

# ÍNDICE

<b>Resumo</b> .....	<b>2</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>5</b>
<b>Material e Métodos</b> .....	<b>7</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Da PR às Técnicas Cirúrgicas Minimamente Invasivas</b> .....	<b>7</b>
1.1. Cirurgia Clássica versus Cirurgia Minimamente Invasiva .....	10
1.1.1. Resultados Oncológicos.....	10
1.1.2. Resultados Funcionais .....	13
1.1.4. Custos.....	20
<b>2. Radioterapia</b> .....	<b>21</b>
2.1. PR versus RT .....	28
2.1.1. Resultados Oncológicos.....	28
2.1.2. Resultados Funcionais .....	30
2.1.4. Custos.....	37
<b>3. Terapias Ablativas</b> .....	<b>38</b>
3.1. PR versus Terapias ablativas .....	43
3.1.1. Resultados Oncológicos.....	44
3.1.2. Resultados Funcionais .....	48
3.1.3. Custos.....	55
<b>4. Terapia Hormonal</b> .....	<b>56</b>
4.1. PR versus Terapia Hormonal.....	58
4.1.1. Resultados Oncológicos.....	58
4.1.2. Resultados Funcionais .....	60
4.1.3. Custos.....	60
<b>Conclusões</b> .....	<b>61</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>64</b>
<b>Glossário</b> .....	<b>68</b>

## RESUMO

**Objectivos:** Nos tumores localizados, a prostatectomia radical aberta ainda é considerada o tratamento de escolha em muitos centros devido às boas taxas de sobrevida. Este trabalho pretende comparar as diferentes técnicas minimamente invasivas com a prostatectomia radical aberta, no tratamento do cancro da próstata, destacando as suas indicações, vantagens e desvantagens, assim como as complicações e custos a elas associadas.

**Material e métodos:** Efectuou-se uma pesquisa na MEDLINE via PubMed e UptoDate usando-se os termos “treatment of prostate cancer” de 2005 a 2010. Foram obtidas 1081 citações, via PubMed, e foram analisados 62 artigos; via UptoDate seleccionaram-se 3 artigos. Por escassa informação obtida sobre as terapias ablativas foi necessário alargar o período de pesquisa para 13 anos.

**Resultados:** As cirurgias por laparoscopia e robótica associam-se a resultados oncológicos similares quando comparadas com a cirurgia aberta, por esse facto têm sido experimentadas com o intuito de diminuir as complicações associadas à cirurgia clássica que comprometem a qualidade de vida dos doentes, nomeadamente a disfunção sexual e a incontinência urinária. A braquiterapia e radioterapia por feixe externo são tratamentos comuns, sobretudo nos cancros de baixo risco. Uma das suas desvantagens é o risco de desenvolvimento de tumores secundários e de toxicidade urinária aguda. As terapias ablativas (crioterapia e HIFU), mais recentes e ainda sem muitos estudos conclusivos, parecem promissoras, nomeadamente no controlo da incontinência urinária. A terapia hormonal em monoterapia não deve ser considerada opção de tratamento nos casos de cancro da próstata localizado. Constitui, antes, um adjuvante nos cancros localmente avançados e nos metastáticos. Relativamente a custos, Estas técnicas exigem um investimento inicial muito elevado.

**Conclusões:** As técnicas minimamente invasivas estão associadas a melhores resultados funcionais quando comparadas com a prostatectomia radical aberta, com exceção da crioterapia que está associada a maior risco de desenvolvimento de impotência sexual. Relativamente a resultados oncológicos, as cirurgias laparoscópica e robótica associam-se a resultados semelhantes, a braquiterapia está associada a maior recidiva bioquímica nos tumores de médio e alto risco e as terapias ablativas a resultados semelhantes quando comparadas com a cirurgia aberta a curto prazo. A terapia hormonal não deve ser considerada como tratamento primário nos tumores localizados, a menos que o doente tenha uma expectativa de vida curta e co-morbilidades associadas que inviabilizem outro tipo de tratamento. O investimento inicial na implementação destas técnicas é ultrapassado pela diminuição dos custos durante o internamento e seguimento dos doentes.

**Palavras-chave:** bloqueio androgénico combinado; braquiterapia; cancro da próstata; crioterapia; HIFU; prostatectomia radical.

## ABSTRACT

**Objective:** In localized tumors, open radical prostatectomy is still considered the treatment of choice in many centers due to good survival rates. This study tries to compare the different minimally invasive techniques with open radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer, pointing out the indications, advantages and disadvantages, as well as the complications and costs associated with them.

**Material and methods:** a survey has been carried out in MEDLINE via PubMed and UpToDate using the terms "treatment of prostate cancer" from 2005 to 2010. 1081 citations were obtained by PubMed, and 62 articles were analyzed; via UpToDate were selected three articles. On the limited information obtained on ablative therapy it was necessary to extend the search period for 13 years.

**Results:** The laparoscopic and robotic surgeries are associated with similar oncological results when compared with open surgery, therefore they have been tried in order to reduce complications associated with classic surgery that compromise the quality of life for patients, including sexual dysfunction and urinary incontinence. Brachytherapy and external beam radiotherapy treatments are common, especially in low-risk cancers. One of its disadvantages is the risk of developing secondary tumors and acute urinary toxicity. The more recent Ablative therapies (cryotherapy and HIFU) though without many conclusive studies, seem promising, particularly in the control of urinary incontinence. Hormone therapy alone should not be considered a treatment option in cases of localized prostate cancer, unless the patient has a short life expectancy and comorbidities that can not associated with other treatment. It is, rather, an adjuvant therapy in locally advanced cancers and metastatic ones. For costs, these techniques require a very high initial investment.

**Conclusions:** Minimally invasive techniques are associated with better functional outcomes when compared with open radical prostatectomy, with the exception of cryotherapy that is associated with increased risk of developing sexual disfunction. Regarding the oncological outcome, laparoscopic and robotic surgeries are associated with similar results, brachytherapy is associated with increased biochemical recurrence in tumors of medium and high risk, and ablative therapies to similar results when compared with open surgery in a short term. Hormone therapy should not be considered as primary treatment in localized tumors. The initial investment in implementing these techniques is overtaken by reducing costs during hospitalization and follow-up of patients.

**Key words:** brachytherapy; combined androgen blockade; cryotherapy; prostate cancer; HIFU; radical prostatectomy.

## INTRODUÇÃO

O cancro da próstata é considerado o cancro mais frequente no sexo masculino nos países industrializados e constitui a segunda principal causa de morte por doença neoplásica nos mesmos (1).

O aumento no número anual de novos casos pode ser explicado pelo envelhecimento da população e por alterações no modo de detecção, com o uso recente do antígeno específico do cancro da próstata (PSA) <sup>1</sup>.

Para pacientes com doença confinada à próstata, as opções a seguir incluem a prostatectomia radical (PR), radioterapia (RT) nas suas diferentes formas e a vigilância activa. Quando a doença se estende para a cápsula, vesículas seminais ou envolve gânglios linfáticos, a terapia definitiva pode ser combinada com radioterapia adjuvante e/ou terapia hormonal sistémica. Os factores chave para a escolha do tratamento dependem da extensão da doença, da idade do doente e da presença ou ausência de comorbilidades <sup>2</sup>.

A avaliação inicial deve incluir um estadiamento clínico baseado toque rectal, no valor do PSA e biópsia do tumor, incluindo escala de Gleason. Exames imagiológicos são usados selectivamente para avaliar a extensão extra-prostática, adenopatias regionais e a presença de metástases à distância <sup>2</sup>.

