de la PR, aunque todavía se continúa haciendo.

La estimación de la extensión del CP en las muestras de biopsias tiene implicaciones de importancia para planificar la terapéutica y para la selección de los pacientes para terapia focal. ¿Puede la cantidad de cáncer en una aguja de biopsia predecir el volumen total? El volumen de cáncer en una biopsia depende de múltiples factores, incluyendo el volumen de la próstata, el volumen del cáncer, la distribución del cáncer, la técnica del proceder, el número de muestras tomadas y la cohorte de pacientes estudiada. Los resultados combinados de múltiples estudios indican que la extensión del tumor en la biopsia está significativamente correlacionada con la extensión del tumor en las piezas de la PR. Un alto volumen de tumor en la biopsia por aguja es sugestivo fuertemente de un gran volumen y alto estadio del cáncer, pero lo contrario no es siempre verdad debido a las cuestiones citadas. Los pacientes en quienes < 30% de las muestras por aguja fueron totalmente cáncer, tuvieron un volumen promedio de 6.1 ml tumoral en las piezas de PR (rango de 0.19 a 16.8 ml), lo que demuestra que la cantidad de tumor en la biopsia por aguja, transrectal, no fue un buen predictor del volumen tumoral.

En otro reporte, pacientes con  $< 10\%$  de cáncer en las muestras de biopsia tuvieron un 30% de riesgo de márgenes quirúrgicos positivos, un 27% de riesgo de extensión extraprostática y un 22% de riesgo de progresión bioquímica por APE; estos riesgos fueron menores que en pacientes que tenían  $> 10\%$  de cáncer. Pacientes con  $< 3$  mm de cáncer y Gleason de  $\leq 6$  en las biopsias por aguja tuvieron un 59% de riesgo de volumen de cáncer que fuera mayor de 0.5 ml. Por esto la medida del tumor en la biopsia por aguja, con frecuencia, puede confundir. Consecuentemente el volumen del cáncer determinado por biopsia por aguja no influye en las decisiones terapéuticas.

El volumen de adenocarcinoma de alto grado parece ser un factor pronóstico importante; cuando el volumen tumoral crece, la frecuencia y el volumen de tumor de alto grado también crecen. Un estudio de 269 PR de pacientes con estadio clínico T1 y T2 reportó que el volumen de adenocarcinoma de alto grado (Gleason 4 y 5) tuvo el valor predictivo mayor para la toma ganglionar metastásica, mayor aun que el volumen tumoral. De 38 pacientes, 22 (58%) con  $> 3,2$  ml de adenocarcinoma de alto grado, tenían ganglios pélvicos metastáticos, comparados con sólo 1 de 171 pacientes (0.6%) con menores volúmenes de adenocarcinoma de alto grado. Además la pobre diferenciación del adenocarcinoma fue el más fuerte predictor de la progresión y la supervivencia con la enfermedad específica, en una serie de 107 pacientes con CP localizado.

Los datos acumulados sugieren que el volumen de adenocarcinoma de alto grado es de significación pronóstica, en contra de la idea del Gleason de que el comportamiento del CP es de acuerdo al promedio de los grados histológicos. Sin embargo, muchos de estos estudios que agrupan los grados del Gleason provocan preguntas a la unificación del grado en un resultado final único.

### **Localización el tumor.**

La localización del cáncer dentro de la próstata influye en el pronóstico. El adenocarcinoma que comienza en la zona transicional de la próstata parece ser menos agresivo que el adenocarcinoma acinar típico de la zona periférica. La mayoría de los adenocarcinoma de la zona de transición aparecen adyacentes a nódulos de hiperplasia, con un tercio de ellos que se originan en el interior de los nódulos. Estos adenocarcinomas son mejor diferenciados que los de la zona periférica, comprobado por una mayoría con Gleason 1-2 en los tumores primarios. El confinamiento del adenocarcinoma a esta zona de origen anatómico, puede explicar en parte el pronóstico favorable de los tumores en estadio clínico T1. Los bordes o límites de la zona transicional pueden actuar como barrera a la extensión tumoral; los acini malignos parecen distribuirse a lo largo de este límite antes de invadir las zonas periférica y central.

Las biopsias tomadas de la parte media de cada lado y la parte media de cada lado de la base de la glándula tienen los mayores índices de detección del cáncer, en todos los volúmenes prostáticos, quizás por lo extenso de la zona periférica en las zonas laterales. Sin embargo, las muestras por biopsia, de estas zonas tienen un bajo rendimiento en las próstatas pequeñas, debido al muestreo de la zona central en ellas, donde la incidencia del cáncer es extremadamente baja.

En los pacientes escogidos para tratamiento con hipertermia o crioablación con respeto de la uretra, una parte el cáncer puede ser tratado inadecuadamente. En un estudio de 350 muestras de PR, estudiadas globalmente, el 84% de los casos tenían focos de cáncer en 5 mm de la uretra y el 17% tocando la uretra. En base a este estudio y a los datos ofrecidos por Larser y cols., se puede ver que el tejido canceroso podría escapar a la termo ablación en más del 80% de los pacientes, con tratamiento que proteja a la uretra. La distancia uretra-cáncer fue inversamente relacionada con la posibilidad de recurrencia del cáncer.

Claramente un requisito vital para el éxito del tratamiento focal de un CP confinado al órgano, es el desarrollo de modelos de imágenes intraprostáticas con alta sensibilidad para detectar focos cancerosos. Pasos prometedores, con estos fines, incluyen avances en las imágenes endorectales por resonancia magnética combinadas con imágenes espectroscópicas por resonancia magnética, técnicas con radioisótopos trazadores y doble imagen por tomografía computarizada y detección de anticuerpos monoclonales.

