
TERAPIA FOCALĂ – ABLAȚIA MINIMINVAZIVĂ ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ: EXPERIENȚA UNUI SINGUR CENTRU

CRISTIAN NICOLAE MANEA², NICOLAE CRIȘAN², BOGDAN FECICHE²,
ANDREI BOC³, CĂLIN GIURGIU², IOAN COMAN¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Centrul HIFU, Clinica Endoplus, Cluj-Napoca

³Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca

Rezumat

Introducere și Scop. Anual, la nivel mondial, mai mult de jumătate de milion de bărbați sunt diagnosticați cu cancer prostatic. Obiectivele studiului de față sunt evaluarea rezultatelor oncologice, fezabilitatea, siguranța și impactul asupra calității vieții ale terapiei focale (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) în tratamentul cancerului de prostată localizat.

Metodă. Terapia HIFU, grație dispozitivului Sonablate 500, a fost aplicată la 59 de pacienți cu cancer de prostată localizat.

Rezultate. Timpul mediu al intervențiilor a fost de 128 de minute. După terapia HIFU, 73% din pacienți prezintă în primele 12 luni o valoare PSA nadir < 0,3 ng/ml. Incontinența urinară postprocedurală este prezentă la 3 pacienți (5.6%), funcția erectilă a fost preservată la 87,2% din pacienții tratați, iar 2 pacienți au fost retratați HIFU. Am efectuat un studiu prospectiv, pacienții au fost monitorizați sub aspectul PSA la 1, 2, 3, 6, 9 și 12 luni. Nu au existat complicații intra- sau postoperatorii imediate.

Concluzii. Tot mai mulți bărbați cu cancer de prostată localizat optează pentru intervenții miniminvasive și eficiente oncologic. În acest registru se înscrie terapia focală, care demonstrează o reală eficiență în cazurile atent selecționate, poate fi aplicată la recidivele locale după prostatectomie sau radioterapie și prezintă avantajul unei rate semnificativ mai mici a complicațiilor postterapeutice (incontinență urinară și disfuncție erectilă), comparativ cu terapiile convenționale.

Cuvinte cheie: cancer prostatic, terapie focală, calitatea vieții.

FOCAL THERAPY – A MINIMALLY INVASIVE ABLATION TECHNIQUE IN PROSTATE CANCER: INITIAL SINGLE INSTITUTION RESULTS

Abstract

Background & Aims. Prostate cancer affects more than half of million men around the world every year. The objectives of the our prospective study are to evaluate the oncologic outcome, feasibility, safety and quality of life of patients with localized prostate cancer treated by high intensity focused ultrasound (HIFU).

Methods. HIFU sessions were performed in 59 patients (mean age: 67 years) with localized prostate cancer (T1c-T2), by using Sonablate 500.

Results. The median operating time was 128 minutes. After HIFU treatment, 73% of patients had a PSA nadir level which decreased up to < 0.3 ng/ml within 12 months. Three of the patients (5.6%) developed urinary incontinence. The erectile function was preserved in 87.2% of the patients. Two of the patients required a second HIFU session. The follow-up consisted in PSA evaluation at 1, 2, 3, 6, 9, 12 months and in transrectal biopsy after two consecutive increases in PSA. No complications

occurred during the treatment or in the immediately post-operative time.

Conclusions. *More men with localised disease are looking for treatments that minimise their morbidity (continence and erectile function) while maximising oncological effectiveness. HIFU is an emerging treatment for selected patients with localized prostate cancer. Focal therapy is shown to be a minimally invasive and effective treatment option with a low occurrence of side effects. Moreover, HIFU has a considerable potential for local recurrence after surgery or radiation failure.*

Keywords: prostate cancer, focal therapy, quality of life.

1. Introducere

Cancerul de prostată este cea mai comună entitate malignă diagnosticată în prezent, reprezintă a doua cauză de deces prin cancer la bărbați și are un impact social important asupra calității vieții [1]. În ultimii 25 de ani, detecția precoce a cancerului prostatic cu ajutorul antigenului specific prostatic (PSA) a schimbat radical abordarea diagnostică și terapeutică a acestei patologii. În consecință, mortalitatea aferentă a fost semnificativ redusă. În urmă cu 20 ani, 1 din 3 bărbați era răpus de cancerul prostatic, iar în prezent mortalitatea este de 1% [2].