A interpretação dos resultados obtidos com as diferentes modalidades terapêuticas necessita de uma estratificação da doença para avaliar os factores de prognóstico. Na abordagem mais alargada, os doentes são divididos em três grupos: de baixo, médio e de alto-risco. Esta classificação baseia-se no estadio clínico, na escala de Gleason e no valor do PSA. Isto correlaciona-se com o prognóstico de estadio anatómico I, IIA e IIB no sistema de estadiamento TNM de 2010 (Tabela 1) <sup>3</sup>.

<b>Grupo de risco</b>	<b>Estadio Clínico</b>	<b>Escala de Gleason</b>	<b>Nível de PSA</b>
Baixo – Risco	T1c-T2a	≤ 6	<10ng/ml
Médio-Risco	T2b	7	10-20ng/ml
Alto - Risco	T2c	8-10	>20ng/ml

TABELA 1

Baseando-se nas excelentes taxas de sobrevivência <sup>4</sup>, a prostatectomia radical aberta por via retropúbica ainda é considerada o tratamento de escolha em muitos centros especializados, nos tumores prostáticos localizados <sup>2,4,5</sup>. Embora, actualmente, a braquiterapia (BT) seja responsável por cerca de 21,7% dos tratamentos do cancro da próstata em doentes de baixo risco <sup>6</sup>.

Actualmente, a PR, a RT por incidência de um feixe externo (RTFE) ou por BT, constituem as opções terapêuticas mais comuns no tratamento do cancro da próstata localizado (T1-T2) <sup>1,7</sup>.

A escolha do tratamento do cancro de próstata ainda é controversa por causa da falta de estudos randomizados conclusivos e bem controlados comparando os resultados obtidos com a RT e com a PR aberta <sup>8</sup>. Controverso é ainda o recurso a terapias ablativas, como a crioterapia e a ultra-sonografia de alta intensidade focal (HIFU).

Neste trabalho, foi analisada a literatura relacionada com esta temática, numa tentativa de averiguar a eficácia de cada uma das técnicas supracitadas e a sua repercussão na qualidade de vida dos doentes a elas submetidos, nomeadamente as complicações peri e pós-tratamento.

Sendo a disfunção erétil e a incontinência urinária duas das complicações resultantes da prostatectomia radical aberta que mais afectam a qualidade de vida dos doentes, procurou-se saber se as técnicas minimamente invasivas de algum modo reduziriam as complicações.

Como as técnicas não invasivas estão associadas a elevados custos, focou-se também esse aspecto, pesquisando artigos comparativos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a uma pesquisa na MEDLINE via PubMed e UpToDate recorrendo aos conceitos “treatment of prostate cancer”, no período compreendido entre 2005 a 2010; resultaram 1081 citações, pela PubMed, sendo analisados 62 artigos; da UpToDate seleccionaram-se 3 artigos. Por escassa informação obtida sobre as terapias ablativas e hormonal foi necessário alargar o período de pesquisa por 13 anos, tendo-se obtido 2 artigos.

## RESULTADOS

### 1. DA PR ÀS TÉCNICAS CIRÚRGICAS MINIMAMENTE INVASIVAS

A PR clássica (por via retropúbica ou perineal) constitui uma opção terapêutica nos doentes com tumores confinados à glândula (T1-T2) e cuja esperança média de vida seja superior a 10 anos. A escolha desta modalidade terapêutica baseia-se em índices de controlo a longo prazo do tumor, nos efeitos colaterais, na morbilidade e mortalidade perioperatória <sup>2,9</sup>. Contudo, A PR constitui uma das hipóteses a ponderar num tumor localmente avançado (T3).

A PR tem sido associada a algumas complicações e sequelas, nomeadamente a hemorragia maciça durante a cirurgia, incontinência urinária pós-cirúrgica e o risco de disfunção erétil. Contudo, o aperfeiçoamento no conhecimento da anatomia do complexo venoso dorsal de Santorini e dos nervos cavernosos conduziram a actualizações significativas das técnicas cirúrgicas disponíveis e à prática corrente da prostatectomia radical retropúbica

(PRR) <sup>9</sup>. A prostatectomia radical por via perineal é uma alternativa para o tratamento de alguns tumores localizados quando a glândula é relativamente pequena, estando associada a menor perda de sangue relativamente à PRR e apresenta semelhante frequência de margens cirúrgicas positivas (MCP) e recidiva bioquímica <sup>2</sup>. Não obstante, uma das razões para que muitos centros tenham preterido a via perineal relaciona-se com o facto de outras vias de PR possibilitarem uma melhor visualização <sup>10</sup>.

Com o propósito de reduzir as complicações, a curto e a longo prazo, de melhorar os resultados funcionais em termos de continência urinária e função erétil, muitos autores europeus têm-se debruçado sobre a investigação de técnicas minimamente invasivas, nomeadamente através da laparoscopia (prostatectomia radical laparoscópica – PRL) <sup>9</sup>. Neste sentido, assiste-se a um crescimento lento mas consistente da popularidade desta técnica em muitos centros urológicos tendo vindo a tornar-se a abordagem *standard* em muitas instituições como alternativa à cirurgia clássica <sup>4,9,11-13</sup>. Schussler *et al.* realizaram a primeira PRL em 1991 <sup>4</sup>; entretanto, a técnica foi melhorada e padronizada por Guillonnet e Vallancien nos finais dos anos 90 <sup>4,5</sup>. Em 2004, já 19.2% dos departamentos alemães realizavam a PRL, enquanto 26.9% preferiam a via perineal e 60.6% a PRR <sup>5,9</sup>. A via extraperitoneal permite um rápido acesso ao espaço Retzius, minimiza as complicações e lesões dos órgãos intra-abdominais. No entanto, estudos recentes demonstraram que não existem diferenças significativas entre a via transperitoneal e a via extraperitoneal <sup>4</sup>. A via extraperitoneal pode ser preferível em situações de obesidade, já que permite diminuir o espaço entre a incisão do trocarte e o campo operatório, e também em doentes sujeitos a cirurgia abdominal prévia em que é evitado o tempo prolongado de lise de aderências assim como o risco de lesão intestinal <sup>4</sup>.

A mudança da cirurgia clássica para a PRL representa uma experiência completamente diferente para os cirurgiões, que estavam habituados a uma anatomia cirúrgica sob uma



perspectiva diferente <sup>9</sup>. A PRL constitui uma operação tecnicamente difícil de executar com uma curva de aprendizagem longa <sup>5,11</sup>. Os procedimentos mais difíceis deste processo são a sutura do complexo venoso dorsal e a anastomose uretrovesical <sup>5</sup>; esta, por si só, constitui um componente crucial e prolongador do tempo cirúrgico <sup>13</sup>.

Os sistemas robóticos foram introduzidos recentemente, com o intuito de diminuir as dificuldades que acompanham os procedimentos associados à PRL de maior complexidade, nomeadamente para cirurgiões com pouca prática dos mesmos <sup>9</sup>. A prostatectomia laparoscópica robótica assistida (PRLA) foi primeiramente demonstrada por Abbou *et al.* em 2000 <sup>4,14</sup>. Esta técnica, ascendeu em popularidade, após Menon *et al.* demonstrarem interesse em reduzir a longa curva de aprendizagem associada à PRL, mantendo, no entanto, as vantagens associadas às técnicas minimamente invasivas: a visualização estereoscópica em três dimensões para orientar os cirurgiões no campo operatório, o controlo manual e intuitivo dos movimentos e o uso de tecnologia Endowrist <sup>4,10</sup>. Os princípios cirúrgicos básicos não diferem muito da PRL. O sistema robótico Da Vinci parece ser a única plataforma disponível que fornece uma iluminação superior para o campo cirúrgico <sup>4</sup>.