### **Grado tumoral.**

La exacta determinación del pronóstico del paciente es importante cuando uno trata pacientes con CP unifocal. El Gleason ha demostrado ser un factor pronóstico importante para predecir un fallo bioquímico (aumento del APE), una recurrencia sistémica y una supervivencia global. Los pacientes con tumores bien diferenciados (Gleason 2 a 6) generalmente tienen un pronóstico favorable, mientras aquellos con alto grado (Gleason 7 a 10) tienen altos índices de progresión.

El CP es usualmente heterogéneo. Debido a su carácter heterogéneo, los tumores con Gleason 7 han llamado la atención y el impacto del patrón primario del Gleason ( $\geq$  al 51% de las muestras patológicas), fue valorado en distintos estudios (ej: 3 + 4 vs 4 + 3) en aras de caracterizar los efectos del volumen del tumor de alto grado en las biopsias por aguja y en las piezas de PR. El patrón Gleason 4 se asoció con toma ganglionar, invasión de vesículas seminales, extensión extraprostática y el estado de los márgenes quirúrgicos. En un estudio publicado recientemente, donde se presenta la mayor cohorte de pacientes con Gleason 7 (1688 hombres), los investigadores determinaron que los pacientes con Gleason 3 + 4, tenían menores índices de progresión bioquímica y recurrencia sistémica y mayor supervivencia por el cáncer, que aquellos con Gleason 4 + 3. Las diferencias se mantuvieron como significativas en análisis multivariado. Estos hallazgos coinciden con aquellos que han demostrado que el Gleason 4 o el % del tumor de alto grado (Gleason 4 a 5) es un factor independiente significativo para la recurrencia bioquímica. Sin embargo, los resultados no son unánimes. Algunos autores han demostrado que el patrón primario de Gleason no estuvo asociado de forma independiente significativamente con la progresión de la enfermedad. En un estudio reciente, los pacientes con Gleason 7, con tumores grado 4 en menos del 50% de las muestras tomadas por biopsia, tenían pronóstico excelente después de la PR. Los investigadores afirman que el porcentaje de muestras por biopsias positivas es un predictor de la evolución bioquímica más importante que el grado primario en pacientes con Gleason de 7.

## **Ventajas y desventajas iniciales del abordaje terapéutico focal.**

Las ventajas potenciales de la terapia focal en el tratamiento de los paciente con CP localizado incluyen el mantener los índices de curación y supervivencia comparables con aquellos que se obtienen con la cirugía convencional primaria y con la radioterapia y la ausencia de incremento en las complicaciones (ej: disfunción eréctil, incontinencia urinaria, daño rectal). Este abordaje es efectivo en el costo pues es realizado en un corto tiempo y la estadía hospitalaria necesaria es muy corta. Además la terapia focal mejora la satisfacción del paciente y su calidad de vida.

Las desventajas de este tratamiento incluyen el riesgo de un tratamiento incompleto que puede ser el resultado de un foco canceroso no detectado y de una ablación inadecuada del tejido escogido como diana. Sin embargo, estas posibles desventajas pueden ser resueltas con los avances técnicos en las sondas transrectales, incluyendo las agujas de criocirugía, el ultrasonido de alta frecuencia y las máquinas térmicas y de láser, para alcanzar una completa y restringido a la ablación del tejido diana tumoral.

Es importante conocer que este abordaje no es aplicable universalmente a todos los pacientes (ej: aquellos que tienen extensión periuretral y extraprostática del tumor no se benefician con el tratamiento focal). Otras circunstancias que limitan el uso de la terapia focal son: (1) la imposibilidad de usar los actuales índices de APE en el post operatorio para monitorear la recurrencia y la eficacia del tratamiento por el resto de tejido prostático que queda y (2) la imposibilidad de tener el reporte histopatológico final que describa el patrón de Gleason y la extensión extraprostática (estado de los márgenes); esto puede necesitar tratamiento posterior de los pacientes.

## **Conclusiones.**

El uso de la terapia focal para el CP puede dar una completa destrucción de todo foco de cáncer significativo dentro de la próstata en una forma efectiva y con costo efectivo. La aparición reciente de instrumentos con alta resolución de imágenes acoplados con programas de modelos computarizados podrán dar lugar opciones alternativas de tratamiento en el futuro cercano, para pacientes con cáncer en estadio temprano y localizado. Este abordaje representa un importante paso en nuestra preocupación por encontrar mejores formas de tratar la enfermedad manteniendo una buena calidad de vida para los pacientes.

## **COMENTARIOS DEL TRADUCTOR:**

El artículo es la Introducción de un Suplemento de Urology editado por David G. Bostwick, MD, MBA, de los Laboratorios Bostwick en Virginia, que publica temas tratados en la Conferencia sobre Tratamiento Focal del Carcinoma Prostático realizada en la Florida.

En el Suplemento después se aborda la Criocirugía y el desarrollo de instrumentos y modelos computarizados para el mapeo de la próstata que están citados en el artículo traducido pero que no están todavía al alcance de todos.

No obstante, me decidí a traducirlo y solicitar su publicación en la página de Urología porque deja ver cuan lejos estamos todos de poder llegar a diagnósticos precoces exactos en esta enfermedad. Cuando digo todos incluyo a los más desarrollados. Por otra parte creo que es útil conocer estas dificultades y opiniones puesto que hay tendencias a seguir los lineamientos del último trabajo leído o de los nomogramas y predicciones estereotipadas de otras latitudes y con otras condiciones de trabajo.

Nuestro propósito está en informar para que estemos lo más al día posible pero a la vez en llamar la atención de que cada uno deberá aplicar, en el nivel en que se encuentre, lo mejor que entienda para su paciente, tratando de evitar las secuelas de tratamientos radicales a veces innecesarios y buscando la curación o la mejoría de la calidad de vida en todos.