



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**[SARA ANDREIA VIEIRA CARNEIRO CORREIA]**

**[NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NO  
TRATAMENTO DO CARCINOMA DA PRÓSTATA  
LOCALIZADO]**

**[ARTIGO DE REVISÃO]**

**ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**[PROFESSOR DOUTOR ALFREDO MOTA]**

**[DR. BELMIRO PARADA]**

**[MARÇO/2011]**

# **”NOVAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DA PRÓSTATA LOCALIZADO“**

Sara Andreia Vieira Carneiro Correia

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua do Arrabalde n.º 37, 459-4560 Penafiel

E-mail: saracc87@gmail.com

## *Índice*

Resumo / Abstract .....	3
<b>1.</b> Introdução .....	7
<b>2.</b> Carcinoma da próstata localizado .....	10
<b>3.</b> Tratamento do carcinoma da próstata localizado.....	15
<b>3.1.</b> Prostatectomia radical (RP) .....	23
<b>3.1.1.</b> Prostatectomia radical laparoscópica (LRP) .....	24
<b>3.1.2.</b> Prostatectomia laparoscópica assistida por robot (RALP).....	27
<b>3.2.</b> Radioterapia Externa (RT).....	34
<b>3.3.</b> Braquiterapia.....	36
<b>3.4.</b> Crioterapia.....	45
<b>3.5.</b> Ultra-som focalizado de alta intensidade (HIFU).....	52
<b>3.6.</b> Ablação focal a laser (FLA).....	58
<b>3.7.</b> Terapia fotodinâmica .....	62
<b>4.</b> Conclusão.....	68
<b>5.</b> Referências.....	70

## ***Resumo***

O carcinoma da próstata é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo em número de novos casos e a neoplasia mais frequente em homens europeus e americanos. Esta patologia é diagnosticada em homens cada vez mais jovens, que requerem um tratamento que comprometa o menos possível a sua qualidade de vida. De facto, com o uso generalizado do teste do PSA, a detecção deste carcinoma tem vindo a aumentar exponencialmente. Na altura do diagnóstico, a maioria dos homens tem doença clinicamente localizada. Neste contexto, as opções de tratamento mais praticadas consistem na vigilância activa, na radioterapia externa e na cirurgia (de que é exemplo a prostatectomia radical). No entanto, novas opções de tratamento focal estão já estudadas e algumas disponíveis. Estas terapêuticas, minimamente invasivas, permitem não só obter uma preservação máxima do órgão como, também, uma morbilidade menor relativamente aos tratamentos clássicos.

Os objectivos deste trabalho compreendem a revisão do estado actual do tratamento focal do carcinoma da próstata localizado, a análise de quais as modalidades hoje em dia utilizadas e propostas para este tipo de terapia e, finalmente, a discussão de potenciais definições de sucesso do tratamento.

As novas modalidades disponíveis para tratar o carcinoma da próstata localizado incluem a prostatectomia laparoscópica e a prostatectomia robótica, a braquiterapia, a crioterapia, o ultra-som focalizado de alta intensidade, a ablação a laser e a terapia fotodinâmica.

As prostatectomias laparoscópica e robótica asseguraram resultados consistentes e suficientes para demonstrar a sua segurança, eficiência e reprodutibilidade, assim como a braquiterapia, onde as taxas de controlo bioquímico são relatadas como sendo equivalentes às da prostatectomia radical e radioterapia externa. A crioblação e o ultra-som focalizado de

alta intensidade são, actualmente, técnicas ablativas baseadas em energia conhecidas e utilizadas por vários cirurgiões no tratamento focal. Já as novas abordagens como a terapia fotodinâmica e a laser carecem de um maior número de estudos e avanços tecnológicos.

Estas novas abordagens estão ainda no início do seu potencial de desenvolvimento, mas os dados preliminares são já animadores. No entanto, como relatado neste artigo, há ainda muitos aspectos da terapia focal por definir e que carecem da necessidade de novas pesquisas.

*Palavras-chave:* carcinoma da próstata localizado, prostatectomia laparoscópica, prostatectomia robótica, braquiterapia, crioterapia, ultra-som focalizado de alta intensidade, ablação a laser, terapia fotodinâmica.

## ***Abstract***

Prostate cancer is the sixth most common malignancy in the world in number of new cancer cases and the most common in European and American men. This disease is being diagnosed ever more frequently at an earlier age in younger men, who require treatment that limits the compromise of their quality of life in the least possible way. In fact, with the increasingly extensive use of the PSA test, the detection of this carcinoma has increased exponentially. At the time of diagnosis, most men have a clinically localized disease. In this context, the most widely practiced treatment options include active surveillance, radiotherapy and surgery (as exemplified by radical prostatectomy). However, new focal treatment options have been studied and some are already available. These minimally invasive therapies allow not only for maximum preservation of the organ, but also permit lower morbidity when compared to classical treatments.

The objectives of this study include the review of the current position of the focal treatment for localized prostate cancer, along with the analysis of which procedures are now being used and proposed for this type of therapy and, finally, the discussion of potential definitions of treatment success.

The new treatment options available for localized prostate cancer include laparoscopic prostatectomy, robotic-assisted prostatectomy, brachytherapy, cryotherapy, high-intensity focused ultrasound, laser ablation and photodynamic therapy.

The results achieved with the laparoscopic and robotic prostatectomies proved to be consistent and adequate to demonstrate the safety of this method along with its efficiency and reliability, as seen with brachytherapy, where the rates of biochemical control are reported to be equivalent to radical prostatectomy and external beam radiotherapy. Cryoablation and high-intensity focused ultrasound are now known energy-based ablative techniques and used

by several surgeons in focal treatment. On the other hand, new approaches such as photodynamic therapy and laser require a larger number of studies and technological advances.

These new approaches are still in their early developmental stages, but preliminary results are encouraging. However, as reported in this article, there are still many aspects of focal treatment that need to be defined which require further research.

*Keywords:* localized prostate cancer, laparoscopic prostatectomy, robotic prostatectomy, brachytherapy, cryotherapy, high-intensity focused ultrasound, laser ablation, photodynamic therapy.

## 1. Introdução

O carcinoma da próstata continua a ser um problema de saúde na sociedade, constituindo a segunda causa de morte por cancro em homens na América do Norte e na Europa. Representa cerca de 25% dos novos diagnósticos de cancro, contando, no entanto, para apenas cerca de 9% das mortes por esta doença (Jemal et al., 2009). Além disso, tem sido observado um aumento considerável no diagnóstico deste tipo de carcinoma, especialmente em homens com idade inferior a 50 anos.

De facto, com o uso generalizado do teste do antigénio específico da próstata (PSA), o diagnóstico e a incidência deste carcinoma têm vindo a aumentar exponencialmente, ocorrendo, em simultâneo, a detecção da doença em idades mais precoces e em estadios ainda iniciais - mais de dois terços dos homens têm doença clinicamente localizada na altura do diagnóstico (Shao et al., 2009). No entanto, porque um PSA elevado não é específico para carcinoma, a biópsia guiada por ecografia transrectal é considerada como *gold standard*. Uma outra técnica que complementa a avaliação do paciente é o toque rectal, o qual fornece informações importantes sobre volume, consistência e limites da glândula. Uma próstata dura e fixa é altamente suspeita.

O tratamento curativo está indicado quando a esperança média de vida é superior a 10 anos e a doença está localizada. Nestes casos, as opções mais utilizadas são a prostatectomia radical (*radical prostatectomy* - RP), a radioterapia (RT) e a braquiterapia. Quando não se verificam aqueles pressupostos, não está indicado o tratamento com intuito curativo e as opções disponíveis são: hormonoterapia, vigilância ou palição. De notar ainda, que a vigilância activa pode, igualmente, ser aplicada a pacientes de baixo risco de forma a evitar tratamentos agressivos; estando indicada para aqueles que, depois de devidamente



informados, a aceitem. Apesar disto, a maioria dos pacientes acaba por exigir um tratamento activo (Pichardo et al., 2009).

Apesar das restantes opções de tratamento do carcinoma da próstata localizado, a RP foi a que ganhou maior popularidade durante as últimas três décadas. Um estudo prospectivo randomizado demonstrou que os tratamentos clássicos (RP, RT e braquiterapia) - os mais utilizados - reduzem a mortalidade específica da doença, a mortalidade global, e o risco de progressão local e metastática quando comparado com os doentes não tratados (Bill-Axelsson et al., 2005). No entanto, são ainda associados a uma morbilidade bastante significativa.

É com base na tentativa de diminuir esta morbilidade, que surge o interesse na terapêutica focal do carcinoma da próstata. A contribuir para o crescente interesse, encontram-se ainda: a detecção de estadios baixos da doença, as biópsias e exames de imagem de melhor qualidade técnica e a prevalência de carcinoma unifocal ou carcinoma dominante com tumores secundários de baixo potencial malignizante (Marberger et al., 2008).

Médicos de todo o mundo tentam, agora, encontrar um tratamento ideal que ofereça excelentes resultados oncológicos e, simultaneamente, uma morbilidade mínima aos doentes que, cada vez mais, também o exigem. Com efeito, devido ao acesso facilitado à informação, muitos mais pacientes começam a questionar outras hipóteses de tratamento que não as anteriores, para evitar muitas das complicações a elas associadas e para obter um melhor perfil de risco/benefício (Robinson & Moul, 2007).

São várias as técnicas com potencial aplicação no tratamento focal do carcinoma da próstata.

Os tratamentos cirúrgicos menos invasivos, como a prostatectomia radical laparoscópica (*laparoscopic radical prostatectomy* - LRP) e a prostatectomia robótica (*robotic assisted laparoscopic prostatectomy* - RALP), têm tido uma utilização crescente. No entanto, apesar dos vários desenvolvimentos e modificações técnicas, as suas maiores

complicações continuam a ser representadas pela incontinência urinária e disfunção erétil. Na verdade, todos os tratamentos disponíveis têm potenciais complicações/morbilidade associadas. Assim, às mais conhecidas técnicas - como a cirurgia radical e as suas novas vertentes (LRP e RALP), a radioterapia externa e a braquiterapia -, juntam-se modalidades mais recentemente desenvolvidas, como a crioterapia, o ultra-som focalizado de alta intensidade (*high-intensity focused ultrasound* - HIFU), a ablação por laser e a terapia fotodinâmica.

Estas últimas surgem, em definitivo, como técnicas minimamente invasivas. Porém, a maioria destas abordagens inovadoras ainda não possui grande evidência científica, nem resultados fidedignos a médio e longo prazo para serem consideradas o tratamento padrão nos homens com carcinoma da próstata. Contudo, estas terapêuticas “experimentais” mostram-se francamente promissoras e representam, aparentemente, o futuro.

Esta revisão tem como principal objectivo discutir as diferentes modalidades de ablação disponíveis para o tratamento focal do carcinoma da próstata, destacando as vantagens e deficiências destas abordagens e a sua eficácia. Serão considerados os dados clínicos resultantes da utilização destas modalidades, discutidas as direcções futuras para este tipo de terapêutica e identificadas as questões chave que devem ser resolvidas antes da terapia focal poder ser adoptada como um tratamento fiável para homens com carcinoma da próstata.

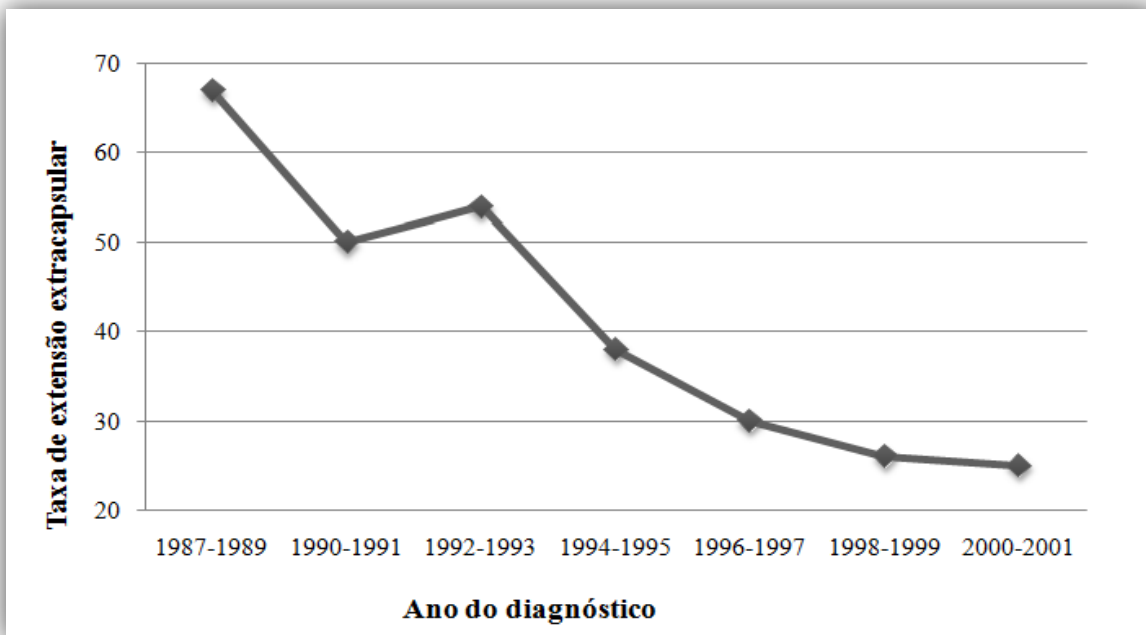
## **2. Carcinoma da próstata localizado**

O carcinoma da próstata é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo em número de novos casos, o terceiro carcinoma mais comum nos homens e a neoplasia mais frequente em homens europeus, americanos e de algumas regiões de África (Gronberg, 2003).

Apesar de algumas variações na incidência entre os países europeus, mais de 300.000 casos foram diagnosticados nos 25 países membros da União Europeia em 2006 e, actualmente, há mais de dois milhões de homens que vivem com esta patologia (Ferlay et al., 2007). Estima-se que, em aproximadamente 10 anos, devido à sua detecção precoce, o carcinoma da próstata se torne na neoplasia maligna do homem mais comum em todo mundo (Gronberg, 2003).

O crescimento das taxas de incidência desta patologia por todo o globo pode estar em relação directa com o amplo emprego do PSA, o aumento da longevidade - especialmente relacionado com a redução da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares - e, talvez, com a influência de factores ambientais, dietéticos ou outros ainda não identificados. Além das mudanças na incidência e na mortalidade durante as últimas décadas, tem havido uma alteração substancialmente favorável na apresentação em homens com doença recém-diagnosticada - a migração para estadios clínicos baixos (Mettlin et al., 1993) (figura 1).

Desde a introdução dos testes de PSA, a incidência da doença loco-regional aumentou, enquanto a incidência da doença metastática diminuiu (Newcomer et al., 1997).



Adaptado de Derweesh et al. (2004)

**Figura 1** - declínio da taxa de extensão extracapsular (resultando numa taxa aumentada de doença confinada ao órgão) em amostras de prostatectomia radical, na Cleveland Clinic, 1987-2001. Desde 2001, as taxas de extensão extracapsular (EEC) mantiveram-se estáveis em cerca de 25%.

Actualmente, 85% dos casos de carcinoma da próstata são diagnosticados em homens com idade acima dos 65 anos.

Nos homens com carcinoma da próstata bem a moderadamente diferenciado, a sobrevivência livre de doença é de 70% aos 5 anos e de 40% aos 10 anos (James, 2006). Esta análise centra-se na doença clinicamente localizada.

O carcinoma prostático é classificado de acordo com dois sistemas: TNM (tumor, nódulo, metástase) e *American Urologic Staging* (onde as fases a, b e c são aplicáveis ao

carcinoma da próstata não metastático) (tabela 1). Assim, uma doença clinicamente localizada corresponde a T0, T1 ou T2 e às fases a ou b.

<b>Tabela 1 – Classificação do carcinoma da próstata (TNM 2002)</b>	
<b>T – TUMOR PRIMARIO</b>	
<b>TX</b>	O tumor primário não pode ser avaliado
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor primário
<b>T1</b>	Tumor não palpável ou visível por método de imagem
<b>T1a</b>	Tumor em achado histológico incidental (5% ou menos do tecido ressecado)
<b>T1b</b>	Tumor em achado histológico incidental (> 5% do tecido ressecado)
<b>T1c</b>	Tumor identificado por biópsia prostática (ex.: biópsia indicada por aumento do PSA)
<b>T2</b>	Tumor confinado à próstata
<b>T2a</b>	Tumor envolve metade de um lobo ou menos
<b>T2b</b>	Tumor envolve mais da metade de um lobo, mas não ambos os lobos
<b>T2c</b>	Tumor envolve ambos os lobos
<b>T3</b>	Tumor que se estende através da cápsula prostática
<b>T3a</b>	Extensão extracapsular (uni ou bilateral)
<b>T3b</b>	Tumor invade vesícula seminal
<b>T4</b>	Tumor é fixo ou invade estruturas adjacentes (que não as vesículas seminais): colo da bexiga, esfíncter externo, recto, músculos do pavimento pélvico ou parede pélvica
<b>N – GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS</b>	
<b>NX</b>	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
<b>N0</b>	Ausência de metástases em gânglios linfáticos regionais
<b>N1</b>	Metástases em gânglios linfáticos regionais
<b>M – METÁSTASES À DISTÂNCIA</b>	
<b>MX</b>	Metástases à distância não podem ser avaliadas
<b>M0</b>	Ausência de metástases à distância
<b>M1</b>	Metástases à distância
<b>M1a</b>	Gânglios linfáticos não regionais
<b>M1b</b>	Ossos
<b>M1c</b>	Outros locais

Adaptado de Sobin & Wittekind (2002)

São duas as formas básicas do carcinoma da próstata: o histológico (também chamado latente) e o clínico (também chamado invasivo). Em estudos de autópsia, a forma latente está presente em 30% dos homens acima de 50 anos. Estes estudos demonstraram ainda a presença

de carcinoma prostático em 40% dos homens com 60 anos, aumentando até 70% nos homens acima dos 80 anos. No entanto, o risco de carcinoma da próstata clinicamente significativo e o risco de carcinoma fatal num homem de 50 anos são estimados em apenas 9,5% e 2,9%, respectivamente (Rhoden et al., 2004).