O sucesso da PRLA é principalmente baseado na evidência de que as características robóticas contribuem para uma curva de aprendizagem mais curta e na facilidade verificada na transição da PR aberta para a PRL sem o tempo intensivo de treino necessário para a realização da PRL <sup>15</sup>.

## 1.1. CIRURGIA CLÁSSICA VERSUS CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA

### 1.1.1. RESULTADOS ONCOLÓGICOS

As margens cirúrgicas positivas, influenciam o prognóstico, determinando um maior risco de progressão bioquímica local e sistémica<sup>5,10,16,17</sup>.

A pesquisa de MCP é um dos métodos para avaliar os resultados oncológicos a longo prazo; no entanto, na maioria dos estudos sobre PRL o seguimento não é longo o suficiente para aferir acerca da evolução definitiva e da eficácia da técnica escolhida; enquanto a PRR oferece um longo período de controlo (superior a 15 anos), as técnicas minimamente invasivas fornecem um curto seguimento<sup>4</sup>. Não obstante, alguns estudos sugerem que esta abordagem garante os mesmos resultados no controlo do cancro tal como os obtidos com a cirurgia clássica<sup>5</sup>.

Smith *et al.* verificaram uma taxa claramente menor de MCP com o uso da abordagem robótica quando comparada com a prostatectomia radical aberta. Foram comparados numa amostra de 400 doentes, 2 grupos: um constituído por 200 doentes sujeitos a prostatectomia radical aberta e o outro constituído pelo mesmo número de casos mas sujeitos a PRLA. Nos doentes no estadió T2, a diferença foi significativa; 9,4% com a PRLA versus 24,1% para o procedimento aberto. A localização das MCP foi semelhante para ambas as abordagens, constituindo o ápice da glândula a região mais comum<sup>18</sup>.

Num outro estudo que abrangeu 200 doentes com tumor confinada à glândula prostática, 100 casos foram sujeitos a PRL e os outros 100 a PR aberta. Os autores verificaram a existência de MCP em 91,3% dos doentes sujeitos a PRL e em 88,9% no grupo

sujeito a PR aberta. O sítio mais comum de MCP foi o ápice, o que reforça os resultados do estudo anterior <sup>11</sup>.

Múltiplos estudos mostraram que as MCP após PR resultariam sobretudo de tumores situados na região apical da glândula <sup>14</sup>. Onze dos doentes analisados por Shah *et al.* tinham um tumor nessa área e não apresentaram MCP <sup>14</sup>. Mikhail *et al.* relatou MCP na região apical em 4 dos 100 casos estudados <sup>14,19</sup>.

Na Clínica Mayo, foram seguidos num período de 5 anos, os doentes submetidos a PRR entre 1998 e 2003 e, após 3 anos de seguimento, a sobrevida livre de recidiva bioquímica (SLRB) foi de 99% e aos 5 anos de 98%. Guilleneau *et al.* avaliaram os seus resultados em 1000 casos sujeitos a PRL e verificou que cerca de 90.5% não sofreram recidiva bioquímica, após 3 anos de seguimento <sup>4</sup>. Um outro estudo registou uma percentagem de recidiva bioquímica equivalente comparando as duas técnicas (11,3% para a PRL, 11% para a PRR) <sup>10</sup>.

Estudos realizados a partir de grandes séries, demonstraram que cerca de 21 a 28% dos doentes submetidos a cirurgia aberta, apresentavam MCP; 16.7% a 23.7% para a PRL e 6 a 6.4% para a PRLA. <sup>4</sup>

Di Marco *et al.* não verificaram diferenças significativas nas MCP entre a PRR (18.6%) e a PRLA (16.5%). De modo semelhante, não existem diferenças significativas entre a PRR (19%) e a PRL (22%) <sup>4</sup>.

No entanto, quando avaliadas várias séries que comparam PRLA e PRR, um estudo sugeriu uma vantagem significativa na população sujeita a PRLA <sup>9</sup>, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre a PRL e a PRLA. Contudo, muitas das séries analisadas não referiram o protocolo patológico usado, o que pode conduzir a alguma heterogeneidade na avaliação das MCP <sup>9</sup>.

A literatura actual tem demonstrado que a PRLA está associada a cerca de 10 a 20% de MCP. Rozat *et al.* demonstraram a existência de MCP em 19,5% dos casos sujeitos a PRLA <sup>14,20</sup>. Mikhail *et al.* e Patel *et al.* referenciaram a presença de MCP em 16% e 13%, respectivamente <sup>14,19,21</sup>.

Face ao supracitado, pode concluir-se que qualquer uma das técnicas apresenta um risco de recidiva bioquímica e MCP semelhantes. Neste contexto, alguns estudos sugerem que o risco de MCP se relaciona mais com a experiência do cirurgião do que com a escolha da técnica cirúrgica em si <sup>14,15</sup>. Contudo, Shah *et al.* acreditam que o aperfeiçoamento da visualização de importantes estruturas anatómicas, dada pela PRLA, permite uma redução das MCP <sup>4 14,15</sup>.

Ahlering *et al.* demonstraram a presença de MCP em 14,8% dos casos de doença circunscrita, num estudo que abrangeu 45 doentes sujeitos a PRLA. No entanto, verificou-se uma redução de MCP para 6,5% após a mesma experiência numa amostra com 200 casos. Isto sugere que o declínio das MCP estará, muito provavelmente, mais relacionado com as habilidades cirúrgicas na execução da PRLA, do que com a diminuição do número de tumores biologicamente agressivos <sup>15</sup>, o que reforça as conclusões anteriores. Ahlering *et al.* concluíram que a PRLA oferece os benefícios de uma técnica cirúrgica minimamente invasiva sem comprometer os resultados clínicos e patológicos <sup>14</sup>.

Liss *et al.* relataram que os principais factores de risco para MCP após PRLA são o nível do PSA pré-operatório, o estadio patológico e o grau de Gleason <sup>15,22</sup>.

Como se compreende, o estadio da doença continua a ser o determinante primário no desenvolvimento de MCP e dos resultados finais <sup>16</sup>.

### 1.1.2. RESULTADOS FUNCIONAIS

Independentemente da técnica cirúrgica escolhida, a morbidade associada à PR é baixa. Os estudos recentemente publicados que comparam as 3 diferentes técnicas, focaram-se principalmente nos resultados perioperatórios, tal como o tempo cirúrgico, a perda estimada de sangue, o uso de analgésicos, o tempo de hospitalização, a duração da cateterização, e as complicações pós-cirúrgicas <sup>4</sup>.

#### *DOR PÓS-OPERATÓRIA*

A dor é uma questão importante no pós-operatório imediato <sup>9</sup>.

Os estudos existentes não são conclusivos quanto à relação entre o tipo de anestesia e o nível de dor. Contudo, o nível de dor durante o período pós-operatório pode ser afectado pelo tipo de anestesia <sup>9</sup>. Embora a PRL esteja associada a menor dor pós-operatória <sup>10,23</sup>, parece não haver diferenças nos requisitos da analgesia, morbidade perioperatória e convalescença pós-cirurgia <sup>10</sup>.

