

CRIOCIRUGÍA EN CÁNCER DE PRÓSTATA: UNA REVISIÓN EXHAUSTIVA

Einar Sverrisson, J. Stephen Jones¹ y Julio M. Pow-Sang.

Department of Genito-Urinary Oncology, Moffitt Cancer Center.

¹Servicio de Urología, Cleveland Clinic Foundation, USA.

Resumen.- **OBJETIVO:** La criocirugía del cáncer de próstata ha evolucionado hasta convertirse en un tratamiento alternativo razonable para el cáncer de próstata localizado. La llegada de la tercera generación de máquinas y crió sondas más pequeñas junto con mejores técnicas de imagen permiten un tratamiento preciso de la próstata en el escenario principal, de rescate y focal.

MÉTODOS: Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura desde 1980 a enero de 2013 buscando en la base de datos Medline. Se extrajo información con respecto a los resultados oncológicos y funcionales.

RESULTADOS: Los resultados de la criocirugía han mejorado con el tiempo, con tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica ahora comparables con otras modalidades de tratamiento. Inicialmente descrita en el contexto de rescate tras la radioterapia, la tecnología se amplió posteriormente como tratamiento primario y, más recientemente, para la terapia focal. Con la introducción del sistema de criocirugía de tercera generación y mejores modalidades de imagen, la morbilidad relacionada con el tratamiento ha disminuido.

CONCLUSIONES: Los resultados oncológicos y funcionales han mejorado y está aumentando el uso de la técnica. Los criterios de inclusión y protocolos de seguimiento todavía necesitan de estudios prospectivos para establecer la eficacia del procedimiento en comparación con las opciones establecidas de manejo local.

Palabras clave: Cáncer de Próstata. Crio-cirugía primaria. Crio-cirugía focal. Crio-cirugía de salvamento.

CORRESPONDENCIA

Julio M. Pow-Sang
Department of Genito-Urinary Oncology
Moffitt Cancer Center
(USA)

julio.powsang@moffitt.org

Aceptado para publicar: 22 de marzo 2013

Summary.- **OBJECTIVES:** Cryosurgery for prostate cancer has evolved to become a reasonable treatment alternative for localized prostate cancer. The advent of third-generation machines and smaller cryoprobes together with better imaging modalities allows for precise treatment of the prostate in the primary, salvage and focal setting.

METHODS: A comprehensive review of the literature was performed from 1980 to January 2013 searching the Medline database. Information was extracted regarding oncologic and functional outcomes.

RESULTS: The outcomes of cryosurgery improved over time with intermediate biochemical disease free survival rates now comparable to other treatment modalities. Initially reported in the salvage setting after radiation therapy, the technology was subsequently expanded as

primary treatment and more recently for focal therapy. With introduction of the third-generation cryosurgery system and better imaging modalities, the treatment related morbidities have decreased.

CONCLUSIONS: Oncologic and functional outcomes have improved and the procedure is increasing in use. Variable inclusion criteria and follow-up protocols still call for prospective studies to establish the efficacy of the procedure as compared to established local management options.

Keywords: Prostate cancer. Primary cryosurgery. Focal cryosurgery. Salvage cryosurgery.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) se está detectando en etapas más tempranas, en estadio órgano-confina-do en comparación con el pasado reciente. Muchos de estos cánceres son clínicamente poco significati-vos y pueden ser manejados inicialmente mediante vigilancia activa. Cuando el cáncer es clínicamente significativo, entonces se consideran las intervencio-nes curativas como la prostatectomía radical (PR) o la radioterapia (RT). Aunque no se realiza ampliamente, la criocirugía primaria (CCP) es una técnica segura y una opción aceptable adicional de tratamiento prima-rio para el CP localizado, clínicamente significativo. Entendiendo que algunos cánceres son o bien unifoca-les o en casos de lesiones multifocales, en el que sólo una de las lesiones parece ser el foco clínicamen-te significativo que impulsará el potencial biológico del cáncer, la terapia focal es un tratamiento alterna-tivo en el manejo de estos cánceres muy precoces. Las mejoradas técnicas de imagen y los protocolos de biopsia están permitiendo una mejor selección de los pacientes que podrían beneficiarse de este método menos invasivo. La criocirugía de salvamento (SCS) es otra aplicación de esta tecnología en recidivas lo-cales de CP después de RT primaria o CCP.

El primer sistema de criocirugía terapéutica fue diseñado en 1961 por Cooper y Lee y posterior-mente se utilizó para el tratamiento de diferentes tu-mores, incluyendo el cáncer de próstata. Utilizaron nitrógeno líquido para enfriar los tejidos a tempera-turas lo suficientemente bajas como para causar la muerte celular. Por desgracia, esta técnica se asoció con complicaciones frecuentes relacionadas con la posición incorrecta de los crio-agujas y la incapaci-dad para controlar la bola de hielo. Las complicacio-nes incluían fístulas uretro-rectales, estenosis e incontinen-cia urinaria. Con los adelantos en la tecnología y el desarrollo de mejores modalidades de imagen, la

criocirugía fue re-introducida en la década de 1990 como una opción de tratamiento para el cáncer de próstata localizado. Los sistemas actuales utilizan gas argón en lugar de nitrógeno líquido para la refrigera-ción y helio para el calentamiento, lo que disminuye el tiempo de tratamiento basado en la necesidad de realizar un ciclo completo congelación-desconge-lación-congelación. Las mejoras adicionales incluyen el uso de sondas criogénicas más pequeñas, mejor control de la temperatura y el uso de calentadores uretrales para evitar el desprendimiento de la uretra y la formación de estenosis. Por otra parte, al aumen-tar la experiencia, los crio-cirujanos mejoraron las técnicas hasta la forma que se espera en cualquier procedimiento quirúrgico.