A etiologia do carcinoma da próstata é desconhecida, embora evidências epidemiológicas tenham identificado alguns factores de risco que incluem a raça negra, a idade, a dieta e o histórico familiar da doença.

É interessante observar que os negros americanos são o grupo racial com a maior incidência relativa (de 1,6 em comparação com os homens brancos dos Estados Unidos) e também o que apresenta as formas mais agressivas da doença. A mortalidade associada à doença ajustada por idade é 2,4 vezes maior para Afro-Americanos do que para brancos (Rhoden et al., 2004).

Embora a frequência de carcinoma da próstata detectado por autópsia seja similar em diferentes partes do mundo e, portanto, diferentes grupos raciais (Breslow et al., 1977), este achado contrasta com a incidência de carcinoma da próstata clínico, a qual difere, significativamente, dependendo da área geográfica considerada, sendo mais alta nos Estados Unidos e países nórdicos da Europa, e baixa no sudeste da Ásia. As diferenças observadas entre este grupo e os demais podem ser reflexo da actuação de factores exógenos que, provavelmente, afectam o risco de progressão do carcinoma latente para a sua forma clínica. A identidade destes é desconhecida, embora se apontem como possíveis factores: a exposição ambiental comum, a dieta (com elevado conteúdo de gordura animal e baixa ingestão de vitamina E, selénio e isoflavonóides), o estilo de vida e a atitude em relação à saúde.

O carcinoma da próstata apresenta, também, um componente genético e familiar relevante. Nesse contexto e do ponto de vista fenotípico, esta neoplasia é classificada como: carcinoma da próstata esporádico, familiar ou hereditário. Os esporádicos (85%) ocorrem em

indivíduos com história familiar nula deste tipo de carcinoma. O familiar é definido como a ocorrência dessa condição num homem com um ou mais familiares afectados pela doença. Uma pequena população de indivíduos (cerca de 9%) tem carcinoma da próstata hereditário verdadeiro, definido por três ou mais familiares afectados, a ocorrência desta condição em três gerações sucessivas ou, no mínimo, dois familiares com doença diagnosticada antes dos 55 anos (Carter et al., 1992). Se um parente de primeiro grau tem a doença, o risco é, no mínimo, duas vezes maior (Aus et al., 2001). Se dois ou mais familiares de primeiro grau são afectados, o risco aumenta cinco a onze vezes (Gronberg et al., 1996).

Segundo Rhoden e Averbek (2010), o desenvolvimento de carcinoma da próstata clínico também tem sido associado à reduzida exposição à radiação solar, conhecida que é a importância desta sobre os níveis de vitamina D.

Mais recentemente, têm sido apontados como potenciais elementos etiológicos factores virais e inflamatórios, muito embora se aguarde comprovação científica (Rhoden & Averbek, 2010).

Provado fica que os factores hereditários são importantes no desenvolvimento do carcinoma da próstata clínico e os factores exógenos podem ter um importante impacto no risco.

O carcinoma da próstata localizado é uma doença de curso arrastado, onde a decisão de qual a terapêutica a instituir é extremamente complexa e dependente de factores como a idade e o estado geral de saúde do paciente. A fim de se seleccionarem os indivíduos candidatos a tratamento cirúrgico, bem como a outras modalidades, deve ser realizada uma avaliação completa das comorbilidades.

### **3. Tratamento do carcinoma da próstata localizado**

Todos os tratamentos curativos disponíveis exercem um efeito negativo muito significativo sobre a qualidade de vida dos doentes. Embora o Estudo Randomizado Europeu de Rastreio para o Carcinoma da Próstata (ERSPC) tenha demonstrado uma redução na mortalidade específica por esta doença nos pacientes tratados com o uso de terapêuticas como a RP e a RT, muitos médicos ainda acreditam que estamos a “sobretreatar” o carcinoma da próstata e a criar excessiva morbidade.

De facto, e em parte devido aos efeitos adversos dos tratamentos curativos classicamente utilizados, a vigilância activa tem sido adoptada como uma opção válida para homens com carcinoma da próstata de baixo risco - estadió clínico T1c ou T2a, PSA <10ng/ml, Gleason 6 e apenas 1 ou 2 fragmentos ipsilaterais positivos em pelo menos uma biópsia (Choo et al., 2002). As vantagens de tal abordagem residem no adiamento do tratamento radical, em alguns casos por tempo indeterminado, reduzindo assim as complicações associadas a esta última terapêutica. No entanto, esta ideologia tem de ser contrabalançada com a possibilidade de se poder perder a “janela” de tratamento para alguns tipos de carcinoma. Isto deve-se à incapacidade de prever com precisão quais os tipos de carcinoma que vão progredir mais rapidamente e também à ansiedade associada à plena noção de que alguém está a viver com um carcinoma não tratado (Barocas et al., 2008).

Com efeito, uma análise de mais de 5.300 homens mostrou que apenas 7% dos homens com cancro da próstata clinicamente localizado escolheram a vigilância activa como uma opção inicial. Além da ansiedade que nasce de não se tratar um carcinoma diagnosticado, a maior dificuldade encontra-se na selecção dos candidatos e nos parâmetros adequados para a vigilância, permitindo a intervenção imediata, sem comprometer as taxas de cura (Harlan et al., 2003).



O destaque das falhas de ambas as opções supramencionadas numa população de homens com carcinoma da próstata cuidadosamente seleccionada, o avanço tecnológico e os vários estudos levados a cabo com a finalidade de encontrar e oferecer aos pacientes opções de tratamento menos invasivas, sem perder o momento chave para a cura, conduziram a que técnicas novas e minimamente invasivas constituíssem opções de tratamento, proporcionando aos doentes um melhor equilíbrio em termos de risco/benefício e, assim, servir como um meio superior na abordagem dos doentes com carcinoma da próstata em estadios iniciais.

Como tal, a terapia focal, assim chamada, parece apresentar-se nos últimos anos como uma extensão lógica, destinando-se a colmatar a diferença entre o tratamento radical da glândula e a vigilância, minimizando os riscos associados a condutas expectantes e a condutas radicais. Aquela terapêutica faz uso de uma técnica ablativa guiada por imagem para destruir o tecido tumoral, preservando no órgão afectado o tecido normal circundante. Esta nova visão terapêutica tem, não só, um baixo risco de surtir complicações no estilo de vida em relação aos tratamentos radicais, como também consegue o controlo do cancro *ab initio* (tabela 2).

A terapia focal tem sido já utilizada com sucesso para o tratamento de doenças em outros órgãos, incluindo o rim (Dick et al., 2002) e o fígado (Pacella et al., 2009).

<b>Tabela 2 - Comparação das diferentes modalidades de tratamento do carcinoma da próstata de baixo risco</b>			
<b>TRATAMENTO</b>	<b>VANTAGENS</b>	<b>DESVANTAGENS</b>	<b>MORBILIDADE</b>
<b>TERAPIA TOTAL DA GLÂNDULA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Possui dados a longo prazo</li> <li>▪ Reduz a mortalidade por CaP</li> <li>▪ Elimina todo o tumor da próstata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trata um elevado número de pacientes com doença insignificante</li> <li>▪ Morbilidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Impotência sexual, incontinência urinária, estenose da uretra, disfunção intestinal</li> </ul>
<b>VIGILÂNCIA ACTIVA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evita o tratamento em pacientes com CaP insignificante</li> <li>▪ Permite realizar a posteriori todas as outras opções tratamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Possui apenas dados a curto prazo</li> <li>▪ Perda da “janela” de oportunidade para a cura</li> <li>▪ Necessidade de repetidas biópsias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ansiedade</li> <li>▪ Redução da QVRS</li> <li>▪ Possível disfunção sexual</li> </ul>
<b>TERAPIA FOCAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Morbilidade mínima</li> <li>▪ Destroi a lesão “índice” do carcinoma</li> <li>▪ Pode reduzir a mortalidade por CaP</li> <li>▪ Permite realizar a posteriori outras opções tratamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Possui apenas dados a muito curto prazo</li> <li>▪ Deixa tumor fora da área de ablação</li> <li>▪ Necessidade de repetidas biópsias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mínima</li> </ul>
<b>QVRS = qualidade de vida relacionada com a saúde; CaP = carcinoma da próstata.</b>			

Adaptado de Lindner et al. (2010)

A estratégia ideal de tratamento para um paciente com cancro prostático deve proporcionar sobrevivência a longo prazo e livre de doença, com morbilidade mínima e máxima preservação da qualidade de vida. Quando os carcinomas da próstata são limitados ao estadio clínico T1 ou T2, os resultados oncológicos obtidos com terapêuticas focais são comparáveis aos da maioria dos homens submetidos à prostatectomia radical, radiação externa ou braquiterapia (Arai, 2007).

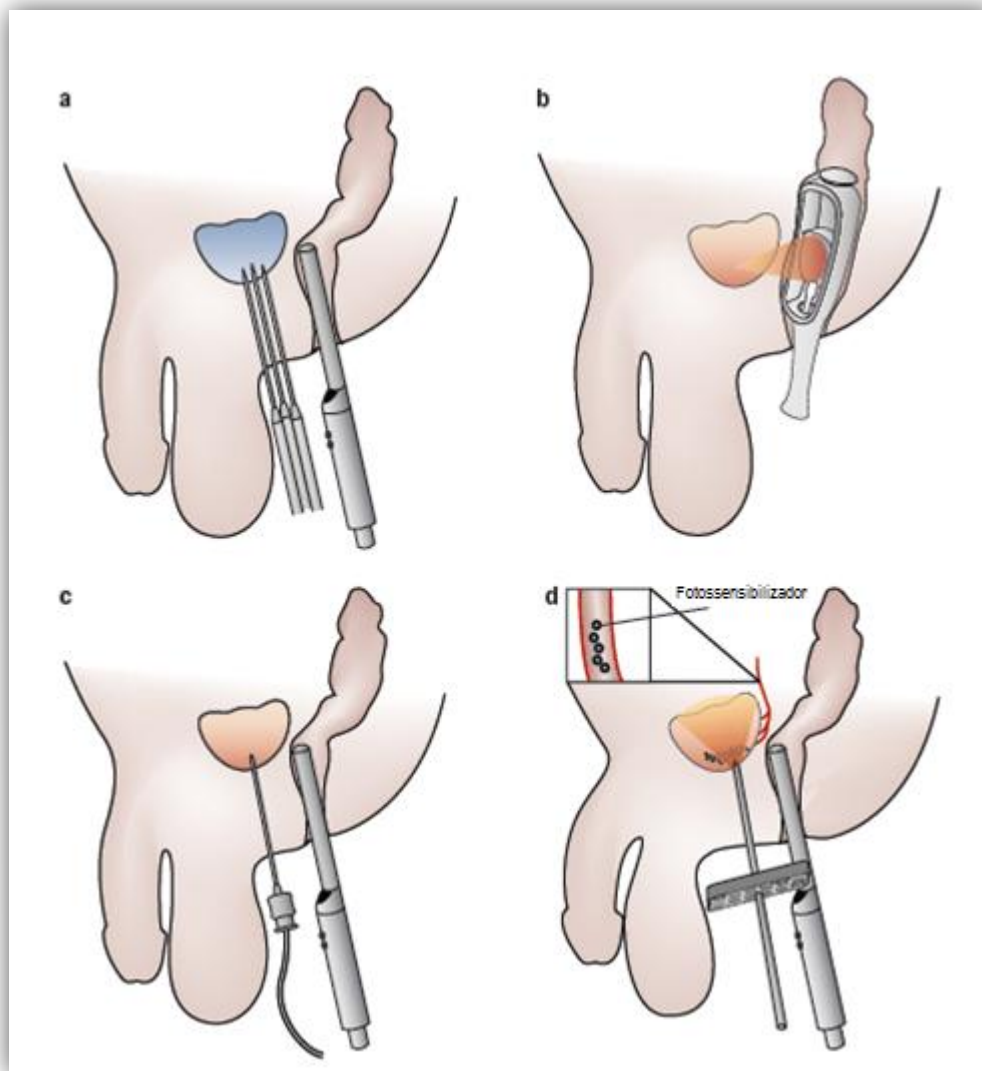
O candidato ideal a tratamento localizado obedece, à partida, aos critérios expostos na seguinte tabela.

<b>Tabela 3 - Os candidatos ideais a terapia focal</b>	
<b>PSA</b>	▪ PSA < 10 ng/mL, PSAD < 0,15 ng/mL/g
<b>Estadio Clínico</b>	▪ T1NxMx ou T2aNxMx
<b>Avaliação patológica / score de Gleason*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3+3 ou menos (sem grau 4 ou 5)</li> <li>▪ Não mais do que duas regiões adjacentes positivas para carcinoma</li> <li>▪ O comprimento total do tumor &lt; 10 mm e &lt; 7 mm em qualquer fragmento; &lt; 1/3 dos fragmentos positivos para carcinoma</li> </ul>
<b>Imagem radiológica (RM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maior dimensão &lt; 15 mm, se volume da próstata &gt; 25 gramas ou &lt; 10 mm, se o volume &lt; 25 gramas</li> <li>▪ Contacto capsular &lt; 5 mm em imagens axiais</li> <li>▪ Sem sinais de extensão extracapsular ou invasão das vesículas seminais</li> </ul>
*esquema de biópsia de no mínimo 10 fragmentos, além de dois adicionais por cada 10 gramas numa próstata > 40 gramas (máximo de 18 fragmentos)	

Adaptado de Sartor (2008)

Como, de facto, a cirurgia parcial da próstata não é possível dada a localização do carcinoma na periferia da glândula e cujo acesso implica uma morbilidade idêntica àquela que se obtém com a sua remoção total, a terapêutica focal nas suas várias modalidades oferece a única solução para o tratamento parcial. Estas novas técnicas devem ser facilmente utilizadas e serem capazes de, de forma confiável, destruir as células cancerígenas. Além disso, os materiais necessários à aplicação destas terapêuticas devem ser colocados e dirigidos por imagem, de forma a acompanhar a ablação do tecido em tempo real e impedir que a energia libertada durante o procedimento escape para fora da zona alvo.

A importância da modalidade energética que está a ser utilizada para a terapia focal não pode ser subestimada e os clínicos devem estar cientes dos recursos, das vantagens e das desvantagens da terapêutica em causa antes de a iniciar. As modalidades disponíveis que têm sido estudadas até o momento incluem a crioterapia, o ultra-som focalizado de alta intensidade, a ablação por laser e a terapia fotodinâmica (Lindner et al., 2010) (figura 2).



Adaptado de Lindner et al. (2010)

**Figura 2** - Modalidades ablativas disponíveis para o tratamento focal de carcinoma da próstata. a) na crioblacão, criosondas de árgon são direccionadas para o congelamento do tumor da próstata; b) no ultra-som focalizado de alta intensidade (HIFU), uma sonda de ultras-sons transrectal emite ondas capazes de aquecer o tecido de forma focalizada, destruindo assim as células cancerígenas; c) na ablacão a laser, uma fibra de laser colocado na próstata gera calor, levando à ablacão de tecido no local desejado; d) na terapia fotodinâmica, um fotossensibilizador é administrado por via intravenosa e uma fonte de luz ou energia é aplicada apenas na região da próstata afectada, destruindo assim os tecidos cancerígenos vascularizados que são perfundidos com o fotossensibilizador. Todos os procedimentos são monitorizados com ecografia, e sondas de temperatura no caso da crioterapia e HIFU.

A crioblacão e o HIFU são, hoje, técnicas ablativas baseadas em energia conhecidas e utilizadas por vários cirurgiões no tratamento focal. Já as novas abordagens de ablacão como a terapia fotodinâmica e a laser são mais recentes e carecem de avanços tecnológicos e de aprendizagem. Todas estas abordagens estão ainda no início do seu potencial de desenvolvimento, mas os dados preliminares são já animadores, sugerindo que a terapia focal fornece, efectivamente, uma preservação máxima do órgão e um controlo oncológico satisfatório.