De la începutul anilor '80, managementul pacienților cu cancer prostatic localizat s-a schimbat radical. Programele de screening prin dozări PSA, examen clinic cu tușeu rectal și efectuarea de ecografie transrectală au permis detecția în faze incipiente a cancerului de prostată [3,4]. Tratamentul chirurgical standard al acestei neoplazii a pierdut teren în ultima decadă, în favoarea tehnicilor miniminvasive [5]. Bărbații diagnosticați cu cancer prostatic localizat pot să decidă între supraveghere activă și terapie radicală, respectiv prostatectomie sau radioterapie [6]. Tratamentele cu viză radicală au însă un risc crescut de a dezvolta morbidități asociate [7]. Strategia de supraveghere activă întârzie terapia radicală la o treime din pacienți și are ca rezultat progresia bolii și un impact psihologic semnificativ [8].

HIFU este o nouă alternativă terapeutică a cancerului prostatic localizat cu risc scăzut și mediu [9]. Prima aplicație medicală a valurilor ultrasonice a fost efectuată de Fry și colaboratorii săi în 1950, iar efectul de distrucție tisulară rezultat a fost definit în anul 1955 [10].

Terapia HIFU a fost inițial aplicată în anul 1993 la pacienți cu hiperplazie benignă de prostată [11], iar în același an, Gelet și colaboratorii au aplicat terapia focală pe loturi de pacienți diagnosticați cu cancer prostatic [12]. Principiul de bază al acestei terapii îl constituie distrucția precisă al țesutului prostatic, într-o singură ședință, prin focalizarea într-un punct prestabilit, a unei cantități foarte mari de energie, convertită în căldură. Efectul termic are ca rezultat distrucția ireversibilă a țesutului sub forma necrozei de coagulare, fără a leza țesuturile de vecinătate [13]. În prezent, sunt disponibile două dispozitive HIFU:

Sonablate™ (Focus Surgery, Inc, Indianapolis, Indiana, USA) și Ablatherm™ (EDAP TMS S.A., Vaulx-en-Velin, France).

Acest articol își propune să raporteze experiența inițială a Clinicii de urologie Endoplus referitoare la aplicabilitatea tehnicii HIFU în abordarea terapeutică a cancerului prostatic.

2. Pacienți și Metodă

Toți cei 59 de pacienți au fost tratați cu ajutorul dispozitivului Sonablate® 500, dintre care la 50 de pacienți terapia HIFU s-a efectuat sub anestezie generală, iar la 9 sub anestezie rahidiană. Sonda utilizată pentru terapie include un transductor piezoelectric de 4 MHz (Fig. 1). Din numărul total de cazuri la care s-a aplicat terapia focală, 53 (89.8%) au fost diagnosticate prin puncție biopsie prostatică în 12 puncte, ecoghidată transrectal, cu adenocarcinom prostatic localizat (T1c-T2) fără semne de invazie locală sau la distanță și 6 (10.2%) cazuri cu recidivă locală, 2 după prostatectomie radicală și 4 după radioterapie externă. Pacienților li s-au adus la cunoștință toate alternativele terapeutice disponibile.



Fig. 1. Sonda endorectală de focalizare.

Criteriile de includere în studiu au fost: tratamentul focal de primă intenție a cancerului de prostată localizat (T1c-T2NoMo) sau recidivat local post radioterapie sau post prostatectomie radicală. Criteriile de excludere au fost: volumul prostatic peste 40 cc și diametrul antero-posterior de focalizare mai mare de 40 mm, în cazul în care pacienții au refuzat rezecția endoscopică a prostatei (TUR-P) sau hormonoterapia în scop reduțional, calcificările prostatice sau litiaza prostatică mai mare de 10 mm, coagulopatiile, stenozele rectale, chirurgia rectului în antecedente, alergia la latex (sonda dispozitivului este protejată cu material latex) și anchiloza coxofemurală.