La criocirugía fue inicialmente utilizada como una opción principal de tratamiento de rescate en pacientes en los que habían fracasado la terapia de radiación, basándose en las limitadas alternativas disponibles para este retador escenario clínico. Sin embargo, con la nueva evidencia de mejores resulta-dos intermedios oncológicos y funcionales, se ha con-vertido en una opción aceptable para el tratamiento primario del cáncer de próstata localizado y más re-cientemente la crio-cirugía focal (CCF). Sin embargo, la comparación de los resultados es un reto debido a la variabilidad en los protocolos de tratamiento, incluyendo la definición de recidiva bioquímica, la deprivación androgénica, número de tratamientos permitidos, y diferentes programas de seguimiento.

MECANISMO DE ACCIÓN

Mediante el uso de agujas huecas, y gases argón y helio y congelación/descongelación se pue-de alcanzar el objetivo del tumor. Se ha demostrado que la tasa de congelación rápida, la baja tempera-tura alcanzada (-40°C), tasa de descongelación len-ta, y dobles ciclos de congelación-descongelación, se correlaciona con la destrucción de las células can-cerígenas (1-6). Cuando se alcanza la congelación, el líquido extracelular empieza a cristalizar, lo que resulta en la presión hiperosmolar del compartimien-to de fluido extracelular circundante y se produce un cambio subsiguiente de agua intracelular al espacio extracelular. La deshidratación celular y la acidosis produciendo la desnaturalización de las proteínas celulares. El metabolismo celular comienza a fallar, lo que resulta en la apoptosis. Durante el proceso de descongelación, la vasodilatación de los tejidos circundantes conduce a daño endotelial y formación de micro trombos, con el resultado de hipoxia tisular. Después de dos ciclos de congelación a temperaturas específicas para alcanzar -40C, tejido expuesto muer-re (7).

PROCEDIMIENTO

La crio-cirugía se realiza bajo anestesia general u ocasionalmente regional. El paciente se coloca en posición de litotomía dorsal. Se introduce una sonda ecográfica transrectal, y un calentador uretral introducido a través de una guía previamente colocada cistoscópicamente. Las crio-sondas se colocan por vía percutánea bajo guía ecográfica en la próstata y los monitores de temperatura se sitúan en la fascia de Denonvillier, el ápex y esfínter urinario externo. Se administran dos ciclos de congelación-descongelación y al finalizar el procedimiento, se retiran las sondas y se mantiene el calentador uretral funcionando durante 20 minutos para prevenir la lesión uretral.

Para separar las estructuras algunos cirujanos inyectan, en el espacio entre la próstata y el recto, solución salina u otros agentes, incluyendo sangre autóloga, con el fin de minimizar el riesgo de lesión uretral.

CRIOCIRUGÍA PRIMARIA

La crio-cirugía primaria es una opción de tratamiento para hombres con CP localizado (T1c-T3) de cualquier grado. La mayoría de los estudios que se centran en la CCP son de naturaleza retrospectiva, con una mediana de seguimiento que oscila entre 3-60 meses. Aunque se carece de datos de supervivencia a largo plazo para la CCP, se ha publicado un 60-90% de supervivencia libre de enfermedad bioquímica (SLEB) a los 5 y 10 años (8-13). Muchos autores también informan de 5 a 10 años de SLEB estratificados de acuerdo con la clasificación de riesgo D'Amico y que van desde 60-90% de riesgo bajo, 60-80% para los de riesgo intermedio y 45-70% para pacientes de alto riesgo (8-12).

En 2008, Cohen y cols., publicaron datos de resultados a 10 años sobre 204 pacientes tratados con CCP para CP localizado. Con una mediana de seguimiento de 12,6 años, informaron de unas tasas de SLEB (criterio Phoenix) de 80,6%, 74,2% y 45,5% para pacientes de riesgo bajo, moderado y alto, respectivamente. Se recomendaron biopsias a los 3 a 6 meses después de la operación y de nuevo de 2 a 5 años. La tasa de biopsia negativa a 10 años (76,96%) fue favorable y el número medio por paciente de biopsias post-tratamiento fue de dos. Treinta y un (15,2%) pacientes se sometieron a dos tratamientos y uno recibió 3 tratamientos debido a recidiva confirmada por biopsia. Sus resultados sugieren que la edad del paciente, los niveles de PSA pre-operatorio y nadir estaban relacionados con el fracaso del tratamiento (9).

En 2008, Jones y cols. publicaron los resultados iniciales de la mayor base de datos disponible, la base COLD (Cryo On-Line Data). Se trata de una base de datos "on line" segura, que consta de formularios de informes de casos diseñada para recoger la información peri operatoria en los pacientes tratados con crio-cirugía para CP. Se identificaron un total de 1.198 hombres tratados con CCP por 27 médicos. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, utilizando el criterio ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) para el fracaso bioquímico, la SLEB global a 5 años fue de 77,1% y cuando se estratificó según la clasificación de riesgo de D'Amico, de bajo riesgo, de riesgo intermedio y alto riesgo fueron 85%, 73% y 75%, respectivamente. También publicaron las tasas de SLEB utilizando el criterio Phoenix (nadir 2 ng/ml) y las tasas a 5 años fueron ligeramente diferente a como se esperaba (91%, 79% y 62% para los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente). Un total de 336 (28%) pacientes se sometieron a biopsia post-tratamiento y de los pacientes con recurrencia bioquímica, 38% (49 de 129) tuvieron biopsia positiva en comparación con el 14,5% (30 de 207) de los que se sometieron a biopsia en ausencia de fracaso bioquímico. La tasa de incontinencia urinaria fue baja y sólo el 2,9% necesitaron uso de compresas. De los 354 hombres que eran potentes antes del tratamiento, el 25,2% había vuelto a tener relaciones sexuales, pero sólo el 8,8% no necesitó ninguna ayuda farmacológica o dispositivo (11).