O desafio de aplicar tal abordagem para o tratamento do cancro da próstata tem residido na sua natureza multifocal e no facto de que a maioria dos carcinomas é detectada sem identificação de uma lesão à palpacão ou em estudos de imagem. Alguns autores afirmaram que a terapia focal é inadequada devido a esta multifocalidade.

Posto isto, foi estudada e investigada a hipótese da lesão “index” como possível explicação para 80% do volume tumoral e 92% das invasões extracapsulares. Segundo a

medicina baseada na evidência, o maior foco de tumor na próstata (considerado a lesão “índice”/lesão referência) dirige a progressão do carcinoma (Karavitakis et al., 2010). Essa hipótese sugere que uma única lesão é responsável pela progressão local da doença, metástases e morte. A hipótese também afirma que o carcinoma da próstata multifocal contém micro-tumores que provavelmente representam uma doença clinicamente insignificante. De facto, a lesão referência representa normalmente 80% do volume tumoral, compreendendo os restantes 20% as lesões de menores dimensões (Ohori et al., 2006). Embora a maioria dos carcinomas prostáticos seja multifocal (78%) e bilateral (86%), o volume tumoral, o *score* de Gleason e o estadió histológico são quase, invariavelmente, definidos pelo “índice” supracitado (Aihara et al., 1994). O desafio prende-se, hoje, com a identificação da lesão principal, utilizando técnicas de imagem, biomarcadores ou biópsia. Actualmente, só podemos especular e prever que as lesões visíveis na ressonância magnética (RM) irão coincidir com as encontradas na análise patológica de peças resultantes de prostatectomia radical; sendo, assim, são necessários estudos de imagem que comparem com precisão todas as amostras.

Se a hipótese discutida está correcta, a ablação da lesão dominante controlará a doença, desde que os focos restantes possam ser caracterizados com precisão na avaliação pré-tratamento. Por conseguinte, a presença e o grau de extensão extra-prostática da lesão parecem indicar a prognóstico (Ahmed et al., 2009). A terapia focal é, em parte, considerada possível devido a esta hipotética presença de uma lesão referência. Contudo, são necessários estudos prospectivos mais alargados para investigar esta teoria.

A definição de terapia focal em si não está bem estabelecida e, posto isto, surgiram diferentes nomenclaturas para a terapia focal minimamente invasiva, o que conduziu a uma ampliação da definição. Muitos clínicos consideram o “tratamento da lesão-alvo” como a terapia focal “pura”, o qual visa a ablação selectiva da lesão dominante, enquanto se preserva

ao máximo os tecidos saudáveis em volta, com a oportunidade de re-tratamento noutras regiões da glândula onde o tumor possa ser posteriormente detectado. Segundo Ward & Jones (2010), a terapia de hemiablação e a terapia subtotal glandular, onde é poupado pelo menos um feixe neurovascular, são também utilizadas no tratamento do carcinoma da próstata. A extensão do tratamento para além de uma abordagem puramente focal tem em conta o facto de, como já referido, a doença ser em muitos casos polifocal e de que tratar uma área mais abrangente dará uma maior certeza de cura.

A adopção bem sucedida da terapia focal para o tratamento do cancro da próstata irá depender de várias questões críticas: 1) se se consegue identificar com precisão o índice de lesões no interior da próstata, 2) se se pode confiar nas imagens tumorais obtidas através da imagiologia 3) qual a eficácia da técnica ablativa a longo prazo, 4) se é executado um acompanhamento adequado dos pacientes tratados com terapia focal, e 5) quais as limitações do PSA após a terapia e como detectar a doença recorrente/persistente (Turpen & Rosser, 2009).

Esta abordagem é, com todas as vantagens e desvantagens até hoje relatadas, a promessa de um tratamento futuramente confiável e vantajoso para o carcinoma da próstata inicial, o que satisfaz o desejo de médicos e pacientes na busca pela cura destas neoplasias.

### **3.1. Prostatectomia radical (RP)**

A prostatectomia radical é, actualmente, aceite como o *gold standard* do tratamento cirúrgico do carcinoma da próstata localizado, desde que Walsh & Donker (1982) a introduziram pela primeira vez. Apesar das várias modificações que foram adicionadas à técnica original, o princípio do controlo local do tumor com menor morbilidade, incluindo a preservação da função sexual, sempre foi mantido; e neste sentido, os esforços para reproduzir os resultados da RP com técnicas menos invasivas têm sido tentados. Foi assim que, à luz da modernidade e do avanço tecnológico, surgiram os procedimentos alternativos: a prostatectomia radical laparoscópica e a prostatectomia assistida por robot.



### **3.1.1. Prostatectomia radical laparoscópica (LRP)**

Um interesse crescente na LRP foi aumentando progressivamente entre os urologistas logo após o primeiro relatório de viabilidade executado por Schuessler (1997) e a primeira padronização da técnica elaborada por Guillonnet al. (1999).

Em 1997, Gaston, que tinha uma vasta experiência na reconstrução do pavimento pélvico por via laparoscópica, deu início a um estudo utilizando a LRP (Rassweiler et al., 2006). Mas, foi um ano mais tarde que Guillonnet al. detalharam a LRP transperitoneal passo a passo. Esses estudos foram, imediatamente, seguidos por vários grupos europeus. E, após a década de 1990, a LRP tornou-se mesmo, em alguns centros, o tratamento cirúrgico de escolha para o tratamento do carcinoma da próstata localizado.

O procedimento pode ser realizado utilizando uma abordagem transperitoneal ou extraperitoneal directa. Um estudo recente que comparou as duas abordagens relatou não haver diferenças a nível da perda sanguínea, taxa de margens positivas ou complicações (Erdogru et al., 2004).

A abordagem considerada pura contempla a laparoscopia extraperitoneal que, hoje em dia, utiliza tecnologias dotadas de funções como a tridimensional (3-D) da visão (sistema *Viking*) e a articulação de instrumentos - com sete graus de liberdade de movimento. Além disso, o procedimento incorpora um dissector de água de alta pressão, que oferece uma potencial melhor preservação dos nervos.

Após a laparoscopia, o paciente é alimentado na noite após a cirurgia e tem alta no primeiro ou segundo dia pós-operatório. O cateter de Foley, introduzido pré-operatoriamente, é removido uma a duas semanas após a cirurgia (Pow-Sang et al., 2007).

No pós-operatório é possível a ocorrência de algumas complicações, como sejam as gastrointestinais, urológicas e vasculares e, as mais relatadas, a incontinência urinária e a

disfunção erétil (tabela 4). As taxas de incontinência relatadas na literatura indicam que a LRP parece, inicialmente, oferecer uma recuperação da continência mais célere em relação à RP. No entanto, o número de pacientes continentos aos 12 meses de acompanhamento é semelhante nas duas técnicas, e a gravidade da incontinência parece ser semelhante após os dois procedimentos (Anastasiadis et al., 2003).

A impotência sexual é outra importante complicação. Na prostatectomia laparoscópica é realizada a manobra de dissecação dos pedículos de forma anterógrada, libertando o feixe neurovascular lateral e permitindo a dissecação da próstata – manobra responsável, em muitos casos, pela disfunção erétil adquirida. Recentemente, Ong et al. (2004) apresentaram um estudo, num modelo experimental canino, no qual se verificou que o uso de fontes de energia hemostáticas (monopolar, bipolar ou ultra-som), durante a separação do feixe neurovascular foi significativamente associado a uma diminuição da resposta erétil à estimulação do nervo cavernoso. No entanto, o uso de dissecação convencional com fios de sutura hemostática não comprometeu a resposta erétil à estimulação. A técnica laparoscópica actual utiliza, aquém desta importante matéria, a cauterização eléctrica monopolar ou bipolar, ou a energia de ultra-som, causando efeitos nefastos na função sexual dos doentes.

A comparação de resultados não é fácil porque a maioria das séries da LRP incluem dados de preservação da função erétil e taxas de erecção espontânea apenas em pequenos subgrupos de pacientes. Além disso, a valorização da potência sexual depende da função sexual pré-operatória, idade do paciente, grau de preservação do feixe neurovascular e acompanhamento, uma vez que a função erétil pode retornar meses ou anos após a cirurgia (Curto et al., 2006). Dado isto, muitos especialistas concordam que, pelo menos, 18 meses de seguimento são necessários para avaliar os resultados relativos à função erétil de forma adequada (Curto et al., 2006).

Na seguinte tabela, estão resumidos os resultados relativos a esta técnica cirúrgica.

**Tabela 4 – Resultados da prostatectomia radical laparoscópica**

	Pacientes do estudo, <i>n</i>	Tempo operatório, <i>min</i>	Taxa de transfusão, %	Permanência hospitalar, <i>dias</i>	Complicações GI %	Continência urinária (aos 12 meses) %	Função erétil (aos 12 meses) %
Lein et al.	1000	266	2,2	7	4,2	76	NA
Rozet et al.	600	173	1,2	6,3	0,7	84	64
Stolzenburg et al.	700	151	0,9	NA	0,7	92	47
Rassweiler et al.	5824	196,4	4,1	NA	3,1	84,9	52,5

NA: não aplicável, não discutidos no estudo; *n*: número; *min*: minutos; GI: gastrointestinais

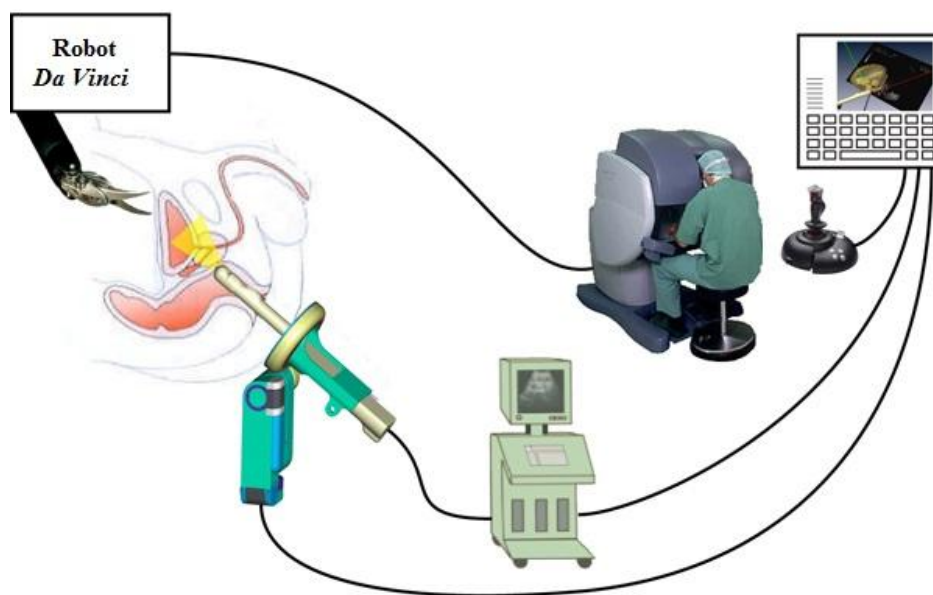
Adaptado de Pow-Sang et al. (2007)

A transição da RP para a LRP faz-se à custa de programas orientados de aprendizagem e treino, e a aquisição das competências básicas pressupõe-se medianamente simples, mas altamente relacionados com a prática. Os resultados obtidos são dependentes do operador e da tecnologia.

### 3.1.2. Prostatectomia laparoscópica assistida por robot (RALP)

Vários urologistas abriram o caminho na cirurgia robótica clínica há quase 20 anos. A prostatectomia radical assistida por robot é o procedimento de robótica mais comum no mundo, particularmente nos Estados Unidos. Embora a RALP constitua apenas 10% do volume total de prostatectomias radicais, realizadas sobretudo por urologistas americanos, a sua proporção tem aumentado significativamente e, em paralelo, a proporção das cirurgias de prostatectomia radical (incluindo a LRP) tem diminuído (Dasgupta & Kirby, 2009).

Esta nova modalidade, realizada com o sistema *Da Vinci* (figura 3), traduz-se numa prostatectomia mais anatómica, mais fácil de aprender, e mais reproduzível do que a LRP.



Fonte: Urobotics [Online] Maryland: Baltimore, 2005. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em:

<http://urobotics.urology.jhu.edu/projects/T-RALP/index.php>

**Figura 3** – Representação do sistema robótico *Da Vinci*

A RALP tem atraído a atenção dos urologistas dispostos a superar mais rapidamente a curva de aprendizagem associada à LRP e a tirar partido da vantajosa visão tridimensional (3D), dos sete graus de liberdade de movimento (que imitam os movimentos executados durante a cirurgia aberta), da ausência de tremor e do padrão ergonómico muito superior em relação à laparoscopia. Estas vantagens favorecem o cirurgião no sentido de, facilmente, conseguir efectuar manobras complexas, tais como uma sutura intracorpórea e nós. Esta modalidade cirúrgica aparece assim como o grande equalizador entre o procedimento laparoscópico altamente qualificado e a técnica aberta (mais difundida). Na verdade, a RALP evoluiu como o passo seguinte óbvio da LRP, sendo apenas impedida pelo investimento inicial de capital e custos de manutenção elevados.

Apesar disto, a aceitação da RALP na Europa e noutros locais do mundo tem sido um processo mais lento por três razões principais. Em primeiro lugar, a experiência adquirida na LRP rendeu excelentes resultados. Em segundo, há custos extremamente elevados envolvidos na utilização de um sistema robótico. E, finalmente, a relação volume-resultado é um problema, segundo o qual os centros menores têm encontrado dificuldades para superar as suas curvas de aprendizagem.

Desde a primeira RALP realizada com sucesso por Binder e Kramer (2001), que a assistência robótica mudou consideravelmente a abordagem cirúrgica do carcinoma da próstata localizado.

A literatura recente tem feito a comparação entre a RP e a RALP. Vários estudos foram levados a cabo comparando as duas técnicas. No Instituto de Urologia de Vattikuti, um único estudo fez a comparação directa entre as técnicas realizadas por um só cirurgião e os restantes comparam a RP realizada por um grupo de cirurgiões e a RALP realizada por um outro grupo. Segundo os resultados obtidos e publicados, as taxas de margem positiva para a RP são de 20% a 22% e para a RALP de 17% a 30%. Embora a perda de sangue seja superior na RP, o

tempo de cirurgia é geralmente mais longo na RALP. O tempo de internamento é mais curto para a RALP do que para a RP (Ahlering et al., 2004; Kaul et al., 2006) - tempo médio de permanência hospitalar de 1,5 dias para a RALP e de 2,3 dias para a RP (Menon et al., 2007).

Menon et al. (2007) apresentaram a maior série consecutiva de RALP durante um período de seis anos. 2 766 homens submeteram-se a RALP com um seguimento de cinco anos. Os primeiros 200 e os últimos 200 pacientes foram comparados com o objectivo de determinar o impacto da experiência adquirida e a melhoria qualitativa da técnica. Os tempos operatórios médios da RP e da RALP foram de 154 e 116 min, respectivamente. Na RALP, a perda sanguínea média foi estimada em 100 mL e 96,7% dos pacientes receberam alta hospitalar 24 horas após a cirurgia. Num acompanhamento médio de 22 meses, 7,3% dos homens apresentavam recidiva bioquímica de PSA e a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 84%. Esta análise confirmou assim que, com o aumento da experiência na execução da RALP, pode ser alcançada uma melhoria ainda mais substancial nos parâmetros patológicos e funcionais.

Estudos ainda mais recentes revelaram que as taxas de continência urinária e preservação da função erétil são relativamente similares tanto na RP como na RALP. Segundo Ahlering et al. (2004), a continência urinária situa-se nos 75% aos 3 meses para a RP e nos 76% aos 3 meses para a RALP. Estudos de Tewari et al. (2007) relataram uma potência sexual de 50% aos 700 dias nos pacientes submetidos à RP e de 50% aos 340 dias nos submetidos à RALP.

Tewari et al. (2007) descreveram a técnica de puboperineoplastia (onde se faz uma sutura contínua entre a bexiga, o arco tendinoso, os ligamentos puboprostáticos, o músculo puboperineal e o tecido conjuntivo, a fim de restaurar o apoio medial periuretral) e relataram taxas de continência inicial de 30%, 60%, 88% e 95% nas semanas 1, 6, 12 e 18, respectivamente. *A posteriori*, descreveram a reconstrução total anterior e posterior em torno da uretra posterior e a sua relação com o comprimento uretral e continência. Nos 274 pacientes que se submeteram a RALP, os comprimentos dos esfíncteres foram medidos,

através de imagens obtidas por RM, como a distância do ápice da próstata até ao bulbo do pênis. A continência foi definida como a necessidade zero de fralda ou de um único resguardo. A taxa de continência do grupo com o esfíncter de menores dimensões (<14 mm) foi de 47% para a técnica de controlo (sem reconstrução), 81% para a reconstrução anterior e 90% para a reconstrução total. A taxa de continência no grupo com um esfíncter mais longo (>14 mm) foi de 80% para a técnica de controlo, 83% para a reconstrução anterior e quase 99% para a reconstrução total. Os pacientes submetidos a reconstrução total relataram um retorno precoce da continência (Nguyen et al., 2008).