La 8 (13.5%) cazuri s-a instituit terapie hormonală

pentru 3 luni, în scop reductiv și la 6 (10.2%) cazuri s-a practicat TUR-P preHIFU pentru reducerea volumului prostatic. Aceeași echipă a efectuat toate intervențiile HIFU.

3. Rezultate

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 50 și 81 de ani, iar vârsta medie a lotului a fost de 67 de ani. Volumul mediu prostatic a fost de 30.0 (cu o medie de 18-65) cc., iar PSA mediu inițial a fost de 9,7 ng/mL (medie 3.2-17ng/ml) (Tabel I). Din cei 59 de pacienți incluși în studiu, 53 au fost diagnosticați cu neoplasm prostatic primar, iar 6 pacienți, respectiv 10.2%, au prezentat recidivă tumorală postradioterapie sau postprostatectomie.

Tabel I. Baseline demographic data.

Vârsta, media	67 (range 50-81)	
Stadiul Clinic (TNM)		
T ₁ cNoMo	30	51%
T ₂ NoMo	23	39%
Recidivă locală	6	10.2%
PSA		
3-10 ng/ml	42	71.2%
11-17 ng/ml	17	28.8%
Scorul Gleason		
6	20	33.9%
7	39	66%

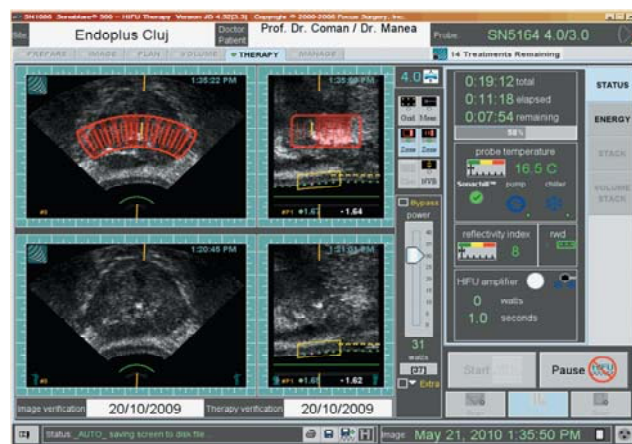


Fig. 2. Terapia HIFU în timp real.

Terapia HIFU a fost aplicată pe parcursul a 90-180 de minute, cu o durată medie de 100 de minute (Fig. 2). Nu s-au înregistrat complicații intra sau postoperatorii imediate. La 12% din pacienți, respectiv la 7 dintre aceștia, s-a instituit preoperator terapie cu bicalutamidă (50/150 mg/zi, în priză unică), timp de trei luni, cu scopul de a reduce volumul prostatic. Terapia hormonală s-a sistat în ziua aplicării terapiei HIFU. La 6 pacienți (10.2%) s-a practicat TUR-P înainte de HIFU, întrucât aceștia prezentau un volum prostatic mai mare de 40 ml sau un diametru antero-posterior de peste 40 mm. Durata medie de spitalizare a fost de 16 ore și a fost cuprinsă între 12-24 de ore. Perioada maximă de spitalizare de 24 de ore a fost necesară la un

număr de 5 pacienți, care au prezentat hematurie. În niciunul din aceste cazuri nu a fost necesară transfuzia. La toți pacienții s-a aplicat preHIFU un cateter Foley siliconat 14 Ch suprapubian, care a fost îndepărtat la 6-14 zile. Durata medie a cateterului pe poziție a fost de 7 zile. La 11 pacienți s-au confirmat infecții de tract urinar sau orhiepididimite, context care a impus tratament antibiotic etiologic. Nivelul postoperator al PSA a fost de aproximativ 20 de ori mai mare față de valoarea inițială, ceea ce a reflectat distrucția țesutului prostatic aferentă terapiei focale. Protocolul de monitorizare a pacienților a constat în evaluarea PSA la 1, 2, 3, 6, 9 și 12 luni postoperator. Până în acest moment, nivelul PSA postHIFU a scăzut semnificativ, la < 0.1ng/ml, la 38 de pacienți (64,4%). La ceilalți 21 de pacienți, valoarea PSA este cuprinsă între 0.3-5.7ng/ml (PSA mediu de 0,95 ng/ml), dar acest lucru nu reprezintă per se un semn al restanței sau recurenței tumorale. La cazurile la care s-au decelat două creșteri consecutive ale nivelului seric al antigenului prostatic specific, s-a recurs la biopsie prostatică ecoghidată transrectal. Astfel, 4 (6,8%) din cei 17 pacienți rebiopsiați au prezentat dovezi histologice de cancer rezidual sau recurent. Doi dintre aceștia au optat pentru reaplicarea terapiei HIFU, iar ceilalți doi au preferat blocada hormonală și monitorizarea activă. Tabelul II evidențiază evoluția postHIFU sub aspectul complicațiilor postoperatorii.