Más recientemente, Dhar y cols., usaron la misma base de datos para el estudio de pacientes mayores (edad > de 75 años) tratados con CCP. Estratificaron 860 pacientes según la clasificación de riesgo de D'Amico y utilizaron los criterios ASTRO y los Phoenix para definir el fracaso bioquímico. Con una mediana de seguimiento de 16 meses, la SLEB a 5 años fue comparable a los datos de Jones. Las tasas a 5 años fueron del 82,4%, 78,3%, 77,6% (ASTRO), y 74,9%, 61,4% y 58% (Phoenix) para el riesgo bajo, moderado y alto, respectivamente (14).

Polascik y cols., trataron a 50 hombres con CCP, la mayoría de bajo riesgo (72%) según la estratificación de riesgo D'Amico. Trece (26%) hombres recibieron tratamiento neo adyuvante hormonal debido al agrandamiento de la próstata (> 40 cm³). Utilizando un nivel de PSA de 0,5 ng/ml o más para definir el fracaso, cuarenta y cinco (90%) de los pacientes no tuvieron evidencia de recurrencia en un seguimiento medio de 18 meses. Dos (4%) de los 5 hombres que fracasaron al tratamiento se sometieron a una biopsia que mostró un tumor persistente y que fueron tratados posteriormente con crioterapia de rescate o RT. En dos pacientes se normalizaron los

niveles de PSA, pero en uno continuó aumentando. De los 6 hombres que eran potentes preoperatoria-mente, 3 (50%) respondieron a los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y la tasa de continencia urinaria fue excelente (47 de 49 eran completamente continentales y 2 necesitaron 1-2 compresas diarias) (15).

Ensayos más recientes han demostrado si-milares resultados oncológicos y funcionales. Lian y cols., trataron a 102 hombres con CP T1c-T2c e infor-maron de una SLEB de 92,2% (se definió el fracaso como un nivel de PSA > 0,5 ng/ml) con una mediana de seguimiento de 30 meses (rango 9-56). Las tasas

Tabla I. Resultados oncológicos Crio-cirugía.

Estudio	Seguimiento Medio (meses)	Sistema Criogénico	RB	SLEB (%)	SG (%)	Biopsia positiva (%)	TDA (%)
(38)Ko (3 años), n=33	61	3º	ASTRO	90,9 RA	88	ninguna	100
(16)Lian, n=102	30	3º	>0.5	92,2 todos	100	1	-
(39)El Hayek (5 años), n=21	41	3º	>1.0	42,8 RA	-	46	-
(40)El Hayek (4 años), n=40	41	3º	>1.0	80 RB/42,8 RA	-	47	20
(13)Prepelica (6 años), n=65	35	3º	ASTRO	83 todos	-	-	68
(41)Cresswell (1 year), n=31	9	3º	>0.5	60 RB/60RA	-	-	-
(15)Polascik, n=50	18	3º	>0.5	90 todos	100	-	26
(11)Jones (5 años), n=1198	24	2º/3º	ASTRO	85 RB/73 RI/75 RA	-	14.5/38	-
(42)Hubosky (2 años), n=89	11	3º	>0.4	74 RB/70 RI/60 RA	-	-	35
(9)Cohen (10 años), n=204	151	2º	Phoenix	81 RB/74 RI/46 RA	-	25.6	-
(18)Chin (8 años), n=33	105.2	3º	ASTRO	17 localmente avanzado	60	22.6	100
(19)Donnelly (5 años), n=122	100	3º	Phoenix	75 todos	90	7.7	100

Abreviaturas: ASTRO, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; RB, recurrencia bioquímica; TDA, Terapia Deprivación Androgénica; SG, Supervivencia global; SLEB Supervivencia Libre de Enfermedad Bioquímica; RA, Riesgo Alto ; RI, Riesgo Intermedio; RB, Riesgo Bajo.

de incontinencia urinaria e impotencia eran 4% y 64,1%, respectivamente (16) (Tablas I y II).

Aunque la CCP es una opción terapéutica aceptable para el CP localizado, un ensayo reciente aleatorizado que comparó la CCP y la terapia de radiación de haz externo (EBRT) para el CP localmente avanzado mostraron resultados desfavorables para la CCP. Chin y cols., escogieron al azar 64 pacientes con CP localmente avanzado (T2c-T3b) y los trataron con CCP (33) o radioterapia externa (31). Todos los pacientes recibieron 6 meses de tratamiento hormonal (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), (3 meses antes y 3 meses después del tratamiento), y a los pacientes en el grupo EBRT recibieron 66 Gy en 33 fracciones. Con una mediana de seguimiento de 37 meses, la tasa de fracaso bioquímico (definición ASTRO) fue significativamente mayor en el grupo de la CCP. La SLEB a cuatro años en los grupos de CCP y EBRT fue de 13% versus 47%, respectivamente. Sin embargo, no se observaron diferencias en la supervivencia cáncer específica (SCE) y la supervivencia global (SG) (17). En 2012, el mismo grupo publicó sus datos de seguimiento. Sesenta y dos pacientes completaron el ensayo con un seguimiento promedio de 105,2 meses. No se observó diferencia en la SG y la SCE, pero la SLEB siguió siendo significativamente inferior en el grupo CCP en comparación con el grupo de EBRT en 8 años (17,4% frente a 59,1%, $p = 0,01$) (18).