Há uma tendência na LRP e na RALP para causar lesões da uretra devido à tracção excessiva durante a tentativa de se ganhar o comprimento máximo possível. Actualmente, os cirurgiões que executam a prostatectomia robótica procuram alcançar uma continência urinária mais precoce, e relatos recentes indicam que esta é, de facto, viável.

No pós-operatório, a potência sexual precoce, com ou sem toma concomitante de um inibidor de fosfodiesterase-5 (PDE5), parece ser melhor com a RALP que com a RP ou a LRP. Com a preservação bilateral dos nervos, aproximadamente 90% dos pacientes podem, eventualmente, atingir o coito (Kaul et al., 2006). Isto indica que, talvez, as ferramentas mais versáteis e a melhor visão da RALP possam render melhores resultados funcionais quando os cirurgiões passam a executar esta técnica. Mas, é essencial um maior seguimento com questionários validados para comprovar estes resultados.

É, também, importante evitar o uso de energia térmica durante a separação e preservação dos nervos. Ahlering et al. (2008), relataram os efeitos deletérios da cauterização na função erétil e, recentemente, actualizaram os resultados de pacientes nos quais a cauterização quer monopolar quer bipolar tinha sido utilizada para preservar os nervos. Aos 3, 9 e 15 meses, apenas 8,3%, 14,7% e 43,2% mantinham erecção. No entanto, aos 24 meses, 50% dos indivíduos com preservação unilateral do nervo e 68% com preservação bilateral eram

sexualmente potentes, com uma média do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) de 18,4 e uma erecção com uma firmeza de 75% - 100% do valor basal. Isto sugere que a lesão dos feixes neurovasculares geralmente não é permanente e que a recuperação pode ocorrer até aos 2 anos. Na experiência relatada com técnicas não térmicas utilizadas na manutenção dos nervos, os pacientes com poupança unilateral do nervo apresentaram um tempo de recuperação da potência sexual de 6-12 meses, o que corresponde a um intervalo de tempo significativamente superior do que o daqueles que foram submetidos a preservação bilateral. A erecção pode ser alcançada em pacientes previamente potentes com o recurso a “fisioterapia peniana” pró-activa.

Na tabela seguinte, encontram-se esquematizados os resultados dos estudos anteriormente citados.

<b>Tabela 5 - Resultados da prostatectomia laparoscópica robótica</b>							
	<b>Pacientes do estudo, n</b>	<b>Tempo operatório, min</b>	<b>Perda de sangue, mL</b>	<b>Permanência hospitalar, dias</b>	<b>Margem positiva, %</b>	<b>Relações sexuais a 1 ano, %</b>	<b>Continência urinária, %</b>
<b>Menon et al.</b>	<b>30</b>	<b>288</b>	<b>329</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>1,5</b>	<b>26</b>
<b>Menon &amp; Tewari</b>	<b>200</b>	<b>160</b>	<b>153</b>	<b>1,2</b>	<b>6</b>	<b>64 (&lt; 60 anos aos 6 meses) 38 (&gt; 60 anos aos 6 meses)</b>	<b>96 (6 meses)</b>
<b>Tewari et al.</b>	<b>200</b>	<b>160</b>	<b>153</b>	<b>1,2</b>	<b>9</b>	<b>50 (340 dias)</b>	<b>50 (44 dias)</b>
<b>Ahlering et al.</b>	<b>60</b>	<b>231</b>	<b>103</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>NA</b>	<b>76 (3 meses)</b>
<b>Kaul et al.</b>	<b>154</b>	<b>122</b>	<b>111</b>	<b>1,1</b>	<b>5</b>	<b>96</b>	<b>97 (1 ano)</b>
<b>NA: não aplicável, não discutidos no estudo; n: número; min: minutos; mL: mililitros</b>							

Adaptado de Robinson & Moul (2007)

Muitos médicos presumem ainda que a RALP está associada a menor morbidade e a menor dor pós-operatória que a RP. Um estudo recente mostrou que o uso perioperatório de



narcóticos e a dor relatada pelo paciente são baixos, independentemente da abordagem cirúrgica utilizada/escolhida para a prostatectomia radical. Com efeito, houve uma diferença estatisticamente significativa, ainda que bastante pequena, entre as duas modalidades no que diz respeito ao dia da cirurgia, com a RALP a proporcionar menos dor. Contudo, não houve uma diferença estatisticamente significativa no 1º dia pós-operatório ou nos dias seguintes. Tanto o grupo da RP como o da RALP relataram uma dor de intensidade inferior a três numa escala de dez pontos (Webster et al., 2005).

De forma a resolver problemas de comparabilidade, observa-se ainda, no presente ano, a recolha activa dos resultados de vários estudos em curso e dos dados sobre a qualidade de vida. Na mente de alguns especialistas, a RALP é mais invasiva do que a RP, pois geralmente converte uma abordagem retroperitoneal pura numa cirurgia transperitoneal. Mesmo que as complicações intestinais nesta abordagem sejam baixas (1% a 5%), o processo suscita possibilidades de morbilidade para estes pacientes, os quais, de outra forma, nunca experienciariam tais complicações. A par disto, existe também uma preocupação teórica sobre a exposição da cavidade peritoneal a células de carcinoma da próstata e a potenciais sequelas desconhecidas a longo prazo.

O procedimento exigido na RALP levou muitos cirurgiões especialistas em RP a promoverem a modificação das técnicas - incisão menor, infiltração de anestesia local na incisão, hemodiluição normovolémica intra-operatória para evitar a transfusão, e melhores vias de cuidados.

Os cirurgiões que são experientes em ambos os procedimentos cirúrgicos (RP e LRP) podem, sem grandes dificuldades, fazer uma transição fácil para a robótica e até mesmo melhorar os seus resultados (Ferlay et al. 2007). No entanto, embora a maioria dos artigos anteriores tenha demonstrado óptimos resultados relativos a cirurgiões experientes em cirurgia aberta que fizeram a transição para RALP, a literatura recente indica que a introdução

da RALP com um programa estabelecido de LRP também se pode traduzir por taxas de sucesso apreciáveis.

Um curto período de anos bastou para que a RALP esteja agora a ser utilizada em todo o mundo. As séries efectuadas asseguram resultados consistentes e suficientes para demonstrar a segurança, eficiência e reprodutibilidade do procedimento. No entanto, esta nova modalidade deve ser abordada com algum grau de cautela. Embora uma transição efectiva possa ser efectuada a partir da RP e da LRP para a RALP, os resultados podem ser tão dependentes do operador como da própria tecnologia.

### 3.2. Radioterapia Externa (RT)

Actualmente, o carcinoma da próstata localizado pode ser tratado por uma variedade de modalidades terapêuticas, entre as quais os métodos mais frequentemente utilizados: a radioterapia (RT) e a prostatectomia radical. A RT apresenta-se como alternativa à cirurgia, uma vez que aquela abordagem pode fornecer excelentes resultados em pacientes cuidadosamente seleccionados (Pisansky et al., 2006).

As duas principais modalidades de aplicação da RT para o tratamento do carcinoma da próstata localizado são a radioterapia externa (raios-x externos gerados por um acelerador linear) e a braquiterapia intersticial (implantação transperineal de sementes radioactivas intersticiais directamente no tumor).

A radioterapia externa do carcinoma da próstata testemunhou grandes avanços ao longo das últimas duas décadas. Embora a probabilidade de erradicar o carcinoma da próstata se eleve aumentando a dose de radiação, na radioterapia clássica o uso de doses superiores a 70 Gy tem como resultado altas taxas de toxicidade. A proximidade da próstata à bexiga, recto, feixes neurovasculares e tecido erétil do pénis - estruturas rádio-sensíveis -, torna evidente o risco de potenciais complicações gastrointestinais, genito-urinárias e sexuais, em todos os pacientes submetidos à radioterapia externa.

Com efeito, o desenvolvimento da técnica foi necessário, de forma a diminuir as taxas de complicações e a melhorar o controlo local da doença. Por um lado, encontra-se a criação da técnica guiada por imagem que assegurou aos radioterapeutas a emissão de radiação através de planos de tratamento cada vez mais precisos. Por outro lado, encontram-se métodos mais modernos da radioterapia, como sendo a RT tridimensional conformada e a IMRT (*intensity modulated RT*) (Arai, 2007).

Independentemente de qual destas técnicas específicas é utilizada, estas são eficazes ao atingir a próstata, poupando significativamente os tecidos adjacentes.

O futuro da radioterapia no tratamento do carcinoma prostático clinicamente localizado parece bastante promissor para os próximos anos. Devido às mais recentes modalidades, as taxas de cura melhoraram substancialmente com doses crescentes, sem aumento da morbilidade (Shu et al., 2001).

A próxima geração de sistemas de planeamento, os chamados “sistemas de planeamento de radioterapia tetradimensional conformada” estão já em desenvolvimento. Estes avanços tecnológicos irão permitir a reconstrução e cálculo, em tempo real, da emissão das doses de radiação tendo em conta a anatomia do paciente e os movimentos orgânicos, o que abrirá as portas para uma “radioterapia adaptativa”, com o ajuste diário da prescrição de dose (Pouliot et al., 2005).

### **3.3. Braquiterapia**

É hoje sabido, concluídas que estão fases de estudo e aplicação clínica, que após a terapia convencional com a radioterapia externa, as complicações locais são comuns e, por isso, os esforços para reduzir a morbidade do tratamento radioactivo conduziram-nos a terapias cada vez mais específicas, dirigidas ao paciente e à doença, das quais é exemplo a braquiterapia. As complicações locais podem ser menos frequentes com esta técnica, uma vez que se dirige de forma mais precisa ao tumor e onde uma dose de radiação substancialmente menor atinge os tecidos vizinhos (Zeleftsky et al., 2007).

A braquiterapia (terapia “fechada”) da próstata é, hoje, utilizada como uma opção de tratamento curativa para carcinomas localizados. As taxas de controlo bioquímico são relatadas como sendo excelentes e equivalentes às da prostatectomia radical e da radioterapia externa (Khaksar, 2006). Posto isto, é ao discutir as opções de tratamento com o doente, que questões como pós-tratamento, qualidade de vida e função sexual se assumem cada vez mais importantes e prementes.

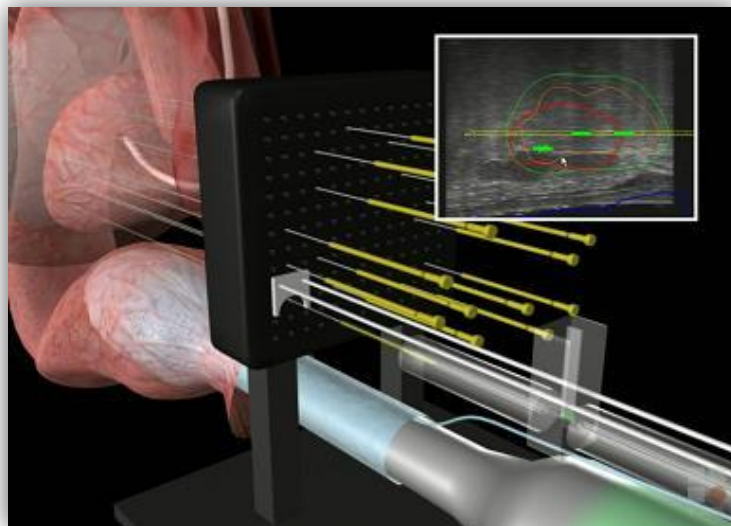
O implante de sementes com elementos radioactivos como o ouro ou o iodo foi, na década de 1960, um método explorado por Scardino e Carlton para tratar carcinomas da próstata (Scardino et al., 1983); sendo que, uma década depois, Whitmore et al. (1972) proclamaram a inserção de sementes de iodo-125 (<sup>125</sup>I) radioactivo como único tratamento, feito, geralmente, através de incisões abertas.

Estas primeiras tentativas de braquiterapia conduziram a resultados considerados inaceitáveis devido à dosimetria de má qualidade. No entanto, uma conclusão era evidente: os implantes de alta qualidade efectuados em pacientes com carcinoma da próstata localizado tinham como resultados taxas de sobrevivência aos 15 anos acima de 70% (Hilaris et al., 1991).

Com os avanços tecnológicos subsequentes, sobretudo no que concerne a exames de imagem, a motivação e acreditação da braquiterapia como tratamento para o carcinoma da próstata foi renovado. E, assim, com a possibilidade de ser realizada sob monitorização simultânea de ecografia transrectal, a braquiterapia revestiu-se de interesse.

Foi, efectivamente, com o desenvolvimento de uma abordagem transperineal eco-guiada que foi possível a reunião dos meios para a obtenção de uma qualidade de implantação muito elevada nos pacientes em regime de ambulatório.

O objectivo desta terapêutica é implantar directamente na próstata, através de agulhas, várias sementes radioactivas no tumor, minimizando os efeitos colaterais - poupa, potencialmente, a bexiga e o recto. Ao contrário da radioterapia externa, na braquiterapia intersticial a radiação não passa através dos tecidos superficiais para atingir um alvo interno. Em vez disso, a fonte radioactiva (sementes) liberta a maior dose na área íntima à sua localização.



Fonte: Radiation Oncologists, P.C. [Online]. Portland: OR, 2003-2009. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em: <http://www.radiation-treatment.com/images/column/prostate-brachy.jpg>

**Figura 5** – Representação 3D da braquiterapia aplicada ao carcinoma da próstata localizado

A radioterapia externa e a braquiterapia intersticial podem ser usadas isoladamente ou em combinação. Geralmente, a braquiterapia combinada com a radiação externa pode melhorar a eficácia do tratamento em pacientes com doença de grau superior.

A implantação permanente e a implantação temporária representam as duas principais categorias da braquiterapia intersticial. Na implantação permanente - hoje em dia a mais utilizada -, as fontes radioactivas permanecem nos tecidos (embora a libertação de radiação vá diminuindo com o tempo), enquanto no implante temporário, as fontes radioactivas são removidas após a dose de radiação desejada ser alcançada.

A braquiterapia pode ser amplamente representada pela chamada “taxa de dose”. A Comissão Internacional sobre Unidades e Medidas de Radiações refere-se a uma taxa de dose de 40 a 200 cGy por hora (cGy/h) como uma baixa taxa de dose (*low dose rate* - LDR), 200-1200 cGy/h como uma taxa de dose moderada, e superior a 1200 cGy/h como uma alta taxa de dose (*high dose rate* - HDR) (Koukourakis et al., 2009). Quer a implantação permanente quer a temporária podem ser usadas na braquiterapia de pacientes com carcinoma da próstata, com uma dose administrada variável em cada um.

Existem vários métodos actualmente em uso para a implantação permanente de sementes radioactivas. O método popularizado por Blasko et al. (1993) utiliza imagens de ecografia transrectal pré-implantação para calcular um plano de dosimetria e para, no bloco operatório, serem utilizadas para determinar os locais de colocação das sementes.

Stone e Stock (1999) determinaram o número de sementes a ser implantado a partir do tamanho da glândula e do nomograma relatado por Anderson (1976). As agulhas são implantadas utilizando as regras empíricas definidas por Patterson e Parker, na década de 1930 (Fletcher, 1980). Já Kaplan et al. (2000) descreveram um método em que o plano de dosimetria é calculado durante o exame. Foram desenvolvidos programas de computador que utilizam algoritmos sofisticados para otimizar a dosimetria. Também têm sido descritos

outros métodos para o implante de sementes utilizando a TAC (Koutrouvelis, 1998) e a RM intra-operatória (Saul et al, 2004).

A braquiterapia intersticial permanente utiliza o iodo-125 ou o paládio-103 ( $^{103}\text{Pd}$ ) como fontes radioactivas para casos que envolvam uma muito baixa taxa de dose (ou seja, inferior a 40 cGy/h) (Koukourakis et al., 2009). Pelo contrário, na braquiterapia de alta taxa de dose executa-se a colocação temporária de irídio-192 radioactivo ( $^{192}\text{Ir}$ ) em cateteres flexíveis inseridos nas agulhas em várias posições por períodos de tempo variáveis, na ordem dos segundos a minutos, o que proporciona uma alta dose de radiação num curto período.

Os factores de prognósticos pré-tratamento, que incluem o PSA, o exame clínico, o *score* de Gleason, a percentagem de fragmentos de biópsia positivos e a idade, têm sido utilizados para definir grupos de risco em relação aos achados patológicos no momento da cirurgia e da recidiva bioquímica do PSA após RT ou cirurgia radical. Não existe consenso na definição destes índices de prognósticos. No entanto, é de comum acordo que um “baixo risco” (definido como baixo risco para doença extracapsular e uma alta probabilidade de sobrevivência livre de doença após o tratamento) inclui pacientes com doença de estadio T1-T2 clínico, um *score* de Gleason menor que seis, e um PSA pré-tratamento menor que 10 ng/mL.