Sved *et al.* demonstraram que a PRR com uma incisão Pfannenstiel modificada, está associada a melhores resultados estéticos, menor dor pós-operatória e menor requerimento analgésico <sup>4</sup>.

Seja qual for a via usada, uma pequena incisão abdominal traduz-se num baixo grau de dor <sup>4</sup>.

#### *COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS*

O tempo cirúrgico parece ser mais curto na PRR quando comparada com as técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, embora a experiência crescente com estas técnicas conduza a um decréscimo provável do tempo operatório.<sup>4</sup>

Alguns estudos mostraram que o tempo de cirurgia era menor na PRR, enquanto os tempos associados à PRL e PRLA eram semelhantes. Estas diferenças eram maiores entre

PRL e PRR durante a fase inicial de aprendizagem, mas diminuía com o aumento da experiência. Os dados na literatura mostraram que PRLA simplifica o processo de aprendizagem, permite uma redução mais rápida do tempo operatório quando comparada com a PRL clássica<sup>9</sup>.

Uma análise cumulativa de estudos comparativos entre PRL e PRR demonstrou menos perdas de sangue (PRL: 189-1100ml vs PRR:550-1550ml) e menor necessidade de transfusões associadas à PRL, excepto numa das séries avaliadas<sup>5</sup>; no entanto, esta variação está provavelmente relacionada com a experiência do cirurgião: número de cirurgias pelas técnicas PRR e PRL superior a 800 e 60, respectivamente. O mesmo se aplica a complicações e a taxas de reintervenção cirúrgica<sup>5,23</sup>.

Especificamente, estudos não comparativos mostraram um tempo cirúrgico compreendido entre 100 a 300 min para a PRL e de 130 min a 282 min para a PRLA. De forma semelhante, a perda de sangue variou de 750ml a 1284ml após PRR, de 200 a 390ml após PRL e 50 a 273ml após PRLA. A percentagem de transfusões variou de 9 a 29% em pacientes sujeitos a PRR, de 1 a 5% PRL e de 0 a 2.6% PRLA<sup>9</sup>.

Leewansangtong *et al.* mostraram que a perda de sangue e as taxas de transfusão eram significativamente menores nos doentes sujeitos a PRL quando comparadas com a cirurgia clássica, (PRL: 521+/- 328 versus PRR: 809+/- 510mL)<sup>11</sup>.

Rozet F *et al.* demonstraram que a PRL extraperitoneal é equivalente à PRLA, nas mãos de cirurgiões experientes em relação ao tempo operatório, na perda sanguínea operatória, no tempo de internamento, tempo de cateterização vesical e nas taxas de MCP<sup>20</sup>.

A partir de um considerável número de outros estudos analisados, deduz-se que há um risco de 4% de desenvolvimento de complicações intra-operatórias associadas à PRL, tais como: a lesão rectal (1,5%), a lesão ileal ou sigmoideia (1%), a lesão ureteral (0,36%). As complicações agudas atingiram 20,7% dos casos, incluindo complicações hemorrágicas

(2,8%), retenção urinária (2,35%) e ílios (1,4%). A estenose da anastomose, flebite/embolismo/trombose, infecções do tracto urinário e fístulas, podem surgir em menos de 1%.<sup>5</sup> Rassweiler *et al.* num estudo retrospectivo relataram uma taxa de estenose maior com PRL, em comparação com a PRR. Embora alguns estudos sugiram que o risco de estenose a nível da anastomose seja semelhante em ambas as técnicas<sup>9</sup>.

Uma área peculiar de preocupação é o risco de tromboembolia pulmonar (TEP) no período peri-operatório<sup>5</sup>. A verdadeira incidência de tromboembolismo venoso (TEV) sintomático em pacientes que foram sujeitos a PRL não está bem esclarecida. Recentemente, Secin *et al.* publicaram um estudo sobre o risco de TEV e TEP em doentes com cancro da próstata sujeitos a PRL (com ou sem assistência robótica). Dos 5951 doentes retrospectivamente avaliados, 31 desenvolveu. Entre os doentes com um evento, 22 tiveram trombose venosa profunda (TVP) isolada, 4 tiveram TEP, 5 manifestaram ambos e 2 morreram por TEP. História prévia de TEV, tabaco, de grande volume prostático, re-intervenção cirúrgica do doente, o aumento do tempo operatório e o maior tempo de internamento estão associados à ocorrência de TEV numa variedade de análises. Segundo este estudo, a terapia neoadjuvante, o índice de massa corporal, a experiência do cirurgião, a abordagem cirúrgica, o estágio patológico, a transfusão perioperatória e administração de heparina não são factores significativos. Os autores concluíram que a incidência de TEV após PRL é baixa e este estudo não suporta a administração profilática de heparina em todos os doentes sujeitos a PRL, especialmente aqueles sem factores de risco para TEV<sup>5,24</sup>.

Relativamente ao período de convalescença, segundo Hohwü *et al.* e Rassweiler *et al.*, este será menor após PRL quando comparada com a PRR<sup>23-25</sup>. No entanto, esta diferença pode estar a ser influenciada pelas expectativas dos médicos e dos doentes.<sup>25</sup>

Rassweiler *et al.* verificaram que nos doentes sujeitos a PRL, as taxas de complicações eram menores do que nos indivíduos sujeitos a PRR.<sup>9</sup>

---

*INCONTINÊNCIA URINÁRIA*

A vasta referência na literatura sobre os casos de incontinência indica a dificuldade em obter um adequado controlo do tracto urinário após PR. Além disso, a falha de uniformidade na definição sobre a continência pós-cirúrgica é crucial. Enquanto alguns estudos definem continência como o uso de «nenhum penso» outros permitem o uso de um penso por dia como precaução <sup>5</sup>.

Uma possível razão na base do desenvolvimento de incontinência urinária após PRR é a deficiência pós-operatória do complexo estriado do esfíncter externo da uretra e a lesão dos nervos responsáveis pela continência <sup>12</sup>.

Tem sido demonstrado que a recuperação da continência após PRR, está associada a uma preservação do complexo estriado do esfíncter externo da uretra (EEU), principalmente em termos dos nervos continentes e da rafe fibrosa média. Steiner confirmou o impacto clínico na preservação do EEU, a sua inervação e os anexos fasciais através da realização de PRR com preservação anatómica da continência num pequeno período de tempo. Contudo, os procedimentos para a sua concretização são demasiado meticulosos, e neste sentido, requerem algum tempo de execução e uma cuidadosa ressecção o que pode terminar em lesão dos órgãos circundantes <sup>12</sup>.

Tradicionalmente, a duração da cateterização associada à PRR varia entre 2 a 3 semanas, mas estudos recentes mencionaram períodos mais curtos (7 a 10 dias). Na PRL e na PRLA o tempo médio é de cerca de 5 a 7 dias <sup>4</sup>. PRL parece inicialmente oferecer uma recuperação mais rápida da incontinência urinária <sup>5</sup>. Tewari *et al.* mostraram uma redução significativa em termos de tempo de cateterização nos doentes sujeitos a PRLA, quando comparado com a PRR <sup>9</sup>.

A duração da cateterização tem diminuído com o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, mas o tempo óptimo para a remoção ainda não foi determinado. A PRL pode



permitir a sua remoção até 4 dias após a cirurgia, mas a taxa de retenção urinária aguda foi de 10%<sup>26</sup>.