Otro ensayo aleatorio llevado a cabo por Donnelly y cols., compararon la EBRT y la CCP en hombres con CP localizado (la mayoría eran pacientes de alto riesgo). Eligieron al azar 244 pacientes para recibir bien CCP o EBRT (dosis media 68 Gy) y la mediana de seguimiento fue de 100 meses. Se permitió una repetición de la criocirugía a los pacientes que tuvieron una recurrencia de PSA dentro de 6 meses de tratamiento inicial (sólo 1 paciente fue sometido a segundo tratamiento dentro de los 6 meses). Todos los pacientes recibieron análogos de la LHRH antes del tratamiento definitivo. El objetivo final primordial fue definido como progresión de la enfermedad 36 meses después de la aleatorización. Esto se basó en una definición trifecta que incluía evidencia radiológica de enfermedad metastásica, iniciación de tratamiento antineoplásica adicional o fracaso bioquímico. Al definir la recurrencia bioquímica como dos aumentos consecutivos de PSA con un valor final $> 1,0$ ng/ml, se observó una diferencia insignificante en la progresión de la enfermedad a los 36 meses, el 23,9% frente a 23,7%, a favor del grupo EBRT. Utilizando los criterios de Phoenix, las tasas para los grupos de CCP y EBRT fueron de 17,1% y 13,2%, respectivamente. Sin embargo a los 84 meses la tasa de fracaso fue menor en el grupo de CCP en comparación con el grupo de radioterapia de haz externo, 27% frente a 31,7%, respectivamente. Por otra parte, a los 36 meses, la tasa de biopsias positivas fue mayor entre los pacientes tratados con

Tabla II. Complicaciones relacionadas con la crio-cirugía primaria.

Estudio	Incontinencia (%)	Impotencia (%)	Fístula (%)	Necesitaron RTUP (%)	Síntomas Miccionales (%)	ITU (%)	Estenosis (%)
(38)Ko	None	-	Ninguna	-	33	3	-
(16)Lian	4	64.1	Ninguna	1	-	-	ninguna
(39)El Hayek	12	93	Ninguna	8	23	-	-
(40)El Hayek	12.5	96.4	Ninguna	9	23	-	-
(13)Prepelica	3.1	-	Ninguna	-	-	-	-
(41)Cresswell	-	100	Ninguna	-	-	-	-
(15)Polascik	3.7	100	Ninguna	-	-	-	Ninguna
(11)Jones	2.9	91	0.4	-	-	-	-
(42)Hubosky	2	-	1	ninguna	-	1	-

Abreviaturas: RTUP, Resección Transuretral de la Próstata; ITU, Infección del Tracto Urinario.

radioterapia externa (28,9% versus 7,7%). Las tasas de SG a 5 años fueron similares (89,7% CCP frente a 88,3% EBRT) y las dos modalidades de tratamiento fueron bien toleradas (en su mayoría se publicaron toxicidades de grado 1-2). La CCP se asoció con una mayor disfunción urinaria aguda y peor funcionamiento sexual a los 3 meses y a los 3 años (19, 20).

CRIO-CIRUGÍA FOCAL

El objetivo de la criocirugía focal es tratar el área dentro de la próstata que contiene la lesión clínicamente significativa, mientras que se minimizan los efectos secundarios asociados con el tratamiento de toda la glándula. El primer desafío consiste en seleccionar los candidatos adecuadamente ya que muchos hombres con cáncer de próstata localizado precoz se manejan mejor con vigilancia activa. Con las mejoras en la tecnología de imágenes y los protocolos de biopsia, la CCF se ha convertido en una opción de tratamiento más viable, especialmente para hombres con tumores de pequeño volumen que estén interesados en mantener la potencia.

Onik y cols., publicaron en el año 2002 su estudio piloto en el que trataban 9 pacientes con CCF demostrando seguridad y viabilidad. Más recientemente, publicaron su experiencia con 48 pacientes con CP de riesgo bajo o intermedio. En un seguimiento medio de 54 meses, encontraron que 45 (94%) pacientes tuvieron PSA estable de acuerdo con los criterios ASTRO. La tasa de biopsia post-tratamiento fue de 53% a 1 año y lo más importante, no se detectaron recidivas. También informaron de excelentes resultados funcionales, con una potencia y unas tasas de continencia urinaria de 90% y 100%, respectivamente (21).

En 2007, Ellis y colaboradores publicaron sus resultados en 60 pacientes con CCF. La mayoría (90%) de los pacientes tenían CP de riesgo bajo o intermedio. La tasa de SLEB fue de 80,4% (criterios ASTRO) en un seguimiento medio de 16,7 meses. Treinta y cinco pacientes fueron sometidos a biopsia post-tratamiento y 14 (23,3%) evidenciaron enfermedad recurrente después del tratamiento inicial. Once pacientes fueron sometidos a una segunda crioablación y 66% quedaron posteriormente libres de cáncer. Veinticuatro (70,6%) de los 34 pacientes que eran potentes antes de la operación recuperaron la potencia dentro de los 12 meses. Dos (3,6%) tenían incontinencia urinaria leve después de 6 meses de seguimiento, sin necesidad de compresas (22).

Otro pequeño estudio realizado por Lambert y cols., fue publicado en 2007. Trataron a 25 hom-

bres con CP unifocal (T1c clínico), de riesgo bajo o intermedio. Puesto que sólo se trató una parte de la próstata, definieron una recurrencia bioquímica como un PSA nadir de +2ng/ml o PSA nadir de menos del 50%, y a aquellos pacientes en los que falló el tratamiento se sometieron a una biopsia post-tratamiento. De acuerdo con la definición anteriormente descrita, 21 (84%) de los 25 pacientes no evidenciaron recidiva bioquímica con un seguimiento medio de 28 meses. Siete pacientes fueron sometidos a biopsia post-tratamiento y se detectó en 3 pacientes recidiva del tumor, aunque 2 de ellos tenían lesión contralateral. Ningún paciente informó de incontinencia urinaria y 17 (71%) permanecieron potentes (23).