O PSA é o marcador mais útil para avaliar uma eventual recidiva. Existe a ideia geral que o aumento PSA após o tratamento é um precursor para uma eventual recorrência clínica. Por norma, uma elevação dos níveis de PSA após a irradiação prediz uma recidiva local ou metástases à distância, ou ambas (Kaplan et al., 1993). No entanto, a variação do PSA, sobretudo em níveis reduzidos, faz com que a interpretação dos valores seja algo problemática. Além disso, a supressão do PSA ainda com ciclos mesmo que curtos de hormoterapia, pode complicar a interpretação dos resultados. A definição da própria falha do tratamento é ainda controversa. Níveis de 0,5 ou 1,0 ng/mL foram, então, sugeridos como o



limiar absoluto após o tratamento (Borghede et al, 1997). E, mais tarde, a ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) propôs que a falência bioquímica após a RT fosse definida com três aumentos consecutivos do PSA, tendo a recidiva ocorrido na data correspondente à média entre as datas do nadir e da primeira elevação do PSA.

Vários estudos clínicos randomizados demonstraram melhores resultados nos homens que recebem a terapia da privação androgénica (ADT) em combinação com a braquiterapia da próstata para “reduzir” a glândula - cada vez mais homens estão a ser tratados desta forma. Os efeitos da ADT foram analisados em três resultados distintos : (1) volume da próstata, (2) morbidade e (3) sobrevivência livre de doença. Há evidências de que o volume da próstata é reduzido em 25% a 40% após 3 meses de privação. No entanto, outras sugerem que a terapêutica de privação androgénica está associada a morbidade aguda urinária aumentada e a diminuição da função erétil após braquiterapia.

Importa saber ainda que existem candidatos ideais a este tipo de tratamento, nomeadamente doentes com mais de 65 anos, mas com uma expectativa de vida (condições clínicas) de pelo menos 10 anos e risco cirúrgico razoável, com um tumor de baixa agressividade e com uma próstata de dimensão inferior a 60 gramas, para assegurar uma actuação eficaz das sementes. Como fica bem claro, apenas alguns pacientes irão beneficiar deste método. Para os que não se encaixam nas condições ideais, não haverá benefício algum. Esta selecção rigorosa é necessária para que o tratamento seja bem sucedido (tabela 6).

<b>Tabela 6 - Critérios de selecção para braquiterapia permanente da próstata</b>	
<b>Critérios de exclusão clínica</b>	Expectativa de vida < 5 anos Loca de RTU grande ou mal cicatrizada Risco operatório inaceitável Metástases à distância
<b>Contra-indicações Relativas para Braquiterapia</b>	Doentes com risco aumentado de complicações: Grandes lobos médios Irradiação pélvica prévia Score da AUA elevado Antecedentes de múltiplas cirurgias pélvicas Diabetes grave com dificuldade de cicatrização Dificuldades técnicas que podem resultar em cobertura de dose inadequada Prévia ressecção transuretral da próstata (RTU) Volume prostático > 60 cc na altura do implante Lobo médio proeminente Vesículas seminais positivas
<b>Braquiterapia como monoterapia</b>	Estadio T1 a T2a e Score de Gleason 2 a 6 PSA < 10 ng/ml
<b>Braquiterapia como "Boost" para Radioterapia Externa</b>	Estadio clínico T2b, T2c ou Score Gleason 8 a 10 ou PSA > 20ng/ml
<b>Outras possíveis indicações para Braquiterapia como "Boost" para Radioterapia Externa</b>	Invasão perineural Biópsia positiva múltipla Biópsia positiva bilateral RM positiva para penetração capsular
<b>Braquiterapia (inclusive combinada com Radioterapia Externa) associada a Privação Androgénica</b>	Doentes com próstata inicialmente grande (>60 cc) que reduziram suficientemente

Adaptado de Nag et al. (1999).

Apesar dos bons resultados da braquiterapia, esta apresenta complicações. As complicações locais agudas e subagudas incluem: retenção urinária aguda, sintomas do trato urinário inferior e sintomas proctológicos, como urgência, hemorragia ou ulceração. As complicações crónicas incluem incontinência urinária e disfunção erétil, sendo que as manifestações urinárias são mais comuns após a braquiterapia do que após a radioterapia externa, especialmente em pacientes com hiperplasia prostática (Nguyen et al., 2009). A maioria dos pacientes não tem efeitos tardios após a braquiterapia.

A incontinência urinária é observada em menos de 5% dos pacientes tratados com braquiterapia HDR isoladamente; e, em geral, os sintomas obstrutivos refractários ao tratamento clínico ocorrem em aproximadamente 2% a 3% dos casos. Contudo, pode ocorrer o aumento da frequência miccional, a nictúria, a disúria e a urgência, a retenção urinária e a hematúria. Estes efeitos tendem a ser suaves e a resolver espontaneamente, mas a recuperação do paciente pode prolongar-se por vários meses (Grills et al., 2004).

Merrick et al. (2003) relataram os resultados de 225 doentes, em média 5,5 anos após a braquiterapia, e compararam os seus sintomas urinários com os de uma amostra de pacientes diagnosticados mais recentemente. Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos.

Uma outra complicação importante é a impotência sexual ou disfunção erétil (DE), definida como a “incapacidade de atingir e manter uma erecção peniana suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória” (NIH Consensus Conference, 1993). A disfunção erétil é uma complicação comum de todas as terapêuticas potencialmente curativas para o carcinoma da próstata e pode ter um efeito adverso na qualidade de vida. A etiologia da disfunção erétil relacionada com o implante não está ainda totalmente esclarecida, mas tudo aponta para uma componente multifactorial. Vários factores têm sido implicados no período pós-implantação, incluindo questões como compromisso vascular e/ou neurogénico local (doença de pequenos vasos e/ou lesões nervosas), bem como causas psicogénicas, (Zelefsky et al., 1998). O bulbo e a crura do pénis (estruturas do pénis proximal) têm sido, a par disto, apontados como factores estruturais específicos implicados no desenvolvimento da disfunção após a braquiterapia. Segundo Martinez et al. (2004), a disfunção erétil permanente, após esta terapia, é estimada em 16% dos pacientes, no entanto, outros estudos apontam para um intervalo percentual entre os 6-53% (Merrick, 2001).

Embora tenha sido relatado que a preservação da função erétil é mais provável após braquiterapia, a incidência de disfunção induzida por esta técnica é realmente maior do que o inicialmente descrito. O citrato de sildenafil e outros inibidores da fosfodiesterase-5 são eficazes em 74% a 81% dos pacientes que cumprem esta terapêutica oral (Merrick et al., 2003).

Hoje, o número de pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica para estadios iniciais de carcinoma da próstata aumentou de forma exponencial, tendo sido relatado um aumento no uso da braquiterapia de 3,1% para 12,0% só na última década (Cooperberg et al., 2004).

Actualmente, a braquiterapia - com o recurso a ecografia transrectal - tem-se tornado ainda mais popular devido à facilidade de execução, à eficácia elevada e à baixa morbidade relatada. No entanto, a sua aplicação é limitada, sendo que raramente é usada para o tratamento de tumores de grandes volumes, como os carcinomas da próstata de alto risco. A sua aplicação major limita-se aos carcinomas localizados, onde esta assume um papel cada vez mais de destaque.

Os recentes avanços tecnológicos em braquiterapia HDR têm aumentado o recurso e aplicação desta abordagem. Os métodos utilizados no tratamento actual permitem a administração de uma dose alta de radiação que está em conformidade com o volume alvo, minimizando a exposição à radiação adjacente de órgãos saudáveis. E porque distribuições de dose optimizadas são calculadas em tempo real, pode ser assegurado um tratamento de alta qualidade.

No entanto, várias questões sobre a braquiterapia HDR continuam ainda a ser investigadas. A dose de radiação ideal e o número de fracções ainda não são conhecidos de forma fidedigna, porque ainda escasseiam comparações directas entre os vários regimes de

tratamento. Ensaios clínicos randomizados são necessários para comparar directamente a braquiterapia HDR com outras formas de tratamento focal para o carcinoma da próstata.

### **3.4. Crioterapia**

A crioterapia (também designada crioablação ou criocirurgia) consiste na destruição localizada de tecido por temperaturas extremamente baixas e posterior descongelamento, o que causa lesão directa das células, assim como lesão secundária pela resposta inflamatória do organismo ao “dano”.

Historicamente, o tratamento com crioterapia foi indicado, principalmente, como um procedimento de segunda linha quando ocorria a recorrência local após a radioterapia. No entanto, mais recentemente tem sido utilizada como tratamento primário para pacientes com carcinoma da próstata localizado.

A primeira aplicação relatada desta técnica dirigida ao cancro é do século 19, quando Arnott (1851) aplicava misturas de sal e de gelo para tratar carcinomas da mama e do colo do útero. Mais tarde, na década de 1960, a técnica foi descrita utilizando uma abordagem perineal aberta e sondas de nitrogénio líquido. O advento destas sondas, em circulação fechada, marcou o início da crioterapia moderna.

Uma das primeiras aplicações desta nova tecnologia foi a crioablação transuretral de tecido de hiperplasia benigna da próstata, logo seguida do tratamento do carcinoma da próstata, tendo este sido relatado com altas taxas de morbilidade.

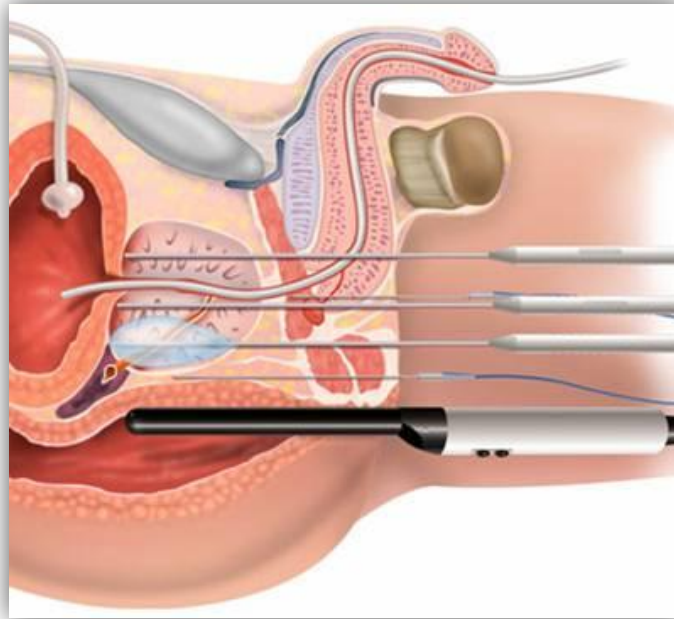
A crioterapia foi, com efeito, a primeira modalidade baseada em energia a ser usada na terapia local do carcinoma da próstata. A abordagem transperineal foi introduzida em 1974, inicialmente através de uma única criosonda digitalmente guiada e reposicionada conforme necessário durante o procedimento. Como o procedimento foi associado a efeitos colaterais significativos, foi abandonado. Em 1988, Onik e Cohen reintroduzem-no aproveitando os vastos avanços tecnológicos da época.

Esta terapêutica é efectuada utilizando criosondas inseridas através do períneo (figura 2a) e imagens de ecografia transrectal para a visualização da glândula. O ressurgimento do interesse na modalidade resultou da utilização da ecografia para acompanhamento em tempo real e monitorização contínua do processo de congelamento, da melhoria técnica das criosondas e da melhor compreensão da criobiologia. Este interesse tem persistido devido à baixa morbidade, às curtas estadias hospitalares, e às altas taxas de biópsias negativas após o tratamento.

As indicações para a crioablação são vastas e contemplam todos os pacientes em que se verifiquem as seguintes condições: carcinoma da próstata de alto risco com contra-indicação para a prostatectomia radical, falha na terapia de radiação (ou radiação externa ou braquiterapia), recorrências locais após a prostatectomia radical, volume da próstata inferior a 40 cc, radiação prévia por carcinoma rectal, testemunhas de Jeová, candidatos não-cirúrgicos com sintomas significativos do trato urinário e necessidade de anticoagulação permanente. Por outro lado, esta nova terapêutica pode estar contra-indicada em pacientes com doença localmente avançada, incontinência e/ou história da fístula anorrectal secundária à doença inflamatória intestinal, antes de ressecção transuretral da próstata (Robinson & Moul, 2007).

A crioterapia é realizada sob anestesia geral ou regional. O sistema de crioablação actual - de terceira geração - contempla: o uso de gás árgon para o congelamento e de hélio para o reaquecimento, a monitorização da temperatura dentro e fora da próstata e um cateter uretral para aquecimento padronizado. O uso do elemento gasoso permitiu uma redução substancial do tamanho das criosondas. Este facto torna possível mais um ciclo de congelamento e de descongelamento rápidos e a colocação de um maior número de sondas. Após a anestesia, o paciente é colocado em posição de litotomia dorsal e a próstata é mapeada com ecografia. Quatro a oito sondas são introduzidas através do períneo para os locais pré-seleccionados na glândula. Após a sua introdução, as sondas são refrigeradas o que resulta na

formação de uma bola de gelo no tecido, a qual é, grosseiramente, visualizada pela ecografia. Dependendo da preferência e experiência do cirurgião, até cinco termopares podem ser colocados na glândula e são usados para minimizar o risco de incontinência ou fístula rectouretral (Robinson & Moul, 2007).



Fonte: New York Cryotherapy Institute [Online]. New York: NY, 2004. [Consultado em 19-03-2011].

Disponível em: <http://www.nycryotherapy.com/images/cryotherapy-prostate-cancer-treatment.jpg>

**Figura 6** – Representação da crioterapia aplicada ao carcinoma da próstata localizado

Actualmente, a crioterapia é controlada com uma combinação de ecografia transrectal e termopares, mas a eficácia de acompanhamento da crioablação em tempo real é limitada pelo facto de que até 99% das ondas sonoras são reflectidas a partir da superfície da bola de gelo próxima à sonda ecográfica, tornando impossível avaliar a adequação do congelamento durante o procedimento (Gowardhan & Greene, 2007). Além disso, a ecografia transrectal não fornece dados confiáveis sobre as temperaturas atingidas, o que não contribui para tranquilizar



o cirurgião e garantir-lhe que o tratamento está completo na zona alvo com danos mínimos nos tecidos fora dela. Assim, a área alvo é monitorizada com o auxílio de uma sonda térmica que é colocada por via percutânea através do períneo e cuja finalidade é medir a temperatura mais baixa encontrada na região que está a ser submetida ao tratamento (Gowardhan & Greene, 2007).

Uma cistoscopia flexível é também feita para garantir que nenhuma das agulhas atravessa, inadvertidamente, a uretra. É na uretra, que um cateter de aquecimento, com fluxo contínuo de líquido quente (39°C - 43°C), é inserido para evitar que esta seja danificada pelo frio. De seguida, gás árgon é distribuído através das sondas gerando temperaturas negativas capazes de congelar e destruir o tecido afectado. Constituem o tratamento dois ciclos de congelamento e descongelamento (Robinson & Moul, 2007).

A eficácia da crioterapia está directamente correlacionada com a taxa de destruição celular e para isso três parâmetros são necessários: a taxa de arrefecimento, a menor temperatura alcançada e a duração do ciclo de congelamento. São necessárias temperaturas abaixo de - 40°C para destruir completamente as células, assim como próstatas com uma massa inferior a 40 gramas, onde a crioablação é melhor executada. Por isso, alguns autores preconizam a privação androgénica neoadjuvante (durante 3-8 meses) para reduzir o tamanho da glândula. O procedimento prolonga-se entre 90 a 120 min e o paciente recebe alta no mesmo dia ou na manhã seguinte com um cateter na uretra, onde deve permanecer 2-3 semanas. Cumpridas estas etapas, os resultados obtidos com a crioablação resumem-se por um lado a uma lesão celular da zona periférica sem necrose e por outro a uma necrose completa das células da zona central, a qual pode ser significativamente ampliada por um segundo ciclo de congelamento.

De acordo com Anastasiadis et al. (2003), deve-se ter cuidados minuciosos, uma vez que o envolvimento do esfíncter urinário externo ou do recto pode ter consequências

devastadoras, incluindo incontinência urinária, perda da função eréctil, e formação de fístula rectouretral. As taxas de complicações não são, por isso, negligenciáveis e têm-se como altamente dependentes do operador. A probabilidade de tais efeitos indesejáveis ocorrerem tem vindo a diminuir com o tempo, reflectindo as vastas melhorias na experiência adquirida e na selecção dos pacientes, bem como os avanços técnicos. Embora a disfunção eréctil seja provável com a ablação total da glândula (80% -100%), o risco de outras complicações é menor quando a crioterapia é usada como terapêutica primária, com risco de incontinência de 3%-5%, dor rectal de 2%-3%, e descamação do tecido com consequente obstrução urinária de 5%. O risco de complicações é maior para os homens tratados com crioterapia após a radioterapia. Ellis et al. (2007) relataram a crioablação focal num grupo de 60 pacientes. 80% destes mantiveram-se bioquimicamente livres de doença aos 15 meses. No entanto, 15 meses de seguimento é um intervalo de tempo demasiado curto e a durabilidade dos resultados a longo prazo não foi sequer estabelecida com biópsias seriadas.

Na tabela apresentada, esquematizam-se as taxas de complicações obtidas nos estudos mencionados.