No que diz respeito à PRR e PRL, a maioria dos estudos comparativos de Toujier *et al*, mostraram que a continência era significativamente maior nos pacientes sujeitos a PRR<sup>9</sup>.

Rocco *et al*. verificaram que a reconstrução posterior do EEU parece ser uma técnica fácil e fiável mesmo com a realização de PRL. O tempo de recuperação da continência foi significativamente mais pequeno na PRL. Com a ajuda da rigorosa visualização e as vantagens que acarreta a escolha da PRL, consegue-se, com precisão, dissecar o ápice da próstata, cortar a uretra junto do ápice prostático e preservar o EEU e a sua inervação<sup>12</sup>.

Após a realização de PRL, a taxa de continência ao fim de um ano varia entre 50% a 91,7%, de acordo com uma revisão recente por Rassweiler *et al*. e de 83% a 100% segundo Trabulsi e Guilloneau. Segundo Rassweiler *et al*. a experiência do cirurgião influencia fortemente o tempo de recuperação da continência urinária.<sup>12</sup>

A técnica de dissecação apical da próstata modificada na PRL é uma técnica simples e efectiva. Ela permite uma recuperação da incontinência urinária muito mais rápida quando comparada com a *standard*. Segundo Gao *et al*. a continência urinária precoce foi significativamente maior nos doentes submetidos a PRL modificada, tanto do ponto de vista estatístico como clínico, com resultados praticamente idênticos aos da técnica convencional. A diferença permaneceu estatisticamente significativa em 3 a 30 dias. Contudo, um seguimento mais longo e um número maior de casos serão necessários para clarificar qualquer risco deste procedimento<sup>12</sup>

Galli *et al*. demonstraram que a incidência de continência a longo prazo após PRL é de 91,7%. Este resultado parece ser semelhante à retratada na maioria dos centros que usam quer PRL quer PR aberta<sup>5,27</sup>.

Num outro estudo, os autores verificaram que após PRR 90 a 92% dos doentes revelam-se continentares; após PRL, 82 a 86% e após PRLA 95 a 96% <sup>4</sup>.

Ko *et al.* verificaram que 84,1% dos doentes sujeitos a PRLA no seu estudo, permaneceram totalmente continentares e que o tempo médio de recuperação foi de 6,56 semanas. Contudo, este estudo encontra-se limitado pelo curto seguimento (3 meses) <sup>15</sup>.

Num estudo foram avaliados os resultados intra e pós operatórios após a realização de três técnicas anastomóticas diferentes: nó simples contínuo intracorporal, interrupção clássica, técnica interrompida com a colocação de uma sutura às 6 horas antes da divisão da parede posterior da uretra. Os resultados do estudo realizado revelaram que o tipo de técnica anastomótica não influencia as taxas de continência urinária a curto e a longo prazo <sup>26</sup>.

#### DISFUNÇÃO ERÉCTIL

A avaliação da função eréctil de um doente sujeito a PR depende da impressão subjectiva do urologista, da declaração do próprio doente, do recurso a questionários válidos e dos diferentes tipos de definições sobre disfunção sexual <sup>4</sup>. É importante referir que geralmente a função eréctil demora mais tempo a voltar ao normal quando comparada com a continência urinária <sup>15</sup>.

A comparação entre diferentes estudos não é fácil, já que a maioria dos casos sujeitos a PRL incluem dados sobre esse facto apenas num pequeno grupo de doentes. A função eréctil depende da função sexual pré-cirúrgica, da idade do doente, do grau de preservação do feixe neurovascular e do seguimento, uma vez que a potência sexual pode recuperar apenas passados alguns meses ou anos após a cirurgia <sup>5</sup>.

A PRL com preservação da inervação é realizada através da dissecação dos pedículos de forma anterógrada. Esta manobra libera o feixe neurovascular lateral e permite a dissecação da próstata <sup>5</sup>. Shah *et al.* introduziram uma técnica única na preservação do feixe

neurovascular. Em vez da dissecação aguda da região postero-lateral da próstata, experimentaram a deslocação do feixe neurovascular a base da próstata para o ápice <sup>15</sup>.

A recuperação da função erétil é sugerida nalguns estudos comparativos entre as diferentes técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, sendo a sua incidência de 46% a 67% após PRR, cerca de 66% após PRL e na PRLA estima-se que se encontre entre os 38% a 64%. Segundo este estudo, relativamente à capacidade de desempenhar uma relação sexual após um procedimento preservador do nervo, os resultados obtidos por PRR foram semelhantes aos obtidos por PRL <sup>4</sup>.

Uma vez estabelecida a função erétil após cirurgia, os doentes referem recuperar a sua função com ou sem o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE). A incidência da recuperação da potência sexual após procedimentos laparoscópicos com preservação bilateral da inervação foi de 33% a 67% em várias séries a nível mundial. A maioria dos especialistas concorda que 18 meses de seguimento são necessários para avaliar os resultados adequadamente <sup>5</sup>.

Uma revisão recente de Mulhall *et al.* destaca o papel da prostatectomia radical com preservação da vascularização arterial. Na verdade, nem todos os doentes nos quais os feixes neurovasculares são preservados recuperaram a função erétil após a prostatectomia radical. Uma parte significativa destes homens tem anomalias vasculares que podem afectar a recuperação da função erétil <sup>5</sup>.

Até à data, não existem estudos comparativos que mostrem resultados inferiores, em termos de função erétil preservada, na PRR e na PRL. Contudo, é importante lembrar que a relevância destes estudos é influenciada pelas diferentes características dos doentes e pelo tamanho das amostras estudadas <sup>4</sup>.

Segundo Tewari *et al.*, a rápida recuperação da função erétil é evidente nos pacientes sujeitos PRLA e superior à PRR. Por enquanto não foram encontradas diferenças significativas quando comparadas a PRLA e a PRL <sup>9</sup>.

#### 1.1.4. CUSTOS

No que diz respeito à PRR e PRL, alguns estudos sugerem que a PRL é mais exigente economicamente do que a PRR <sup>23</sup>, assim como a PRLA é mais dispendiosa que a PRL <sup>9,25</sup>.

A diferença encontrada entre a PRL e a PRR deve-se, principalmente, às diferentes exigências no fornecimento cirúrgico e custos de bloco. Os custos de internamento, incluindo a terapia farmacológica, são menores para a PRL, o que se relaciona com o menor tempo de internamento a que são sujeitos os doentes. Os custos de laboratório e imagiológico não mostram diferenças significativas <sup>5</sup>.

Dois estudos sugeriram uma vantagem significativa da PRR quando comparada com a PRLA, devido ao maior gasto associado ao equipamento e à manutenção desta técnica. Contudo, Mouraviev *et al.* sugerem um maior custo hospitalar total associado à PRR (que poderia estar na base da aproximação dos custos) <sup>9</sup>.

Lotan *et al.* demonstraram que, em comparação com a PRR, a PRL e a PRLA têm um custo adicional de \$487 e de \$1726, respectivamente. Relativamente à PRLA, a diferença refere-se, especificamente, ao uso do sistema robótico Da Vinci (sistema original), cujo preço ronda os 1,2 milhões de dólares, associado a um gasto adicional de \$100000, em manutenção, por ano <sup>4</sup>.