Bahn y cols., trataron 31 pacientes con CP unilateral, de riesgo bajo o intermedio. Después del tratamiento se disponía de niveles de PSA de 28 pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 70 meses y la SLEB (ASTRO) fue del 92,9%. Veinticinco pacientes fueron sometidos a una media de 2,36 biopsias después del tratamiento con un negativo de 96%. Trece (48,1%) hombres recuperaron la potencia completa, además de 11 (40,7%) que necesitaron fármacos orales. No informaron de otras complicaciones, incluyendo incontinencia urinaria (24).

En 2012 se publicó otro estudio retrospectivo de Bahn y cols., se incluyó y trató con CCF a setenta y tres hombres con CP clínicamente unilateral, de riesgo bajo a intermedio (PSA <20, Gleason <7, estadio clínico T1-T2b). A estos pacientes se les hizo un seguimiento promedio de 3,7 años. No definieron el fracaso bioquímico pero publicaron un descenso del 70% del nivel del PSA (1,6 ng/ml frente a 5,9 ng/ml), después del tratamiento. Se recomendó una biopsia post-tratamiento a los 6-12 meses y luego anualmente. De los 48 pacientes que se sometieron a biopsia, 36 (75%) no presentaron evidencia de tumor recurrente. La mayoría (92%) de las biopsias positivas se encontraron en la glándula contralateral no tratada. Todos los pacientes eran totalmente continentales y el 86% recuperaron potencia suficiente para el coito. También se realizó un análisis por combinación de pares, comparando estos pacientes con 68 hombres tratados con prostatectomía radical. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de terapia de rescate entre estos grupos (25).

En 2011, Ward y cols., publicaron los resultados de 1160 hombres tratados con CCF basados en los datos obtenidos del registro COLD. La mayoría eran de riesgo bajo o intermedio (88%) y 87% en estadio clínico <T2b. Aparte de favorables resultados oncológicos y funcionales (tasa de SLEB de 75,7% (ASTRO) a los 36 meses, tasa de continencia del 98,4% y preservación de las erecciones espontáneas

58,1%), se encontraron con que, desde 1997, la CCF es cada vez más utilizada (26).

En 2010, Truesdale y cols., publicaron sus resultados en 77 hombres tratados con CCF en una única institución académica. Los pacientes fueron estratificados según los criterios de selección del Grupo de Trabajo de 2007 sobre el "cáncer de próstata y el paradigma de la lesión focal" (ITF-FLP), (17 pacientes cumplieron con los criterios) y definieron la progresión de la enfermedad de acuerdo con los criterios de Phoenix o los resultados positivos de la biopsia. A veintidós (29%) pacientes se les realizó una biopsia post-tratamiento basada en sospecha clínica y 10 (45,5%) fueron positivas. Teniendo en cuenta estos resultados, los autores sugieren que todos los pacientes tratados con CCF deben someterse a una biopsia post-tratamiento. Las tasas de supervivencia global libre de progresión bioquímica y patológica fueron del 72,7% y 87%, respectivamente. A veintisiete pacientes se les hizo un seguimiento de al menos 3 años y las tasas de supervivencia libres de progresión bioquímica y patológica fueron del 77,8% y 85,2%, respectivamente. El nivel de PSA pre-tratamiento, la puntuación de Gleason, el número de cilindros positivos y la longitud del tumor se asociaron con progresión de la enfermedad (la mayoría de estos factores son abordados por los criterios ITF-FLP). Curiosamente, no se observó diferencia en la supervivencia cuando se comparó el grupo estratificado con el resto de la cohorte (27, 28).

Un pequeño estudio retrospectivo de Hale y cols., informó sobre su experiencia con CCF en pacientes de bajo riesgo. Se trató a veintiséis pacientes y se definió la recurrencia bioquímica como un aumento en el nivel de PSA de 0,50 ng/ml sobre nadir. Después de una media de seguimiento de 19,1 meses, el fracaso bioquímico fue del 11,5%. Siete (27%) pacientes tenían disfunción eréctil después del tratamiento y no se informó de incontinencia urinaria o síntomas miccionales (29).

Barret y cols., recogieron, de forma prospectiva, datos de 106 pacientes para investigar la morbilidad asociada con la terapia focal. Se registraron los niveles de PSA antes y después del tratamiento, el International Prostate Symptom Score (IPSS) y el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-5). Cincuenta (47%) pacientes fueron tratados con CCF, 23 (22%) se sometieron a terapia fotodinámica orientada vascularmente, 21 (20%) fueron sometidos a ecografía enfocada de alta intensidad, y 12 (11%) recibieron braquiterapia. La mediana del nivel basal de PSA en el grupo de CCF fue de 6,2 ng/ml y a los 3, 6, y 12 meses después de la cirugía de 2,9, 2,8, y 2,5, respectivamente. Los autores no informaron de los re-

sultados de la biopsia, pero se recomendó la biopsia 1 año después del tratamiento. La tasa y la gravedad de las complicaciones relacionadas con la CCF fueron aceptables. Nueve (18%) pacientes experimentaron complicaciones relacionadas con la CCF. Cinco (56%) eran de grado I, pero había dos de grado 3b. Un paciente desarrolló una fístula rectal, necesitando colostomía de derivación y el otro tenía una estenosis uretral que requirió uretrotomía interna visual. A los 12 meses, las puntuaciones de IPSS y IIEF-5 había disminuido de 9 a 5 y 19 a 14, respectivamente (30) (Tabla III).