<b>Tabela 7 – Complicações da crioterapia</b>					
	<b>Pacientes, <i>n</i></b>	<b>Disfunção eréctil, %</b>	<b>Incontinência urinária, %</b>	<b>Fístula GI, %</b>	<b>Descamação do tecido, %</b>
<b>Long et al.</b>	<b>975</b>	<b>93</b>	<b>7,5</b>	<b>0,5</b>	<b>13</b>
<b>Ellis et al.</b>	<b>75</b>	<b>82,4</b>	<b>5,5</b>	<b>0</b>	<b>6,7</b>
<b>Bahn et al.</b>	<b>590</b>	<b>94,9</b>	<b>4,3</b>	<b>&lt;0,1</b>	<b>5,5</b>
<b>Han et al.</b>	<b>122</b>	<b>87</b>	<b>4,3</b>	<b>0</b>	<b>5,8</b>
<b><i>n</i>: número; GI: gastrointestinal.</b>					

Actualmente, muitas evidências sustentam a segurança da crioablação focal através de estudos de Fase I e Fase II. Algumas destas evidências indicam ainda que a crioterapia pode oferecer vantagens sobre a terapia de radiação para o tratamento primário do carcinoma da próstata, mas nem todos os pacientes foram submetidos a biópsia pós-tratamento para avaliar completamente a sua eficácia (Ellis et al., 2007).

As directrizes de 2008 da Associação Europeia de Urologia consideram que a evidência é insuficiente para recomendar o uso da crioablação como o tratamento para o carcinoma da próstata. Por consequência, a sua utilização para o tratamento local deve ser considerada apenas experimental.

Pelo contrário, a Associação Americana de Urologia, que recentemente actualizou a sua “*AUA Best Practice Policy*”, reconhece, agora, a crioterapia como opção de tratamento para o carcinoma da próstata localizado. No entanto, esta instituição alerta para a necessidade de mais estudos serem levados a cabo de modo a utilizar a crioterapia de forma mais confiável como tratamento local desta doença e adverte de que a continuação do seguimento a médio/longo prazo é necessário para avaliar se os sistemas de terceira geração são capazes de fornecer resultados bioquímicos livres de doença duráveis.

Um dos novos desafios será ainda monitorizar a temperatura em tempo real, tanto nos tecidos da próstata como em torno da mesma, de forma a delinear exactamente a temperatura mínima alcançada e para isso tem sido, ultimamente, feito o apelo emergente ao uso da RM. A crioterapia guiada por RM, que tem sido já usada clinicamente para o tratamento de tumores hepáticos, tumores do rim, miomas uterinos e carcinoma da mama, pode não só auxiliar na orientação da agulha, como também, e mais importante, monitorizar o tamanho e o efeito ablativo com a confiança que estruturas próximas não serão prejudicadas, o que perfaz uma melhoraria na destruição do carcinoma, uma redução da morbilidade, e uma evicção de danos nos feixes neurovasculares e recto (Lindner et al., 2010).

Apesar de todos os ensaios clínicos, a crioblação parece menos atraente do que outras alternativas, sobretudo, devido à imprecisão de destruição dos tecidos.

### **3.5. Ultra-som focalizado de alta intensidade (HIFU)**

O ultra-som focalizado de alta intensidade (HIFU) é um tratamento não invasivo e relativamente recente para o carcinoma de próstata localizado (doentes de médio e baixo risco). É já posto em prática em algumas instituições europeias, estando ainda a ser submetido a ensaios clínicos nos Estados Unidos.

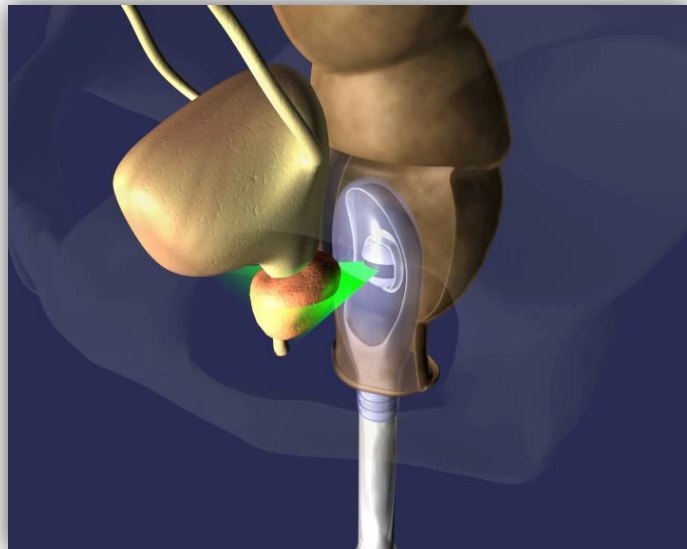
O ultra-som é uma onda de som com frequência superior ao limiar auditivo humano (>16 kHz), e é considerada de “alta intensidade” quando são aplicados mais de 5W de potência por cm<sup>2</sup> : o HIFU utiliza frequências de 0,8-3,5 MHz.

Ao contrário da criocirurgia, em que as sondas devem ser inseridas directamente no tecido prostático, os pacientes submetidos ao HIFU têm uma sonda transrectal inserida. Esta técnica transrectal é bastante adequada dada a posição anatómica da próstata, uma vez que, não existindo estruturas presentes entre o recto e esta, o transdutor pode ser introduzido no recto e interposto a cerca de 5 cm do alvo, levando a que ambos possam ser visualizados na ecografia. Assim, a introdução da sonda transrectalmente torna possível a visualização da próstata e, ao mesmo tempo, o fornecimento da energia necessário para destruir o tecido pretendido (Marberger et al., 2008) (figura 2b). As ondas de ultra-som emitidas a partir do transdutor estão focadas na próstata, de forma a interagir com o tecido para produzir mudanças biológicas. As ondas são absorvidas na zona alvo, levando à destruição do tecido na glândula sem danificar os restantes tecidos no caminho do feixe de ultra-som.

Todo este processo ocorre de duas formas. Em primeiro lugar, o tecido ao absorver as ondas de ultra-som converte-as em calor, atingindo-se uma hipertermia, com temperaturas acima dos 60°C. Este mecanismo (semelhante a um foco de luz a incidir numa lupa de vidro) desnatura as proteínas e culmina numa rápida e irreversível necrose de coagulação. A energia decresce no sentido centrífugo à zona escolhida e, assim, os tecidos que recobrem e

circundam a próstata são minimamente afectados. Isso cria uma fronteira nítida entre o alvo e os tecidos não alvo. O tamanho da lesão térmica pode ser controlado pelo ajuste da potência e pela duração dos pulsos de ultra-som (Kennedy, 2005). Em segundo lugar, a alternância de ciclos de compressão e rarefacção resulta numa cavitação inerte. O stress mecânico e o grau da lesão térmica resultam em necrose da célula por um mecanismo semelhante ao que é conseguido com as ondas de choque na litotrícia (Bailey et al., 2008).

Actualmente, para todos os sistemas de uso clínico, o transdutor é coberto por um preservativo ou balão e só depois inserido no recto. Aí, água fria desgaseificada circula no seu interior, arrefecendo a parede e eliminando qualquer interferência acústica entre o transdutor e a mucosa rectal. Durante o tratamento, a zona de necrose coagulativa expande em direcção ao transdutor e ao recto, facilitando o tratamento dos segmentos posteriores da próstata. No entanto, a destruição da próstata anterior é menos fiável devido à interferência do campo mais próximo de tecido cauterizado e, em pacientes com uma glândula maior, à distância do transdutor.



Fonte: Maple Leaf HIFU Co [Online]. Ontario: Canada, 2010. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em:

<http://www.hifu.ca/images/patient/about-big.jpg>

**Figura 7** – Representação 3D da ablação por HIFU do carcinoma da próstata localizado

A ablação com HIFU é normalmente realizada com o paciente sob anestesia geral ou epidural. Por norma, é colocada uma sonda vesical supra-púbica ou um catéter uretral, e é essencial uma limpeza completa do recto com o recurso a enemas, antes do procedimento, para reduzir a interferência com a sonda. Os pacientes recebem, geralmente, alta no primeiro dia pós-operatório, sem analgésicos e mantendo a drenagem vesical (Marberger et al., 2008).

O primeiro relato da aplicação e ablação de tecido biológico com HIFU foi da responsabilidade de Lynn (1942) e o primeiro ensaio clínico em humanos foi publicado 17 anos depois, quando a técnica foi usada por Meyers et al. (1959) para destruir tecido nervoso. Embora o HIFU tenha sido utilizado para excisar tumores na década de 1950, foi apenas 40 anos mais tarde que investigadores de todo o mundo decidiram iniciar múltiplas tentativas para a ablação de tecidos profundos. Estas investigações eram guiadas por imagem, usando as mais recentes e actualizadas ecografias da época (Haar et al., 1989).

Os primeiros estudos investigaram a eficácia do HIFU no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (HBP) e, logo de seguida, no carcinoma da próstata, por Madersbacher et al. (1995).

A fim de avaliar a eficácia do HIFU, Beerlage et al. (1999) testaram esta técnica em nove pacientes que aguardava uma prostatectomia electiva. O HIFU foi aplicado a um lobo da próstata, enquanto os investigadores determinavam os seus efeitos, sem terem, no entanto, o intuito de destruir todo o tumor. Os pacientes foram então submetidos a uma prostatectomia radical numa média de 9,5 dias mais tarde. A área sujeita aos efeitos do feixe de ultra-sons podia, facilmente, ser reconhecida macroscopicamente, e nenhuma área de tecidos vitais foi observada no interior da necrose hemorrágica. Além disso, foi observada necrose nas vesículas seminais em 55% das amostras, indicando que o tratamento com HIFU poderia atingir estruturas para além das fronteiras anatómicas da próstata. Desde a realização deste

estudo, muitos avanços têm sido obtidos no que respeita às formas de aplicação desta técnica, tornando pouco clara a forma como estes resultados se traduzem no tratamento actual.

Um primeiro ensaio clínico prospectivo, multicêntrico e não controlado foi realizado por Thuroff et al. (2003) envolvendo 402 pacientes tratados. Os pacientes tiveram um seguimento médio de, aproximadamente, 13 meses. Dos 288 pacientes que obtiveram biópsias pós HIFU, 87% destas foram negativas. O valor do PSA foi avaliado três a quatro meses após o tratamento, com um valor médio obtido de 1,8 ng/mL. Os efeitos adversos incluíram: fístula uretrorectal em 1,3% dos casos, incontinência urinária em 13,1%, e retenção urinária. A retenção urinária após o tratamento foi observada em todos os pacientes, os quais foram tratados com uma sonda de Foley por um número médio de cinco dias ou um cateter suprapúbico por uma média de 34 dias. Deve-se notar, contudo, que o protocolo de tratamento evoluiu no decorrer deste estudo, dificultando a interpretação dos resultados e das complicações.

Blana et al. (2004), relataram, também, a sua experiência de cinco anos de tratamento de 146 pacientes com carcinoma da próstata T1-2 N0 M0 comprovado por biópsia, com PSA menor que 15 ng/mL e com um *score* de Gleason inferior ou igual a sete. Neste estudo, 43% dos pacientes receberam a terapia hormonal neo-adjuvante. Depois do tratamento com HIFU, 93,4% dos pacientes apresentaram biópsias de controlo constantemente negativas. O nadir mediano do PSA foi 0,07 ng/mL, o que foi conseguido após três meses, com 56% a terem um nadir de menos de 0,1 ng/mL, 83% com um nadir inferior a 0,5 ng/mL, e 92% com um nadir menor que 1 ng/mL. Aos 22 meses de follow-up, o nível de PSA foi 0,15 ng/mL, com apenas dois dos 137 pacientes a apresentarem um nível superior a 4 ng/mL. De forma a evitar a retenção, eram usadas rotineiramente sondas suprapúbicas e eram retiradas numa média de 12,7 dias. Era, também, necessária a ressecção transuretral da próstata devido a obstrução infravesical em 12% dos pacientes. Inicialmente 10% dos indivíduos tinham incontinência



urinária de esforço, enquanto apenas 6% foram registados no último seguimento. A impotência sexual no pós-operatório foi observada em 53% dos pacientes que eram potentes no pré-operatório. Um paciente desenvolveu uma fístula recto-uretral.

Muto et al. (2008) concretizaram um ensaio clínico em 29 pacientes com carcinoma da próstata localizado, recorrendo ao HIFU para ablação focal e sem prostatectomia radical posterior. Dos 28 pacientes que se submeteram a biópsia da próstata três meses após o procedimento, três (10,7%) foram positivas para carcinoma. 17 pacientes tiveram, seis meses depois do tratamento, uma repetição da biópsia, que foi positiva em quatro casos (23,5%). Quanto às complicações, apenas um paciente apresentava uma estenose da uretra e uma infecção do trato urinário (ITU).

Na seguinte tabela, expõe-se um resumo das complicações obtidas em cada um dos estudos mencionados.

<b>Tabela 8 – Complicações do HIFU</b>						
	<b>Pacientes, <i>n</i></b>	<b>Margem negativa, %</b>	<b>Nadir do PSA, <i>ng/mL</i></b>	<b>Disfunção erétil, %</b>	<b>Incontinênci a urinária, %</b>	<b>Fístula uretro-rectal, %</b>
<b>Thuroff et al.</b>	<b>402</b>	<b>87</b>	<b>1,8 (3-4 meses)</b>	<b>NA</b>	<b>13,1</b>	<b>1,3</b>
<b>Blana et al.</b>	<b>146</b>	<b>93,4</b>	<b>0,07 (3 meses)</b>	<b>53 (no pós- operatório)</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
<b>Muto et al.</b>	<b>29</b>	<b>89,3</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>1</b>	<b>NA</b>
<b><i>n</i>: número; NA: não avaliado.</b>						

Vários estudos estão a ser realizados utilizando a ressonância magnética como um sistema de orientação e usufruindo da termometria para controlar o procedimento.

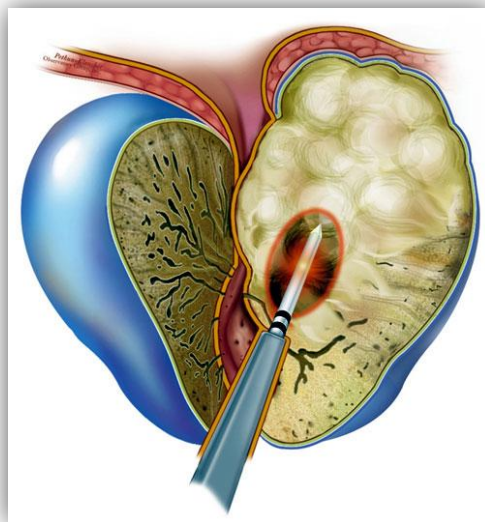
Em curso estão estudos de fase II executados para avaliar a eficácia do HIFU no carcinoma da próstata localizado, bem como questões de segurança, eficácia, confiança nos métodos de imagem e controle do cancro a longo prazo (Ahmed, 2010).

Os últimos resultados de estudos experimentais mostraram que o HIFU induz uma destruição precisa de tecidos malignos, sem aumentar o risco aparente de aparecimento de metástases. Apesar disto, o tratamento com o HIFU continua a ser algo problemático e carente de estudos mais aprofundados. É uma técnica ainda distante do ideal, especialmente no que diz respeito à dificuldade de ablação de toda a próstata - sobretudo as de maiores dimensões (>40g). A utilização do eco-doppler tem sido relatada para visualizar os feixes neurovasculares durante o tratamento e aparenta diminuir a probabilidade de complicações (Chen et al., 2005). A verdade é que as limitações em identificar o tumor com a ecografia permanecem, daí que esta deva ser substituída num futuro próximo pela RM.

### 3.6. Ablação focal a laser (FLA)

Têm sido investigados de forma sistemática desde a década de 1980 (com exceção de alguns antecessores históricos) vários procedimentos térmicos ablativos para o tratamento do carcinoma da próstata e inúmeros relatórios experimentais e clínicos têm sido publicados sobre este assunto. De entre eles, destaca-se a utilização do laser como fonte de energia para ablação tumoral.

A ablação focal a laser (*focal laser ablation* - FLA) é geralmente guiada por ressonância magnética, embora também possa ser utilizada a ecografia. A fibra (ou fibras) de laser é introduzida através do períneo na próstata utilizando uma grade de orientação (figura 2c). A posição da sonda é confirmada com RM, que executa também a monitorização da temperatura em tempo real para verificar se a temperatura correcta é atingida, de forma a destruir o tecido cancerígeno e a minimizar os danos colaterais nos tecidos circundantes (Lindner et al., 2010).



Fonte: Health Communities, Inc [Online]. Houston: USA, 2010. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em:

<http://www.maleinfertilityhouston.com/prostatetreatlg.jpg&imgrefurl>

**Figura 8** – Representação da ablação a laser aplicada ao carcinoma da próstata localizado

A ablação a laser é mais adequada para a aplicação em tecidos com uma taxa de absorção de meios ópticos, mas sem excesso de vascularização, o que limita o tamanho da ablação por excesso de condução de calor. A próstata é, assim, adequada para a ablação a laser, ao contrário do fígado, que é altamente vascularizado. Não é surpresa, portanto, que, logo após o relatório inicial da ablação por laser intersticial em tumores pulmonares por Bown (1983), fossem feitas tentativas no carcinoma da próstata, utilizando um laser Nd: YAG (Beisland & Strandén, 1984).