Os gastos associados à PR na Europa diferem nos Estados Unidos da América (EUA), devido à diferente forma de encarar o serviço pós-operatório (na Europa, os doentes, habitualmente, permanecem internados no hospital até o cateter urinário ser removido). Assim sendo, usando esta metodologia, a PRL associa-se a uma poupança de cerca de \$1237 por caso quando comparada à PRR, o que é atribuído à diminuição do tempo de internamento

quando os doentes são sujeitos à PRL, a PRR associa-se a um internamento mais longo (PRL: 6 dias; PRR: 8 dias) <sup>4</sup>.

Hohwu *et al.* realizaram um estudo que continha uma amostra de 247 homens activos, 127 sujeitos a PRLA e 147 a PRR. Analisaram o tempo de baixa necessário após cada um dos procedimentos cirúrgicos. O tempo médio de internamento foi de 3 dias após PRR e 1 dia após PRLA. O tempo médio de baixa foi de 11 dias no grupo sujeito a PRLA e 49 no grupo sujeito a PRR. Os doentes sujeitos a PRR tinham um trabalho que exige mais esforço físico e salário mais baixo quando comparados com o grupo sujeito a PRLA. Os doentes com salário mais baixo voltaram ao trabalho mais tarde. Hohwu *et al.* verificaram que os doentes do grupo PRLA retomavam 2,5 vezes mais cedo ao trabalho em comparação com os doentes do grupo PRR durante as primeiras cinco semanas após a operação <sup>25</sup>.

## 2. RADIOTERAPIA

Existem dois tipos de RT a que se recorre no tratamento do cancro da próstata: a RTFE e a BT. Esta última consiste na implantação permanente de fontes radioactivas no tecido prostático <sup>1,7</sup>. Esta modalidade permite a incidência de altas doses de radiação directamente sobre a próstata, enquanto minimiza a incidência sobre os tecidos normais circundantes <sup>3</sup>.

A incidência de radiação por BT pode ser feita através de fontes radioactivas implantáveis permanentes de baixa-dose (BT-LDR) ou por colocação temporária de fontes de alta dose (BT-HDR) através de entradas de cateteres ou agulhas que tenham sido previamente posicionados na próstata. Esta última permite um tempo de exposição mais curto da próstata a doses mais elevadas de radiação <sup>3</sup>.

A implantação de sementes radioactivas tem sido usada no tratamento do cancro da próstata há mais de 40 anos. Withmore *et al.*, no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,

iniciou nos anos 70 a inserção de sementes radioactivas com iodina-125 ( $^{125}\text{I}$ ), como monoterapia, através de incisões abertas <sup>6</sup>.

Estas primeiras tentativas de BT conduziram a resultados inaceitáveis devido a uma má selecção do valor da dose. No entanto, os implantes apresentavam um resultado em taxas SLRB após 15 anos acima de 70% nos doentes com cancro da próstata localizado <sup>6</sup>.

Na BT-LDR são usadas cerca de 75 a 125 sementes radioactivas estrategicamente colocadas. A radiação é depois emitida por um período planeado de 4 a 10 meses, dependendo do isótopo utilizado, sendo os mais comuns  $^{125}\text{I}$  e o palladium-103 ( $^{103}\text{Pd}$ ) <sup>3,6</sup>. Não parece haver diferença na SLRB entre os dois isótopos. As toxicidades destes dois isótopos são ligeiramente diferentes, com uma resolução mais rápida dos efeitos secundários associados ao uso do  $^{103}\text{Pd}$  <sup>6</sup>. Um estudo verificou que os resultados obtidos não revelam grandes diferenças entre os dois isótopos. Os resultados preliminares do ensaio clínico randomizado comparando  $^{125}\text{I}$  (com 144 Gy) *versus*  $^{103}\text{Pd}$  (com  $^{125}$  Gy) em doença de baixo risco apresentaram controlo bioquímico similar nos 3 anos de seguimento. O efeito dos parâmetros dosimétricos no controle bioquímico foi mais pronunciado para o  $^{125}\text{I}$ , e aparente para  $^{103}\text{Pd}$  <sup>28</sup>.

Recentemente, foi introduzido um novo isótopo no tratamento do cancro da próstata por BT-LDR: o cesium-131, caracterizado por ter uma semi-vida mais curta quando comparado com os *standard* <sup>3</sup>. O  $^{125}\text{I}$  tem um tempo médio de vida de 60 dias, com uma energia média de 28 KeV. Já o  $^{103}\text{Pd}$  tem uma semi-vida de 17 dias, com uma energia média de 21 KeV <sup>6</sup>.

A BT-LDR tornou-se numa opção de tratamento pelo menos para os grupos de baixo risco <sup>29</sup>

O desenvolvimento subsequente de uma abordagem transperineal ultra-sonográfica sob orientação de imagem (TRUS), permitiu a obtenção consistente de implantes de elevada

qualidade em regime ambulatorial. Em 1985, Blasko *et al.*, verificaram, através desta técnica, uma sobrevida estimada aos 10-12 anos, com  $^{125}\text{I}$ , de 87% a 93%, sem recidiva bioquímica, o que corresponde a taxas relativamente altas de sucesso terapêutico. O objectivo desta técnica é alcançar a dose prescrita em toda a glândula prostática, minimizando a toxicidade ou morbidade associadas a este procedimento <sup>6</sup>.

Relativamente à BT-HDR, esta pode ser usada em monoterapia ou associada à RTFE. Nesta técnica, usam-se cateteres transperitoneais e o planeamento do tratamento é feito através da tomografia computadorizada (TC) e por um conjunto de dados fornecidos por ultra-sons. As entradas guias podem ser depois carregadas com isótopos como o iridium-192 ( $^{192}\text{I}$ ). O tratamento por BT-HDR é feito através da incidência de radiação em duas ou mais fracções de alta dose, durante um período de tempo determinado, tipicamente 24 a 40 horas <sup>3</sup>. Um dos inconvenientes é a necessidade da hospitalização dos doentes durante o período estipulado. Envolve um sistema remoto de controlo (RALS), que coloca e retira automaticamente a fonte à agulha implantada após a incidência de radiação <sup>29</sup>.

Este método (RALS), faz com que os médicos possam seleccionar com precisão o ponto da agulha em que a fonte de BT-HDR pára e alterar o tempo de permanência em cada um para obter uma distribuição ideal de dose. Permite ainda o fraccionamento da dose com base nos achados da radiobiologia e assegura que nenhum material radioactivo seja deixado no corpo do doente uma vez terminado o tratamento. Além disso, o facto das agulhas implantadas se fixarem à próstata sem possibilidade de migração constitui uma vantagem em comparação com a BT-LDR e com a RTFE, nas quais há o risco de deslocamento da glândula <sup>29</sup>.

A grande vantagem associada ao uso de BT-HDR é o facto de se poder incidir uma dose cerca de 1000 vezes superior à usada na BT-LDR, mas com taxa substancialmente menor de irradiação dos tecidos vizinhos sem afecção tumoral. Por esse motivo a BT-HDR é

muitas vezes combinada com a RTFE nos doentes com extensão extra-próstática ou que apresentem um risco elevado de recidiva <sup>3</sup>.