CRIOCIRUGÍA DE RESCATE

Aproximadamente el 25-30% de los hombres tratados con radiación para CP tendrán biopsia post-tratamiento positiva (31-33). Muchos de los pacientes eligen someterse a tratamiento de rescate, ya sea RT adicional, PR o crio-cirugía. Al igual que para la CCP y la CCF, la definición de recidiva bioquímica es variable y la mayoría de series definen la recidiva basándose en ASTRO, Phoenix, o un único nivel de PSA.

Pisters y cols., publicaron uno de los primeros informes sobre la crio-cirugía de rescate (CCR). Trataron a 150 pacientes de CP de radiación recurrente, bien con un único o un doble ciclo de congelación y descongelación y definieron la recurrencia bioquímica como un nivel de PSA de > 0,1 ng/ml. Los pacientes tratados con doble ciclo de congelación-descongelación fueron menos propensos a tener una biopsia positiva a los 6 meses en comparación con el grupo tratado con un solo ciclo (93% versus 71%, $p < 0,02$) y en un seguimiento medio de 13,5 meses, la SLEB fue del 65% frente al 44% ($p < 0,03$), respectivamente (5).

En 2008, Pisters y cols., informaron de los resultados iniciales del registro COLD en la CCR. Incluyeron 279 pacientes tratados con CCR y la media de seguimiento fue de 21,6 meses. Basándose en los criterios ASTRO y Phoenix, las tasas actuariales de SLEB a 5 años fueron de 58,9% y 54,5%, respectivamente. Además, se encontró que 15 (32,6%) de los 46 pacientes que se sometieron a biopsia post-tratamiento tenían enfermedad persistente o recurrente. Las tasas de incontinencia, fístula rectal y la necesidad de resección transuretral para eliminar el tejido desprendido fueron del 4,4%, 1,2% y 3,2%, respectivamente (34).

En 2011, Williams y cols., publicaron los resultados en 176 pacientes tratados con CCR con un seguimiento medio de 7,46 años. Utilizaron el cri-

Tabla III. Resultados oncológicos y funcionales de la crio-cirugía focal.

Estudio	Mediana de seguimiento (meses)	RB	SLEB (%)	Potencia (%)	Continencia (%)	Gleason ≤ 6 (%)	Estadío clínico tumor
(26)Ward, n=1160	36	ASTRO	75.7	58.1	98.4	74	87% $\leq T2b$
(28)Truesdale, n=77	24	Phoenix	72.7			65	100% $\leq T2a$
(25)Bahn, n=70	44	Biopsy +	75	86	100	41	99% $\leq T2a$
(22)Ellis, n=60	15	ASTRO	80.4		96.4	78.3	92.5% $\leq T2a$
(30)Barret, n=50	9	-	-	-	100	100	100% $\leq T2a$
(21)Onik, n=48	54	ASTRO	94	*	100	-	-
(24)Bahn, n=28	70	ASTRO	92.8	90	-	74.3	-
(29)Hale, n=26	19.1	0.5 ng/ml over nadir	88.5	89	100	96	100% T1c
(23)Lambert, n=25	28	Nadir + 50%	84	71	-	52	100% T1c

Abreviaturas: ASTRO, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; RB, recurrencia bioquímica; SLEB, Supervivencia Libre de Enfermedad Bioquímica

*Mediana IIEF-5 tenían 19 al comienzo, pero 14, 12 meses después del tratamiento.

terio Phoenix, sin definición de recurrencia alguna bien radiológica, histológica, o evidencia clínica de enfermedad recurrente. A los 10 años, las tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de SG fueron de 39% y 87%, respectivamente. Casi todos los pacientes (95,6%) se sometieron por lo menos a una biopsia post-tratamiento y 31 (17,6%) tuvieron enfermedad recurrente/persistente que es más baja cuando se comparó con los datos COLD. Los resultados también mostraron que el nivel de PSA pre-rescate, pre-radiación, y la puntuación Gleason (≥ 8) estaban relacionados con el riesgo de recurrencia y que un nadir de PSA $> 1,0$ ng/ml predijo la recurrencia precoz. A los 10 años, las tasas de SLE para los pacientes con un PSA pre-rescate de < 5 ng/ml comparado con > 10 ng/ml fue del 64% frente a un 6,7%, respectivamente (35).

Otro estudio retrospectivo realizado por Wenske y cols., mostró resultados prometedores a largo plazo para hombres con CP recurrente tratados

con CCR, ya sea con RT (259 EBRT, 49 BT) o CCP (20). Incluyeron 328 pacientes e informaron sobre los resultados a 5 y 10 años. Las tasas de SLE fue de 63% y 35%, las tasas de SG fue de 74% y 45%, y la de supervivencia enfermedad específica (SEE) fueron de 91% y 79%, respectivamente. Cincuenta y cinco (16,7%) pacientes fueron tratados con crioterapia de rescate focal, de los cuales 27 (49%) presentaron recurrencia y las tasas de SLE, SG y la SEE a las 5 y 10 años fueron del 47% y 42%, 87% y 81%, y 100% y 83%, respectivamente. En un análisis multivariado, un nadir de PSA fue el único predictor significativo de recurrencia. La complicación más común observada fue la estenosis uretral y se encontró en 15 pacientes (4,6%). Once (3,4%) pacientes necesitaron RTU o vaporización fotoselectiva de la próstata debido a la obstrucción del tracto urinario inferior. Se encontró fistula rectouretral o uretro-perineal en 6 pacientes (1,8%). No informaron sobre tasas de incontinencia urinaria o impotencia, pero publicaron que 3 (0,9%) de los pacientes necesitaron colocación

Tabla IV. Resultados oncológicos de crio-cirugía de rescate.