Tabel II. Complicații și follow-up.

Restanță prostatică	9	15.2%
Strictură de uretră	3	5%
Stenoză de col vezical	4	6.8%
Disfuncție erectilă	6	10%
Incontinență urinară		
Grade 1	2	3.8%
Grade 3	1	1.9%
TUR-P postHIFU	7	11.8%
Infecție de tract urinar	8	13.5%
Epididimită	3	5%
Durere perineală	4	6.8%
Recurență/restanță tumorală	4	6.8%
Injurii rectale/fistlă	0	

4. Discuții

Terapia focală se înscrie în tendințele de modernizare a actului chirurgical și câștigă tot mai mult teren, fapt justificat de la gama largă de aplicabilitate a acesteia și până la avantajele pe care le prezintă: minim invazivitate, complicații reduse, durată de spitalizare mai mică, reintegrare socio-profesională accelerată și afectare absentă a calității vieții. În acest context, nu este surprinzător interesul pe care atât medicii, cât și pacienții îl manifestă față de această terapie inovatoare. Numeroase studii aduc argumente în favoarea eficacității HIFU. Thuroff et al. au coordonat un studiu multicentric european prospectiv de fază 3, care a cuprins 402 pacienți, monitorizați în medie 407 zile. Acest studiu pledează pentru eficacitatea și siguranța terapiei

focale. Astfel, rata biopsiei negative a fost de 87,2% din cei 92,1% de pacienți cu risc scăzut. De asemenea, s-au putut stabili corelații între valoarea PSA nadir, volumul prostatic și examenul clinic [14]. Ficarra și colaboratorii propun HIFU ca alternativă terapeutică fezabilă la pacienții cu neoplasm prostatic cu risc înalt. La un an postterapie, doar 3 pacienți (10%) au fost reconfirmați cu adenocarcinom prostatic [15]. Gelet și colaboratorii au publicat date care atestă eficiența terapiei HIFU la cazurile de cancer prostatic recidivat după radioterapie externă (EBRT) [16]. Un alt studiu a urmărit, între 1997 și 2002, evoluția a 146 de pacienți cu neoplasm prostatic localizat și tratat prin terapie focală. Astfel, valoarea medie a PSA nadir la 3 luni a fost 0.07ng/ml și 0.15ng/ml la 22 de luni. Biopsiile de control efectuate constant în cursul monitorizării acestor pacienți au fost negative într-un procent de 93.4% [17]. Există multe situații în care volumul prostatic depășește criteriul standard de includere în tratamentul HIFU, mai exact 40 cc, iar distanța de la nivelul sondei endorectale până la punctul de focalizare depășește 40 mm. Aceste cazuri reprezintă o contraindicație relativă, deoarece se poate efectua rezecție endoscopică în scop reduțional și ulterior, în timpul doi, se aplică terapia focală. Chaussy și Thüroff au comparat terapia combinată TUR-P și HIFU, care a fost aplicată la 175 de pacienți cu monoterapia HIFU, la care au fost supuși 96 de pacienți. Valoarea inițială a PSA preterapeutică a fost 15 ng/ml. Postterapeutic, antigenul prostatic a fost reevaluat la un interval de 3 luni, iar controlul biptic a fost efectuat la interval de 6-12 luni la pacienții cu valori ascendente ale PSA. Rezultatele obținute au fost în favoarea terapiei combinate, cu o rată de reaplicare a terapiei de 4%, comparativ cu 25% pentru lotul în care s-a aplicat doar HIFU [18]. Acest lucru a fost observat și în lotul nostru de studiu. La un număr de 6 pacienți, volumul prostatic crescut și calcificările prostatice au impus TUR-P preHIFU, iar rezultatele au fost favorabile. Incontinența urinară este rezultatul tratamentului agresiv al apexului prostatic și în majoritatea cazurilor este tranzitorie. Studiul European Multicentric HIFU a raportat incidența incontinenței urinare gradul 3 la 6 pacienți. Aceste cazuri au fost rezolvate prin implantarea unui sfîcter artificial [19]. Lotul nostru de studiu cuprinde 3 cazuri de incontinență urinară post terapie focală, două cazuri de gradul I, la care s-a instituit terapie anticolinergică, asociată cu kinetoterapie pelvină și unul de gradul 3, la care s-a luat decizia de implantare a unui sfîcter artificial.