A dose de radiação usada na BT parece ter um impacto significativo nos resultados, tendo sido avaliada numa análise retrospectiva de seis centros, baseada em 3928 doentes nos quais foi avaliada a radiação dosimétrica pós-implante. A RTFE adjuvante foi dada a 23% dos doentes. A taxa de SLRB após os 10 anos foi de 78, 64 e 64%, para os grupos de baixo, médio e alto risco, respectivamente. Os autores deste estudo concluíram que a dose biológica efectiva mais elevada (BED) foi um factor significativo para melhorar a SLRB aos 10 anos para todo o grupo estudado. Para os doentes de baixo-risco, os 10 anos sem recidiva bioquímica foram de 50, 85, 88% para uma BED inferior a 140, entre 140 e 200Gy e superior a 200GY, respectivamente; para os de risco médio 23, 78, 89% respectivamente; para os de alto-risco 42, 53, 70%, respectivamente. Este estudo sugere que a dose de radiação pode ser individualizada baseando-se no grupo de risco dos doentes, usando-se maiores doses para os doentes de médio e alto risco. Contudo, este estudo não considerou os efeitos adversos e a mortalidade associada ao uso das diferentes doses <sup>3</sup>.

Relativamente ao planeamento da BT, este pode ser efectuado antes do procedimento (pré-planeado) ou no momento do procedimento (intra-operatório). Neste caso pode controlar-se melhor a posição da próstata. Embora existam vantagens aparentes no planeamento intra-operatório, existem muitas desvantagens: pode acrescentar um tempo significativo (20 minutos ou mais) a um processo que normalmente leva cerca de 60 minutos no ajuste pré-planeamento, com uma ocupação mais longa do bloco operatório e de pessoal; o facto de o médico ficar um tempo significativo na sala de cirurgia pode influenciar negativamente a capacidade de análise crítica. Além disso, a maioria das sementes utilizadas são sementes soltas que têm uma maior propensão para a migração <sup>6</sup>.



A migração de sementes radioactivas para os pulmões pode ser identificada em 10 a 55% dos doentes sujeitos a BT monitorizados por RX, no entanto pouco se sabe sobre as implicações clínicas a ela associadas<sup>3,6</sup>. Existe ainda o relato de um caso de migração de para a artéria coronária direita, resultando num enfarte agudo do miocárdio (EAM)<sup>6</sup>.

A primeira vantagem da BT sobre a RTFE é a conveniência. Enquanto a última necessita de sete a oito semanas de tratamentos de cinco horas por sessão, a BT, usando uma implantação permanente de sementes de baixa-dose, pode ser completada numa única consulta ambulatorial. De modo semelhante, a inserção de fontes radioactivas de alta-dose não exige mais do que uma ou um número muito limitado de sessões de tratamento<sup>3</sup>.

Alguns autores consideram que a BT, usada tanto em monoterapia como combinada com suplementação de RTFE, é uma excelente alternativa de tratamento para todos os grupos de riscos do cancro da próstata<sup>6</sup>.

Embora a RTFE possa ser usada no tratamento dos tumores localizados, na maioria das vezes é proposta a doentes com extensão extra-prostática que apresentem um risco elevado de recidiva ou que se apresentem contra-indicados para a realização de PR<sup>1,3</sup>.

Na doença de baixo- risco, o alvo terapêutico é apenas a próstata. Na Austrália, o tratamento actual de radiação consiste numa escolha entre RTFE ou BT-LDR com <sup>125</sup>I. Alguns centros também recorrem a BT-HDR com <sup>192</sup>Ir como monoterapia ou como impulso para a RTFE<sup>30</sup>.

A BT-LDR pode ser oferecida a doentes de baixo risco, com o volume da próstata inferior ou igual a 50 cc, sem ressecção transuretral da próstata e que apresentem uma boa função urinária de base<sup>28</sup>.

Um curso curto com um agonista da hormona libertadora de luteína (LHRH) durante 1-3 meses, combinado com Avodart®, um inibidor selectivo tanto do tipo 1 como do tipo 2 da 5-alfa reductase, resulta numa redução drástica do tamanho da próstata, de 25% para 30% em

8 a 10 semanas após o início deste esquema terapêutico. Uma rápida redução no tamanho da próstata facilita a programação de doentes para BT <sup>6</sup>.

Alguns autores sugerem que os resultados a longo prazo com a BT-LDR guiada por ultra-sonografia transrectal parecem ser semelhantes aos obtidos após prostatectomia radical ou RT ajustada tridimensional (3D-CRT) <sup>28</sup>. O desenvolvimento de equipamentos ecográficos de alta resolução com aumento do campo de visão tem resultado numa melhor visualização da próstata durante a implantação das sementes. Agora é possível visualizar, através de Eco-Doppler a cores, os feixes neurovasculares em torno da próstata e, portanto, poupar certas áreas críticas sujeitas a traumatismo associado à agulha ou à fonte de colocação <sup>6</sup>.

Alguns dados recentes sugerem um benefício da combinação de RTFE e BT para pacientes de risco médio <sup>28</sup>.

Os resultados associados à RTFE têm melhorado imenso, principalmente devido aos avanços técnicos e também pela adição de terapia de privação de androgénios (ADT) em doentes com doença localmente avançada. As técnicas actuais parecem ser tão efectivas no tratamento do cancro da próstata localizado quanto a PR. A RTFE também é usada como tratamento adjuvante em doentes com resultados patológicos adversos e como terapia de recurso em doentes com aumento do PSA após PR <sup>2</sup>.

Nos doentes de alto risco de cancro da próstata, a taxa de metástases detectada neste grupo pode ser superior a 50%, dependendo do perfil e das características de prognóstico do indivíduo. Neste sentido, estes doentes podem ser submetidos a uma combinação de radiação local com terapêutica sistémica - geralmente sob a forma de ADT. Esta forma de abordagem parece melhorar a sobrevida dos doentes comparativamente ao uso de radioterapia ou de ADT em monoterapia <sup>2,31</sup>.

No entanto, actualmente a ERBT em monoterapia ou associada a um *boost* de BT-HDR são as modalidades terapêuticas mais frequentemente utilizadas no tratamento destes tumores <sup>31</sup>.

Existem actualmente quatro técnicas que permitem a administração de altas doses de radiação sem induzir um aumento da toxicidade no tecido normal: a 3D-CRT que fornece radiação num volume tridimensional usando estudos de imagem apropriados e um software para delimitar o mais minuciosamente possível a glândula prostática e as estruturas adjacentes; a RT de intensidade modulada (RTIM) que corresponde a um avanço da 3D-CRT, que consegue atingir um volume complexo e irregular de tumor usando feixes de intensidade variável, em contraste com as técnicas que usam uma dose de radiação constante; a RT guiada por imagem (RTIG) que usa imagens bi ou tri-dimensionais antes de cada tratamento para precisar a localização do tumor e para delimitar outros órgãos minimizando a radiação sobre o tecido normal. Por fim temos a RT por incidência de feixes de prótons que usa partículas (prótons) carregadas para fornecer altas doses de RT ao volume-alvo enquanto limita a dose dispersa recebida pelos tecidos normais <sup>2</sup>.

Pensa-se que a RTIM apresenta vantagem relativamente ao 3D-CRT porque as doses potencialmente mais elevadas de radiação podem ser emitidas com a possibilidade teórica de cura e sem prejudicar o tecido normal circundante. Contudo, a RTIM requer mais tempo de planeamento do tratamento e garantia da qualidade física, actualizações de software para computadores, actualizações de hardware para aceleradores lineares, permitindo a modulação do feixe de radiação, e um retardamento do tempo de início de tratamento <sup>31</sup>.

## 2.1. PR *VERSUS* RT

### 2.1.1. RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Não existem estudos randomizados que comparem a BT-LDR em monoterapia com a PR ou com a RTFE. Contudo, alguns estudos sugerem que nos indivíduos de baixo-risco os resultados são similares com qualquer uma das modalidades terapêuticas. Já os resultados em indivíduos de risco médio a alto são mais variáveis e podem depender da dose de radiação <sup>2</sup>.