O primeiro laser comercializado - laser de rubi - foi construído em 1960, e só 3 anos depois McGuff et al. (1963) relataram o seu efeito terapêutico em células de melanoma de hamsters transplantados. De forma a testar a energia laser no tratamento do cancro, seguiram-se mais estudos (McGuff et al., 1965) e esta tecnologia acabou por, rapidamente, ser adaptada a soldagem de tecidos, coagulação e ablação tecidual (Tengroth, 1966). Na próstata, a aplicação do laser foi feita por Costello et al. (1992) para vaporização e ressecção do tecido de hiperplasia benigna da próstata e, mais tarde, para o tratamento do carcinoma da próstata.

Com ponto de partida nos resultados anteriores, foram levados a cabo por Littrup (1988) outros estudos experimentais com a aplicação de fibras de laser Nd: YAG, cujo objectivo era a coagulação do carcinoma da próstata localizado.

McNicholas et al. (1988) realizaram estudos experimentais em cães através de uma ou mais fibras de 150-400 microns de diâmetro, inseridas nas suas próstatas, com 02/01 *watts* (W) de potência para 200-1500 segundos. Após quatro dias, foi encontrada uma coagulação homogénea sem carbonização, com um diâmetro até 1 cm. Na ecografia, puderam também ser encontradas fibras e coagulação. Na histologia, foram encontradas fibrose e degeneração quística.

Em 1990, o método foi descrito como “hipertermia intersticial da próstata” por Steger e McNicholas, que em estudos efectuados em cães com próstatas expostas cirurgicamente,

introduziram várias fibras de 100 a 400 microns de diâmetro, sendo aplicados 1,0 ou 1,5 W de potência e 500-1500 *joules* (J) de energia laser. As medições de temperatura intra-prostática apresentaram valores de até 90°C, o que se correlacionou com a extensão de necrose observada após 1-120 dias. A 10 mm de distância, a temperatura correspondia a 36-38 ° C. Com várias fibras simultaneamente colocadas, foram produzidas lesões mais extensas com cavidade central significativa. Ao exame ecográfico observou-se degeneração quística do tecido e áreas de necrose. O exame histológico confirmou os resultados. Em 1992, três pacientes foram agendados para prostatectomia radical logo após a irradiação do laser com 1000-2000 J de energia aplicados. Assim foi devido a McNicholas et al. (1992) e, até agora, ao procedimento que eles descreveram como “hipertermia da próstata por coagulação intersticial a laser” (ILC), que esta modalidade terapêutica começou a ser utilizada no tratamento de pequenas lesões focais, recomendada, em especial, ao carcinoma da próstata localizado.

Actualmente, a FLA tem sido realizada numa grande variedade de tipos de tumor com resultados encorajadores (Scheffler et al., 2007), estando, inclusive, a ganhar popularidade como técnica de ablação guiada por imagem - controlada por ressonância magnética - de tumores localizados.

Num ensaio de Fase I, Lindner et al. (2010) demonstraram a viabilidade e segurança da FLA em 12 pacientes com carcinoma da próstata localizado de baixo risco. O procedimento foi bem tolerado e a morbidade a curto prazo foi insignificante, sendo o desconforto perineal (25%) e a hematúria leve (16%), as complicações mais comuns. Não foram detectadas alterações da função erétil nem outros sintomas do trato urinário. Os resultados a curto prazo parecem oncológicamente aceitáveis quando comparados com os da terapia focal para outras doenças malignas, sem evidência de doença na biópsia pós-tratamento em 50% dos pacientes. É claro que todos estes resultados devem ser alvo de

melhorias técnicas e clínicas antes de se recomendar a FLA como um tratamento estratégico. No entanto, a ausência de efeitos adversos e o alcance do resultado pretendido - a ablação - são deveras encorajadores. Contudo, o estudo supracitado destaca mais uma vez as dificuldades em delinear com precisão o carcinoma da próstata através da imagem. Embora a RM (considerada o *gold standard*) tenha sido utilizada para localizar o tumor, foi sob a orientação ecográfica que as fibras laser foram colocadas. Experiências actuais, utilizando a RM, têm demonstrado a sua segurança, viabilidade e eficácia na condução e orientação das fibras e no acompanhamento do efeito de ablação, em tempo real (Raz et al., 2010).

Quando se utilizam duas ou mais fibras como fonte de luz, a ablação a laser cria queimaduras confluentes sem deixar ilhas celulares viáveis, apoiando esta modalidade de energia como um meio eficaz para a terapia focal. No entanto, os resultados obtidos não são fidedignos - faltam parâmetros de controlo adequados e o seguimento é demasiado curto. Com efeito, parece ser possível obter conclusões positivas sobre a morbilidade relacionada com o tratamento. Mas, antes que tais resultados possam ser generalizados, devem ser tidos em consideração o viés de selecção dos pacientes e os padrões de tecnologia que existiam quando os estudos foram realizados (Muschter, 2009).

Posto isto, a capacidade desta técnica na completa ablação de tumor na zona-alvo requer validação com ensaios de fase II e multi-institucionais. Ensaios de fase de maiores proporções estão, com efeito, já em progresso para delinear os benefícios da FLA em conjunto com a RM, na avaliação da destruição do carcinoma prostático.

### 3.7. Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy* - PDT) é uma terapia ablativa, que depende de três elementos: um fotossensibilizador, luz e oxigénio. Esta modalidade permite a destruição de tecidos alvo, utilizando um agente sensível à luz e um laser como fonte luminosa de um determinado comprimento de onda na presença de oxigénio. O fotossensibilizador absorve a luz e transfere a energia para as moléculas de oxigénio adjacentes, dando origem a formas reactivas de oxigénio que promovem reacções citotóxicas e vasculotóxicas (Henderson et al., 1992), das quais resulta uma consequente perda da integridade endotelial conduzindo à trombose vascular do tumor e, finalmente, à ablação (Brown et al., 2004).

O fotossensibilizador é normalmente administrado por via sistémica através de perfusão intravenosa ou pode ser ainda localmente aplicado, e está presente no tecido pretendido por perfusão desse órgão. Através de um mecanismo desconhecido, os fotossensibilizadores acumulam-se nas regiões de proliferação celular e são *a posteriori* activados no local da acção desejado com iluminação por fibra óptica num comprimento de onda específico. Esta técnica pode ser usada para tratar o tecido alvo com garantia de danos colaterais estritamente limitados (Eggerer et al., 2008).

Nos tecidos, o tamanho da lesão é dependente de uma variedade de factores, incluindo a vascularização do tecido, a concentração do fotossensibilizador, a intensidade da luz e a sua duração.

A PDT é frequentemente usada no tratamento de carcinomas primários e recorrentes da pele, sistema nervoso central, cabeça e pescoço, pulmão, esófago, mama, colo do útero, bexiga, próstata, e ainda no tratamento de doenças oftalmológicas como a degeneração

macular relacionada com a idade. Isto deve-se à facilidade de utilização dos fotossensibilizadores e à selectividade para atingir o tumor demonstrada por esta terapia.

Quando utilizada como tratamento do carcinoma da próstata, as vantagens da PDT fazem-se representar, sobretudo, pelos acessos minimamente invasivos através do períneo utilizando uma técnica semelhante à braquiterapia. Por outro lado, as desvantagens existem e incluem: risco de fotossensibilidade cutânea e ocular, lesões colaterais localizadas em órgãos adjacentes (incluindo os intestinos, uretra, bexiga e tecido nervoso), e toxicidade sistémica associada à administração intravenosa, que pode incluir vasculopatia ou envolvimento de outros órgãos (Eggerer et al., 2008). O desenvolvimento de novos fotossensibilizadores tem permitido melhorias significativas na PDT (Detty et al., 2004).

Pesquisas recentes sobre as moléculas derivadas da ocorrência natural de clorofila levaram à síntese de uma nova geração de fotossensibilizadores com maior estabilidade, menor tempo de semi-vida, metabolismo mais rápido e problemas de fotossensibilização cutânea negligenciáveis. Os fotossensibilizadores que têm sido mais estudados incluem: os derivados da hematoporfirina (Photofrin®), m-tetrahidroxifenilclorina (Foscan®), dicloreto de etiopurpurina (PhotoPoint®), *texafirina* de *lutécio* (LuTex®), verteporfina (Visudyne®), paládio-bacteriofeoforbide (WST09, também conhecido como Tookad®) e os seus derivados solúveis em água, WST11 (padeliporfina; paládio-bacteriofeoforbide monolisotaurina). Estes últimos, WST09 e WST11 são os mais usados desta nova geração de fotossensibilizadores.

As técnicas actuais da PDT têm como alvo o compartimento celular e, com efeito, ambos os fotossensibilizadores supramencionados são capazes de induzir danos irreversíveis na membrana celular. No entanto, estes novos fotossensibilizadores são activados nos vasos sanguíneos, e esta propriedade pode assim ser explorada de forma a causar lesões vasculares a nível do endotélio (incluindo das pequenas arteríolas). Estas lesões são rapidamente seguidas de uma cascata de eventos, comportando a agregação plaquetar, a estase sanguínea, a oclusão



dos vasos e a perfuração. O processo culmina no bloqueio do fornecimento de sangue e nutrientes ao tumor, aumentando a necrose do tecido e permitindo uma melhor penetração dos agentes citotóxicos (Chen et al., 2006).

O WST09 - o exemplo mais bem relatado - tem como alvos preferenciais os vasos sanguíneos e, por isso, a técnica baseada no seu uso é conhecida como terapia fotodinâmica vascular-alvo (*vascular-target photodynamic therapy* - VTP) (Trachtenberg et al., 2007). Outra característica deste agente fotodinâmico é o seu longo comprimento de onda de absorção - desde a zona do visível à dos infravermelhos - próximo dos 763 nm. Este longo comprimento de onda de absorção melhora a penetração da luz nos tecidos, permitindo o tratamento de tumores sólidos com um diâmetro igual ou inferior a quatro centímetros (Weersink et al., 2002).

Em modelos animais pré-clínicos, a VTP tem sido eficaz na erradicação completa do tumor ou na indução de um maior tempo de recrudescimento do mesmo (Garbo et al., 2004).

Huang et al. (2007) demonstraram que a Tookad-VTP era capaz de destruir, numa próstata canina normal, um volume clinicamente significativo de tecido. Estes achados catapultaram a nova modalidade de ablação para estudos de viabilidade em seres humanos.

Trachtenberg et al. (2008) relataram a segurança e a eficácia da terapia fotodinâmica em 24 pacientes com recidiva de carcinoma da próstata, histologicamente comprovado após radioterapia definitiva. No estudo, a resposta à terapêutica foi avaliada utilizando RM com contraste e biópsia transrectal guiada por ecografia, ambas destinadas à detecção de áreas de formação da lesão. Foi também efectuada a monitorização dos níveis séricos de PSA.

No ensaio de Fase I, o aumento da dose de WST09 até 2 mg/kg e doses de luz até 360 J/cm foram bem tolerados. A infusão intravenosa do fotossensibilizante ocorreu durante um período de 20 min. Desde que uma proporção de pacientes desenvolveu hipotensão transitória durante a infusão, todos os pacientes foram pré-medicados com um anti-histamínico e foi-lhes

administrado fluidos intravenosos ou vasopressores, sempre que necessário. Neste estudo, nenhuma complicação grave foi observada, incluindo a fotossensibilidade cutânea. Usando anestesia geral, o paciente foi colocado em posição de litotomia e foi-lhe introduzida uma sonda de ecografia no recto e uma grade (*template*) de braquiterapia foi aplicado ao períneo. Através da grade, um cateter foi inserido em cada um dos lobos da próstata. Dentro dos cateteres, foram colocadas as fibras ópticas fixadas em 763 nm para a descarga de luz e sensores para a dosimetria da luz e para a detecção da temperatura. Dentro de um cateter uretral translúcido foram colocadas, também, sondas adicionais, bem como no recto anterior para acompanhar e monitorizar a exposição à luz destas áreas. Para minimizar esta exposição à luz rectal, foi realizado um procedimento de hidrodissecção sobre o plano entre o recto e a próstata. Após a infusão de WST09, foram aplicadas doses e duração crescentes de luz. Na dose de fármaco <1,0 mg/kg, nenhum sinal de resposta ao tratamento foi observado, levando os pesquisadores a definir esses pacientes como “não respondedores”.

As extremidades de tecido foram avaliadas por imagens radiográficas e biópsias da próstata, obtidas por intervalos. Aos sete dias de pós-tratamento, foi observada na RM uma hipoperfusão nas doses máximas de fármaco e de luz. As biópsias realizadas 6 meses após o tratamento mostraram fibrose e nenhuma evidência de carcinoma em áreas viáveis consideradas avasculares. Os efeitos do tratamento não foram evidentes em biópsias das regiões não tratadas. Em imagens de RM, foram documentadas áreas de necrose pós-tratamento em homens com a resposta à terapia. Os níveis séricos de PSA diminuíram para valores insignificantes na resposta completa. A função urinária obteve um declínio significativo em cinco pacientes que demonstraram resposta ao tratamento (ou seja, volume de necrose prostática superior ou igual a 20%, demonstrado pela RM uma semana após a terapêutica). O cólon e a função erétil não foram significativamente afectados.

Foi, recentemente, iniciado um ensaio de Fase II com 24 pacientes em ambiente clínico semelhante, do qual ainda se aguardam conclusões. No entanto, os resultados preliminares demonstram que 16 dos pacientes com um seguimento superior a seis meses, apresentaram, mais uma vez, diminuição franca do PSA e lesões hipoperfundidas observáveis na RM (Eggerer & Coleman, 2008).

As complicações do tratamento com TOOKAD® foram modestas, sem gravidade e em geral auto-limitadas. Foi detectado um aumento transitório das enzimas hepáticas após uma semana de tratamento, sem sinais clínicos de toxicidade hepática. Foram relatadas, após o procedimento, toxicidades localizadas de grau um e dois, incluindo disúria e desconforto perineal, que responderam bem ao tratamento conservador. Uma hipotensão intra-operatória, observada em vários casos após início da administração endovenosa de WST09, pôde ser prevenida com administração de anti-histamínicos e fluidos endovenosos. Os efeitos adversos mais graves observados após WST09-VTP foram as fístulas recto-uretrais em dois dos pacientes tratados após radioterapia definitiva.

Os achados da terapia com o WST09 foram francamente animadores. O composto tem uma distribuição vascular rápida e é eliminado da circulação rapidamente, dando um tempo suficiente para a execução do procedimento (entre duas a três horas). A intervenção é relativamente breve e viável para a utilização em ambulatório - os pacientes têm, por norma, alta hospitalar no primeiro dia após a terapia (Marberger et al., 2008).

A terapia com TOOKAD® foi capaz de, usando uma única fonte de luz, atingir com precisão as lesões encontradas, o que ressalta o seu potencial na terapia focal do carcinoma da próstata. Até hoje, a terapia fotodinâmica parece ser razoavelmente segura e quando comparada com outras modalidades esta parece ser bem mais favorável.

Não obstante os resultados preliminares serem animadores, os autores admitem que é necessário um aperfeiçoamento da técnica antes de se iniciar ensaios clínicos de maiores proporções e que os esforços devem ainda visar uma diminuição da morbidade referida.

## 4. Conclusão

Com o uso generalizado do PSA, os diagnósticos de carcinoma da próstata em estádios baixos da doença têm vindo a aumentar exponencialmente (Arai Y, 2007).

Como ilustrado nesta revisão, existem inúmeras opções de tratamento disponíveis para o carcinoma da próstata localizado, como sendo: a cirurgia radical, a radioterapia externa, a vigilância activa e, ainda na sua infância, o tratamento focal. Actualmente, o desafio baseia-se em atingir a precisão e a segurança, e em identificar quais os candidatos ideais para esta terapia; identificação esta que é cada vez mais credível devido à melhor qualidade técnica no que concerne aos exames de imagem e à biópsia (Tareen et al., 2009).

O interesse na terapia focal por doentes, médicos e indústria está a crescer rapidamente e é acompanhada por esforços consideráveis tanto na ciência básica como na clínica (Singh et al., 2010). Esta terapêutica tem sido proposta nos últimos anos como forma de colmatar o fosso entre a prostatectomia radical e a vigilância activa na gestão do carcinoma unilateral ou bilateral de baixo risco, em pacientes cuidadosamente seleccionados. A justificativa para a terapia focal advém de seu sucesso no tratamento de outras doenças malignas e da hipótese de que o tratamento da lesão “índice” do carcinoma deve diminuir o risco de progressão da doença local e reduzir a mortalidade relacionada com esta patologia, mantendo muito baixas as taxas de morbilidade (Ahmed, 2009).

Como tratamento cirúrgico menos invasivo, por via laparoscópica e assistido por robótica, a prostatectomia radical tem adquirido, passo a passo, cada vez mais popularidade. No entanto, o desenvolvimento de incontinência urinária e de disfunção erétil ainda persistem como as principais complicações (Arai, 2007).