Estudio	Mediana seguimiento	Sistema Criogénico	Definición Fallo	Mediana tiempo recurrencia	SLEB (%)	SG (%)	Biopsia+ (%)	TDA (%)
(43)Ng, n=187	39	3º	Phoenix	-	56* at 5 años	92 at 8 años	16.6	71
(44)Ismail, n=100	33	3º	ASTRO	-	59 at 3 años	-	-	46
(34)Pisters, n=279	22	2º/3º	Phoenix	-	54.5 at 5 años	-	32.6	na
(45)Cheetham, n=51	121	2º/3º	Phoenix	-	~25% at 10 años	-	-	-
(35)Williams, n=176	7.46y	2º	Phoenix	2.3y	39 at 10 años	87 at 10 años	17.6	na
(36)Wenske, n=328	47.8	2º/3º	Phoenix	55	35 at 10 años	45 at 10 años	-	-

*si el PSA pre-tratamiento ≤ 4 ng/ml

de esfínter urinario artificial o cabestrillo masculino y otros 3 (0,9%) pacientes se sometieron a implante de prótesis de pene (36).

Otra modalidad de tratamiento es la CCR parcial. En 2008 Eisenberg y cols., publicaron sus resultados iniciales con CCR parciales. Se incluyeron 19 pacientes con PC recurrente comprobado con biopsia después de la RT, que cumplían los criterios de padecer enfermedad unilateral y glándula prostática <50 cc. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la SLEB (ASTRO) fue del 89%, 67% y 50% a 1, 2, y 3 años, respectivamente. Diez pacientes se sometieron a una biopsia en 1 año después del tratamiento y sólo un paciente mostró tumor persistente o recurrente en el lado contralateral (37) (Tabla IV).

CONCLUSIÓN

Con nuevos datos de resultados oncológicos y funcionales favorables intermedios y a largo plazo, el uso de la crio-cirugía es cada vez mayor como una opción de tratamiento para el CP localizado. La crio-cirugía se ha utilizado en ambas configuraciones

primaria y de rescate y, más recientemente se ha introducido la CCF como una opción de tratamiento para hombres con enfermedad unilateral de bajo volumen interesados en mantener la potencia. Aunque se han publicado muchos estudios abordando la crio-cirugía en diferentes contextos (CCP, CCF, CCR) es difícil comparar ambos resultados oncológicos y funcionales. La variación en la definición de fracaso bioquímico, la utilización variable de terapia de privación androgénica y los protocolos de seguimiento requieren estudios prospectivos para valorar el verdadero impacto de esta tecnología en el manejo del cáncer de próstata localizado, en comparación con las opciones disponibles.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- **1. Baust, J.G., et al., Issues critical to the successful application of cryosurgical ablation of the prostate. *Technol Cancer Res Treat*, 2007; 6(2): 97-109.

2. Gage, A.A. and J. Baust, Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*, 1998; 37(3): 171-86.
3. Hollister, W.R., et al., Effects of freezing on cell viability and mechanisms of cell death in a human prostate cancer cell line. *Mol Urol*, 1998; 2: 13.
4. Klossner, D.P., et al., Cryosurgical technique: assessment of the fundamental variables using human prostate cancer model systems. *Cryobiology*, 2007; 55(3): 189-99.
5. Pisters, L.L., et al., The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol*, 1997; 157(3): 921-5.
6. Shinohara, K., et al., Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. *J Urol*, 1996; 156 (1): 115-20; discussion 120-1.
7. Babaian, R.J., et al., Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol*, 2008; 180(5): 1993-2004.
8. Bahn, D.K., et al., Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology*, 2002; 60(2 Suppl 1): 3-11.
- **9. Cohen, J.K., et al., Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology*, 2008; 71(3): 515-8.
- *10. Donnelly, B.J., et al., Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology*, 2002; 60(4): 645-9.
- *11. Jones, J.S., et al., Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol*, 2008; 180(2): 554-8.
12. Long, J.P., et al., Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology*, 2001; 57(3): 518-23.
13. Prepelica, K.L., et al., Cryosurgical ablation of the prostate: high risk patient outcomes. *Cancer*, 2005; 103(8): 1625-30.
14. Dhar, N., et al., Primary full-gland prostate cryoablation in older men (> age of 75 years): results from 860 patients tracked with the COLD Registry. *BJU Int*, 2010; 108: 508-512.
15. Polascik, T.J., et al., Short-term cancer control after primary cryosurgical ablation for clinically localized prostate cancer using third-generation cryotechnology. *Urology*, 2007; 70(1):117-21.
16. Lian, H., et al., Cryosurgery as primary treatment for localized prostate cancer. *Int Urol Nephrol*, 2011; 43(4): 1089-94.
17. Chin, J.L., et al., Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2008; 11(1): 40-5.
- **18. Chin, J.L., et al., Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *J Urol*. 188(4):1170-5.
- **19. Donnelly, B.J., et al., A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer*, 2010; 116(2): 323-30.
20. Robinson, J.W., et al., A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer*, 2009; 115(20): 4695-704.
- **21. Onik, G., et al., The "male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol*, 2008; 26(5): 500-5.
22. Ellis, D.S., T.B. Manny, Jr., and J.C. Rewcastle, Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology*, 2007; 70(6 Suppl): 9-15.
23. Lambert, E.H., et al., Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology*, 2007; 69(6): 1117-20.
24. Bahn, D.K., et al., Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourol*, 2006; 20(9): 688-92.
25. Bahn, D., et al., Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol*. 62(1): p. 55-63.
- **26. Ward, J.F. and J.S. Jones, Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int*, 2011; 109(11): 1648-54.
- *27. Eggener, S.E., et al., Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol*, 2007; 178(6): 2260-7.
28. Truesdale, M.D., et al., An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral nerve-sparing cryoablation for prostate cancer: recommendations for follow up. *Cancer J*, 2012; 16(5):544-9.
29. Hale, Z., et al., Focal cryosurgical ablation of the prostate: a single institute's perspective. *BMC Urol*, 2013; 13(1): 2.
30. Barret, E., et al., Morbidity of Focal Therapy in the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2012; 1. p. e 17.
31. Crook, J., et al., Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48(2): 355-67.
32. Pollack A, et al. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radia-