Prin prisma rezultatelor obținute de numeroase studii multicentrice, HIFU se impune ca o alternativă terapeutică miniminvasivă, cu morbiditate scăzută și facilă sub aspectul monitorizării postterapeutice.

5. Concluzii

Avantajele pe care le oferă prostatectomia radicală sunt grefate de o morbiditate semnificativă. Terapia HIFU reprezintă o alternativă terapeutică eficientă și sigură,

care poate fi aplicată atunci când intervenția chirurgicală standard este contraindicată, precum și la pacienții care refuză terapia chirurgicală.

Terapia focală demonstrează înaltă eficiență, morbiditate nesemnificativă și efecte sistemice absente la cazurile de cancer prostatic localizat. Mai mult decât atât, HIFU poate fi aplicat cu succes în recidivele tumorale postchirurgicale sau postradioterapie. La pacienții cu adenocarcinom prostatic cu risc scăzut, monoterapia HIFU conferă un control imediat similar terapiei convenționale. Toate aceste date pledează pentru potențialul HIFU de a deveni noua generație de tratament a cancerului prostatic primar.

Bibliografie

1. Article: Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225-249, 2009
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008, Atlanta: American Cancer Society, 2008
3. Article: Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen-based screening. *JAMA* 270:948-954, 1993
4. Article: Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostate-specific antigen in serum as ascreening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324:1156-1161, 1991
5. Article: Patel VR., Thaly R, Shah K: Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int* 99:1109, 2007
6. Article: Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Watchful waiting and prostate cancer *NEJM* 2005. 352:1977-1984. Scandinavian Prostate Cancer Group Study No 4.
7. Article in electronic form: Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148 6:435-448. [PubMed]
8. Article in electronic form: van As NJ, Parker CC. Active surveillance with selective radical treatment for localized prostate cancer. *Cancer J*. 2007;13 5:289-294. [PubMed]
9. Article: Rebillard X, Gelet A, Davin JL, et al. Transrectal high intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Journal of Endourology* 2005, 19, 6:693-701.
10. Article: Fry WJ, Barnard JW, Fry Fv, et al: Ultrasonic lesions in mammalian central nervous system. *Science* 122:517-518, 1955
11. Article: Bihle R, Foster RS, Sanghvi NT, et al: High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia: early United States clinical experience. *J Urol* 151:1271-1275, 1994
12. Article: Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al: Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol* 29:174-183, 1996
13. Article: Haar GT, Coussios C., High Intensity Focused Ultrasound: Physical principles and devices. *Int J. Hyperthermia* 2007; 23(2):89-104
14. Article: Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003; 17 (8): 673-7
15. Article: Ficarra V, Antoniolli SZ, Novara G, et al: Short-term

outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 98:1193-1198, 2006

16. Article: Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al: Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 63:625-629, 2004

17. Article: Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF: High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized

prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 63:297-300, 2004

18. Article: Chaussy C, Thüroff S: The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 4:248-252, 2003

19. Article: Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, et al: Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 51:381-387, 2007