A braquiterapia e, mais recentemente, a crioterapia, o ultra-som focalizado de alta intensidade, a ablação a laser e a terapia fotodinâmica constituem as modalidades menos

invasivas disponíveis para ablação focal de vários tumores, incluindo o carcinoma da próstata (Lindner et al., 2010).

A braquiterapia tem sido amplamente aceite como um tratamento seguro e eficaz no carcinoma da próstata localizado, muito devido aos recentes avanços no tratamento transrectal guiado por imagem e aos sistemas de planeamento computadorizados (Speight & Roach, 2006). O uso de iodo-125 como fonte de sementes radioactivas neste procedimento tem aumentado exponencialmente desde a sua aprovação legal (Arai, 2007).

Por seu turno, o ultra-som focalizado de alta intensidade apresenta-se como um tratamento minimamente invasivo em que não existe violação da pele ou mucosa. Entre os seus benefícios encontra-se a monitorização ecográfica da destruição do tecido em tempo real.

As terapias laser e fotodinâmica (PDT) são, actualmente, alvos de estudos mais aprofundados (Speight & Roach, 2006).

Contudo, todas estas abordagens não foram ainda suficientemente amadurecidas para serem consideradas o tratamento padrão da doença localizada. A terapia focal guiada por imagem necessita, com o devido rigor, de maiores investigações clínicas para determinar os seus verdadeiros riscos e benefícios; e antes que esta terapêutica possa ser recomendada como uma opção para homens com carcinoma da próstata são, também, necessários mais dados sobre a sua segurança e eficácia (Lindner et al., 2010). São, também, imprescindíveis a definição de resultados oncológicos e de critérios fidedignos para a selecção dos candidatos ideais (Tareen et al., 2009).

## 5. Referências

1. Ahlering TE, Eichel L, Skarecky D. (2008) Evaluation of long term thermal injury using cautery during nerve sparing robotic prostatectomy. *Urology* 2008:28.
2. Ahlering TE, Woo D, Eichel L, et al. (2004) Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 63:819–822.
3. Ahmed HU (2009) The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 361:1704–1706.
4. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M & Scardino PT (1994) Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 43:60–67.
5. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC (2003) Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 62:292-7.
6. Anderson LL (1976) Spacing nomographs for interstitial implants of I-125 seeds. *Med Phys* 3:48.
7. Arai Y (2007) Recent advances in nonsurgical management of localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 12:393–394.
8. Arnott J (1851) On the Treatment of Cancer by the Regulated Application of an Anesthetic Temperature 32–54.
9. Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid H-P, van Poppel H, Wolff JM, et al. (2001) EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 40:97-101.
10. Bahn DK, Silverman P, Rewcastle JC (2005) Cryoablation of prostate. *PCRI* 8:1.
11. Bailey MR, Khokhlova VA, Sapozhnikov OA, Kargl SG, Crum LA (2008) Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound. *Acoust Phys* 49:369–388.

12. Barocas DA, Cowan JE, Smith JA Jr, Carroll PR (2008) What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSUre database. *J Urol* 180:1330–1334.
13. Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, et al. (1999) High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate* 39:41–46.
14. Beisland HO & Stranden E (1984) Rectal temperature monitoring during neodymium-YAG laser irradiation for prostatic carcinoma. *Urol Res* 12:257–259.
15. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. (2005) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 352:1977–1984.
16. Binder J & Kramer W (2001) Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 87:408–410.
17. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF (2004) High intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 63:297–300.
18. Blasko JC, Grimm PD, Raghe H (1993) Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 3:240-249.
19. Bown SG (1983) Phototherapy in tumors. *World J Surg* 7:700–709.
20. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H (1977) Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 20:680-688.
21. Brown SB, Brown EA, Walker I (2004) The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* 5:497-508.
22. Bukowski RM, Campbell SC, Novick AC (2007) Definitive therapy for localized prostate cancer - an overview. In: *Campbell-Walsh Urology* (9th edition), chapter 95. Philadelphia: Saunders Elsevier.



23. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC (1992) Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 89:3367-3371.
24. Chen B, Pogue BW, Luna JM, Hardman RL, Hoopes PJ, Hasan T (2006) Tumor vascular permeabilization by vascular-targeting photosensitization: effects, mechanism, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 12:917–923.
25. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. (2002) Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J. Urol.* 167:1664–1669.
26. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR (2007) Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 178:14–19.
27. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MW, Carroll PR (2004) The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 22:2141-2149.
28. Costello AJ, Johnson DE, Bolton DM (1992) Nd:YAG laser ablation of the prostate as a treatment for benign prostatic hypertrophy. *Lasers Surg Med* 12:121–124.
29. Curto F, Benijts J, Pansadoro A, Barmoshe S, Hoepffner JL, Mugnier C, et al. (2006) Nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: our technique. *Eur Urol* 49:344-52.
30. Dasgupta P & Kirby RS (2009) The current status of robot-assisted radical prostatectomy. *Asian Journal of Andrology* 11:90–93.
31. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, et al. (2004) Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 22:300-306.
32. Detty MR, Gibson SL, Wagner SJ (2004) Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy. *J Med Chem* 47:3897-3915.

33. Dick E A, Joarder R, De Jode M G et al. (2002) Magnetic resonance imaging guided laser thermal ablation of renal tumours. *BJU Int.* 90:814–822.
34. Eggener SE & Coleman JA (2008) Focal Treatment of Prostate Cancer with Vascular-Targeted Photodynamic Therapy. *Scientific World Journal* 8:963–973.
35. Ellis DS, Manny TB Jr, Rewcastle JC (2007) Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology* 70:9–15.
36. Erdogru T, Teber D, Frede T, et al. (2004) Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using match-pair analysis. *Eur Urol* 46:312-319.
37. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Onc* 18(3):581–592.
38. Fletcher G (1980) *Textbook of Radiotherapy*, Lea & Febiger 1980:297.
39. Garbo GM, KiK PK, Harrison LT, et al. (2004) Differential vascular response and relationship to tumor response with photodynamic therapy using WST-09 (TOOKAD). *International Society for Optical Engineering* 2004:18-26.
40. Gough-Palmer AL & Gedroyc WM (2008) Laser ablation of hepatocellular carcinoma - a review. *World J Gastroenterol* 14:7170–7174.
41. Gowardhan B & Greene D (2007) Cryotherapy for the prostate: an in vitro and clinical study of two new developments; advanced cryoneedles and a temperature monitoring system. *BJU Int* 100: 295–302.
42. Grills IS, Hollander M, et al. (2004) High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *Journal of Urology* 171(3):1098–1104.
43. Gronberg H (2003) Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 361:59-64.

44. Gronberg H, Damber L., Damber JE (1996) Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 77:138-143.
45. Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, et al. (1999) Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol* 36:14-20.
46. Haar GT, Sinnett D, Rivens, I (1989) High intensity focused ultrasound - a surgical technique for the treatment of discrete liver tumors. *Phys Med Biol* 34:1743–1750.
47. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, et al. (2003) Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 170:1804-1807.
48. Health Communities, Inc [Online]. Houston: USA, 2010. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em: <http://www.maleinfertilityhouston.com/prostatetreatlg.jpg&imgrefurl>.
49. Henderson BW, Dougherty TJ (1992) How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 55:145–157.
50. Hetzel FW, Chen Q, Luck D et al. (2004) Preclinical studies of vascular acting photosensitizer bacteriopheophorbide for the treatment of prostate cancer. *International Society for Optical Engineering* 2004:27-32.
51. Hilaris B, Fuks Z, Nori D, et al. (1991) Interstitial irradiation and prostate cancer: report of ten-year results. In: Gerhart A, Sauer R, eds. *Interventional Radiation Therapy Techniques/Brachytherapy*. Berlin, Germany:Springer-Verlag.
52. Huang Z, Chen Q, Dole KC, Barqawi AB, Chen YK, Blanc D, Wilson BC, Hetzel FW (2007) The effect of Tookad-mediated photodynamic ablation of the prostate gland on adjacent tissues – in vivo study in a canine model. *Photochem Photobiol Sci* 6(12):1318-24.
53. James ML (2006) Prostate cancer (early). *Clinical Evidence* 10:1805.

54. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ, et al. (2009) Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 59, 225–249.
55. Karavitakis M, Winkler M, Abel P, Livni N, Beckley I, Ahmed HU (2010) Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 10:1038.
56. Kaul S, Savera A, Badani K, et al. (2006) Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing: an analysis of 154 consecutive patients. *BJU Int* 97:467–472.
57. Kennedy JE (2005) High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 5:321-327.
58. Khaksar SJ, Langley SE, Lovell D, et al. (2006) Interstitial low dose rate brachytherapy for prostate cancer – a focus on intermediate-and high-risk disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18:513–8.
59. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V (2009) Brachytherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Advances in Urology* 10:1155.
60. Koutrouvelis PG (1998) Three-dimensional stereotactic posterior ischiorectal space computerized tomography guided brachytherapy of prostate cancer: a preliminary report. *J Urol* 159:142-145.
61. Lindner U, Trachtenberg J and Lawrentschuk N (2010) Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations. *Nat Rev Urol* 7:562–571.
62. Madersbacher S, Marberger M (2003) High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 17:667-672.
63. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M (1995) Effect of highintensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 55:3346–3351.

64. Maple Leaf HIFU Co [Online]. Ontario: Canada, 2010. [Consultado em 19-03-2011].  
Disponível em: <http://www.hifu.ca/images/patient/about-big.jpg>.
65. Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, Coleman JA, Hricak H, Scardino PT, Abenhaim LL (2008) New Treatments for Localized Prostate Cancer. *Urology* 72 (6A): 36–43.
66. McGuff PE, Bushnell D, Soroff HS, Deterling RA Jr (1963) Studies of the surgical applications of laser (light amplification by stimulated emission of radiation). *Surg Forum* 14:143–145.
67. McNicholas TA, Charig C, Steger AC, Bown SG (1988) Interstitial laser coagulation of the prostate: An experimental study. *Lasers Med Sci* 3: 446.
68. McNicholas TA, Pope AJ, Timoney A et al. (1992a) Interstitial laser coagulation of the prostate: Experimental and clinical studies. *J Urol* 147:210.
69. McNicholas TA, Pope AJ, Timoney A et al. (1992b) Hyperthermia of the prostate by interstitial laser coagulation. *J Urol* 147:345.
70. Menon M & Tewari A (2003) Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: an interim analysis of results and technical points. *Urology* 61:15–20.
71. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. (2003a) Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:454-461.
72. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, et al. (1993) Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. *Cancer* 72:1701-1708.
73. Muschter R (2009) The local treatment of prostate cancer with thermal ablative energy. *Urology* 48:729–739.
74. Muto S, Yoshii T, Saito K, et al. Muto, S. et al. (2008) Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 38:192–199.

75. Nag S, Beyer D, Friedland J (1999) American brachytherapy society (abs) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiation oncology biol Phys* 44(4):789–799.
76. New York Cryotherapy Institute [Online]. New York: NY, 2004. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em: <http://www.nycryotherapy.com/images/cryotherapy-prostate-cancer-treatment.jpg>.
77. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK (1997) Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 158:1427-1430.
78. Nguyen CT, Zelefsky MJ, Kattan MW (2009) The current state of brachytherapy nomograms for patients with clinically localized prostate cancer. *Cancer* 115(13):3121-3127.
79. Nguyen L, Jhaveri J, Tewari A (2008) Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing post-prostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. *J Urol* 179:1907–1911.
80. Ohori M, Eastham JA, Koh H (2006) Is focal therapy reasonable in patients with early stage prostate cancer (CaP) - an analysis of radical prostatectomy (rP) specimens. *J Urol* 175(S):507.
81. Ong AM, Su LM, Varkarakis I, Inagaki T, Link RE, Bhayani SB, et al. (2004) Nerve sparing radical prostatectomy: effects of hemostatic energy sources on the recovery of cavernous nerve function in a canine model. *J Urol* 172:1318-22.
82. Onik G, Cohen J, Reyes GD, Rubinsky B, Chang Z, Baust J (1993) Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer* 72:1291–1298.

83. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M & Brunelle R (2002) Focal “nerve-sparing” cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 60:109–114.
84. Pacella CM, Bizzarri G, Francica G, Forlini G, Petrolati A, Valle. D et al (2009) Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 27:2615–2621.
85. Pichardo S, Gelet A, Curiel L, Chesnais S, and Chapelon JY (2007), New integrated imaging high intensity focused ultrasound probe for transrectal prostate cancer treatment. *Ultrasound in Med & Biol* 34:1105–1116.
86. Pisansky MT (2006) External-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 355(15): 1583–1591.
87. Pouliot J, Bani-Hashemi A, Chen J, et al. (2005) Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:552-560.
88. Pow-Sang JM, Velasquez J, Myers MD, Rodriguez AR, Kang LC (2007) Pure Laparoscopic and Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the management of prostate cancer. *Cancer Control* 14:3.
89. Radiation Oncologists, P.C. [Online]. Portland: OR, 2003-2009. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em: <http://www.radiation-treatment.com/images/column/prostate-brachy.jpg>.
90. Raina R, Agarwal A, Goyal KK, et al. (2003) Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate. *Urology* 62:1103-1108.
91. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Su LM (2006) Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy - critical analysis of the results. *Eur Urol* 49:612-24.

92. Raz O et al. (2010) Real-time magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer. *Eur Urol* 58:172–177.
93. Rhoden EL, Averbek MA (2010) Localized prostate cancer. *Revista da AMRIGS* 54 (1): 92-99.
94. Rhoden EL, Graziottin TM, Souto CAV (2004) Câncer de Próstata. *Revinter* 291-307.
95. Ritch CR & Katz AE (2001) Prostate cryotherapy: current status. *Eur Urol* 19:22–23.
96. Robinson MR & Moul JW (2007) Novel techniques for the treatment of localized prostate cancer: evidence of efficacy? *Current Urology Reports* 8:203–210.
97. Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, Coleman J, Penson DF, Carroll PR, Rubin MA, Scardino PT (2008) Evaluating Localized Prostate Cancer and Identifying Candidates for Focal Therapy. *Urology* 72:12-24.
98. Scardino P & Carlton C (1983) Combined interstitial and external irradiation for prostatic cancer. Javadpour N, ed. *Principles and Management of Urologic Cancer* 1983:392-408.
99. Scheffler AC, Cicciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray TG (2007) Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. *Ophthalmology* 114:162–169.
100. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR (1997) Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 50:854-7.
101. Shao YH, Demissie K, Shih W, et al. (2009) Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J. Natl Cancer Inst.* 101:1280–1283.
102. Shu HK, Lee TT, Vigneault E, et al. (2001) Toxicity following high-dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 57:102-107.



103. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG (2010) Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clinical Interventions in Aging* 5:187–197.
104. Sobin LH & Wittekind C (2002) *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th edition. Wiley-Liss: New York.
105. Speight JL & Roach M (2006) New Techniques and Management Options for Localized Prostate Cancer. *Rev Urol* 8(2):22-29.
106. Steger AC, McNicholas TA (1990) Interstitial hyperthermia of the prostate. In: McNicholas TA (ed) *Lasers in urology: Principles and practice*, pp 141–149. Springer: Berlin Heidelberg New York.
107. Tareen B, Godoy G, Taneja SS (2009) Focal Therapy: A New Paradigm for the Treatment of Prostate Cancer. *Reviews in urology* 11(4):203-212.
108. Tengroth B (1966) Laser coagulation risks and advantages. *Trans Ophthalmol Soc UK* 86:55-61.
109. Tewari AK, Bigelow K, Rao S, Takenaka A, El-Tabi N, et al. (2007) Anatomic restoration technique of continence mechanism and preservation of puboprostatic collar: a novel modification to achieve early urinary continence in men undergoing robotic prostatectomy. *Urology* 69:726–31.
110. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. (2003) High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European Multicentric Study. *J Endourol* 17:673–677.
111. Turpen R & Rosser CJ (2009) Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution? *BMC Urology* 9:2.
112. Urobotics [Online] Maryland: Baltimore, 2005. [Consultado em 19-03-2011]. Disponível em: <http://urobotics.urology.jhu.edu/projects/T-RALP/index.php>.

113. Walsh PC & Donker PJ (1982) Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 128:492–497.
114. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994) Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 152:1831–1836.
115. Ward JF & Jones JS (2010) Classification system: organ preserving treatment for prostate cancer. *Urology* 75:1258–1260.
116. Webster TM, Herrell SD, Chang SS, et al. (2005) Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy: a prospective assessment of postoperative pain. *J Urol* 174:912–914.
117. Weersink RA, Wilson BC, Patterson MS (2002) Determination of the peak absorption wavelength and disaggregation kinetics of TOOKAD in vivo using dynamic, spatially resolved diffuse reflectance spectroscopy in a rabbit model. *International Society for Optical Engineering* 2002:135-142.
118. Whitmore WF Jr (1994) Localized prostatic cancer: management and detection issues. *Lancet* 343:1263-7.
119. Whitmore WF Jr, Hilaris B, Grabstald H (1972) Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 108:918-920.
120. Zelefsky MJ, Eid JF (1998) Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:129–33.