- tion dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 54(3): 677-85.
33. Zelefsky, M.J., et al., High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol*, 2001; 166(3): 876-81.
 34. Pisters, L.L., et al., Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol*, 2008; 180(2): 559-63; discussion 563-4.
 35. Williams, A.K., et al., Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol*, 2011; 60(3): 405-10.
 36. Wenske, S., S. Quarrier, and A.E. Katz, Salvage Cryosurgery of the Prostate for Failure After Primary Radiotherapy or Cryosurgery: Long-term Clinical, Functional, and Oncologic Outcomes in a Large Cohort at a Tertiary Referral Centre. *Eur Urol*, 2013; 64:1-7.
 37. Eisenberg, M.L. and K. Shinohara, Partial salvage cryoablation of the prostate for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology*, 2008; 72(6): 1315-8.
 38. Ko, Y.H., et al., The biochemical efficacy of primary cryoablation combined with prolonged total androgen suppression compared with radiotherapy on high-risk prostate cancer: a 3-year pilot study. *Asian J Androl*; 2012; 12(6): 827-34.
 39. El Hayek, O.R., et al., Percutaneous prostate cryoablation as treatment for high-risk prostate cancer. *Clinics (Sao Paulo)*, 2007; 62(2): 109-12.
 40. El Hayek, O.R., et al., Prostate Cryoablation: Prospective Analysis Comparing High- and Low-Risk Prostate Cancer Outcomes. *Urol Int*, 2008; 81: 186-190.
 41. Cresswell, J., et al., Third-generation cryotherapy for prostate cancer in the UK: a prospective study of the early outcomes in primary and recurrent disease. *BJU Int*, 2006; 97(5): 969-74.
 42. Hubosky, S.G., et al., Single center experience with third-generation cryosurgery for management of organ-confined prostate cancer: critical evaluation of short-term outcomes, complications, and patient quality of life. *J Endourol*, 2007; 21(12): 1521-31.
 43. Ng, C.K., et al., Salvage cryoablation of the prostate: followup and analysis of predictive factors for outcome. *J Urol*, 2007; 178: 1253-7; discussion 1257.
 44. Ismail, M., et al., Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int*, 2007; 100(4): 760-4.
 45. Cheetham, P., et al., Long-term cancer-specific and overall survival for men followed more than 10 years after primary and salvage cryoablation of the prostate. *J Endourol*, 2010; 24(7): 1123-9.

COMENTARIO EDITORIAL de:

CRIOCIRUGÍA EN CÁNCER DE PRÓSTATA: UNA REVISIÓN EXHAUSTIVA

J.M. Banús Gassol.

Los autores nos ofrecen una revisión amplia de un tema en el que venimos trabajando desde el año 2000 como es la crioterapia prostática. El volumen de datos y porcentajes vertido hace que puedan hablar de un examen exhaustivo sin exagerar. Mis felicitaciones por ello a los firmantes.

En la práctica existen dos tipos de aparatos para la crioterapia prostática de características similares en todos los detalles excepto en uno: El tamaño de las bolas de congelación. A mi entender esta diferencia no es ni buena ni mala, pero puede explicar algunos de los resultados y también, en parte, algunos de los efectos secundarios. Por ello, creo que ayuda saber que mayoritariamente los pacientes introducidos en la base de datos COLD han sido intervenidos con el sistema de bolas grandes. Un pequeño ejemplo ilustrativo: si queremos congelar una próstata de 3 cm de largo y nuestra bola de congelación es de 5 cm, podemos esperar problemas, que deberán centrar nuestra atención en no congelar el esfínter; si nuestra bola es de 2.5 cm, el esfínter no tendrá que preocuparnos especialmente, pero deberemos asegurarnos de haber congelado efectivamente toda la longitud de la glándula. Por ello me parece interesante puntualizar del sistema de que estamos hablando a la hora de los resultados.

La gran novedad actual es, sin duda, el cambio de paradigma para las recomendaciones terapéuticas en los casos de pequeños volúmenes tumorales, que se están concentrando alrededor del llamado tratamiento focal.

La crioterapia, por sus pocos efectos adversos y por la eficacia ya demostrada en la consecución de una necrosis focalizada del tejido es una de las buenas opciones para el tratamiento focalizado. De hecho es la única aprobada por la FDA entre las tres posibles (crioterapia, HIFU, láser vascular). Porqué no incluyo aquí otras dos opciones también apuntadas (radioterapia externa, braquiterapia) es porque no me parece que vayan a ser relevantes, puesto que sus efectos secundarios serán prácticamente los mismos que en el tratamiento global de la glándula, por el mecanismo de acción (porqué esperar, por ejemplo, menos rectitis si el efecto "rectitis" depende de la dosis que reciba el recto, y no de su extensión?).

En definitiva, este es un artículo al que doy mi enhorabuena por su oportunidad, porque puede cumplir con el objetivo de hacernos meditar en qué debemos proponer como mejor opción a nuestros pacientes.

J.M. Banús Gassol
jmbanus@icun.cat