Alguns estudos têm relatado uma taxa de SLRB similares até 10 anos após a PR, RTFE ou BT em doentes de baixo risco <sup>1</sup>.

Segundo Klein E. *et al*, a BT conduz, com mais frequência, a níveis de PSA indetectáveis em comparação com a RTFE, presumivelmente devido a uma ablação mais completa do epitélio prostático. Assim, espera-se observar menos recidivas locais após a BT. Contudo, os mesmos autores sugerem que com um seguimento médio de 53 meses após o tratamento de doentes com risco médio, as taxas de recidiva bioquímica e a sobrevida são semelhantes quer para os sujeitos submetidos a PR, quer nos doentes que optam pela BT <sup>8</sup>.

Um outro estudo reforça os resultados estudo anterior, ao constatar que a PR, a RTFE e a BT oferecem resultados bioquímicos semelhantes no tratamento de tumores localizados <sup>32</sup>. No entanto, outros autores sugerem que a BT para os grupos de médio e alto risco deve ser ponderada ou realizada com cautela. Historicamente, o resultado da BT em monoterapia nestes grupos mostrou-se pior do que a PR ou RTFE. Relativamente aos doentes de baixo-risco, o resultado do tratamento com a BT equivale ao da PR <sup>29</sup>.

Ainda neste contexto, alguns autores verificaram que a RTFE complementar à BT, instituída a doentes com risco médio e alto da doença conduziu aos 15 anos, a uma SLRB de 80,3% para a doença de risco médio e 67,2% para os de alto risco de doença <sup>6</sup>.

Em doentes com margens cirúrgicas positivas após PR ou tumores T3, parece que a terapia adjuvante com RTFE melhora a SLRB assim como as taxas de controlo local <sup>28</sup>.

Por outro lado, a combinação de BT-HDR com RTFE foi superior à RTFE em monoterapia no controlo bioquímico nos doentes com cancro da próstata de alto e médio risco <sup>28</sup>.

Um artigo de revisão baseado na literatura contemporânea identificou 6 estudos que incluíam mais de 1100 casos de doentes com cancro da próstata sujeitos a BR-HDR. A taxa de SLRB foi de 89 a 98%, no entanto, o seguimento era geralmente de 5 anos ou menos. Um longo período de seguimento será necessário para aferir acerca do papel desta técnica no tratamento primário de doentes com cancro da próstata localizado <sup>3</sup>.

Num estudo de 689 doentes nos estadios T1-T2 que receberam BT seguida por RTFE após 3 semanas, três quartos dos doentes tratados tinham grau inferior a 7 na escala de Gleason e valor PSA superior a 10ng/ml. O seguimento médio foi de 4 anos, a taxa de SLRB em doentes com PSA pré-tratamento entre 0-4ng/ml, 4-10ng/ml, 10-20 e superior a 20 foi de 94, 93, 75 e 69%, respectivamente <sup>3</sup>.

Numa série com 223 doentes tratados com 45 Gy de RTFE seguida de um boost de BT com I<sup>125</sup> ou <sup>103</sup>Pd, a taxa de SLRB para os grupos de baixo, médio e alto risco foi de 88, 80, 53%, respectivamente <sup>3</sup>.

BT-HDR com RTFE é efectiva no controlo da doença pelo menos no imediato, em doentes com doença localizada. Uma revisão que incluiu 5700 doentes, verificou que homens com baixo, médio e alto risco tinham uma taxa de SLRB entre os 93 a 100%, 88 a 100%, 62 a 97%, respectivamente <sup>3,33</sup>.

Como se pode constatar, todos os estudos referidos apresentam um período de controlo não superior a 5 anos. Neste sentido, alguns autores consideram prudente recomendar a realização de PR em vez de RT em indivíduos mais jovens, devido ao risco

teórico de maior possibilidade de recidiva bioquímica e devido aos efeitos secundários tardios associados. Esses doentes devem ser informados sobre a falta de dados a longo prazo sobre o assunto <sup>8</sup>. Contudo, Shapiro E. *et al.*, analisaram 2119 doentes com doença localizada à glândula, que foram sujeitos a PR, RTFE e BT com ou sem terapia hormonal adjuvante, entre 1992 e 2005. Os autores verificaram que o uso de BT em homens com menos de 60 anos com baixo, médio e alto risco, está associado a resultados similares a longo prazo, quando comparados a doentes mais velhos <sup>32</sup>.

### 2.1.2. RESULTADOS FUNCIONAIS

A curta duração do tratamento oferecido pela BT constitui uma das suas principais vantagens, embora o tempo de radiação a que o doente se encontra sujeito seja longo, o que está relacionado com o tempo de semi-vida dos isótopos usados. O tempo de hospitalização é de apenas dois dias ou um pouco mais <sup>29</sup>.

Buron. C. *et al.* verificaram que o tempo médio de permanência hospitalar foi 11,6 dias para o grupo sujeito a PR, enquanto que os doentes sujeitos a BT ficaram internados por um período de 2,2 dias <sup>1</sup>.

Chen *et al.*, demonstraram que o impacto da PR, da RTFE e da BT, após 36 meses de seguimento, sobre a função urinária, sexual e intestinal depende da função existente antes de iniciar o tratamento <sup>34</sup>.

### TUMORES SECUNDÁRIOS

O desenvolvimento de tumores secundários resultantes do uso de radiação pode ocorrer nos doentes submetidos a radioterapia; no entanto ainda não existem dados suficientes que comprovem esta associação. Além disso, o período de latência entre a exposição à radiação e o desenvolvimento de neoplasias induzidas é superior a 5 anos e pode surgir até aos 15 anos após tratamento. Espera-se que os tumores desenvolvidos ocorram a nível do

campo irradiado. Neste sentido, um tumor que surja logo após a exposição a radiação não deve ser relacionado com a mesma <sup>35</sup>.

Brenner *et al.* relataram o desenvolvimento de neoplasias secundárias tais como o cancro da bexiga, o cancro do recto, o cancro do pulmão e o aparecimento de sarcoma, nos doentes com cancro prostático submetidos a RTFE, o que não ocorreu nos doentes que foram sujeitos a PR. Estes resultados sugerem que a radioterapia está associada a uma diferença estatisticamente significativa, embora bastante diminuta, no desenvolvimento de tumores secundários (6%), nomeadamente nos sobreviventes a longo prazo <sup>35</sup>.

No entanto, Moon *et al.* consideram que não existe nenhum estudo na literatura actual que demonstre a relação entre a BT e o subsequente desenvolvimento de neoplasias secundárias. A BT foi introduzida apenas em 1998, portanto o tempo médio de controlo dos doentes submetidos a esta modalidade não é longo o suficiente para tirar conclusões acerca desta analogia. Ao compararem o risco de desenvolver tumores secundários em doentes com cancro da próstata sujeitos a BT e a RTFE, verificaram que os doentes sujeitos a RTFE, tinham maior risco de desenvolver tumores secundários em vários locais: bexiga, recto, cego, cólon transversal, estômago, pulmão, brônquios, SNC e melanoma, em comparação com os que não receberam radioterapia directa. Apesar das altas doses de radiação emitidas com a BT, o risco de desenvolver tumores secundários foi menor; no entanto parece que o recurso a RTIM poder diminuir o aparecimento destes efeitos <sup>35</sup>.

Existem estudos que reforçam esta associação da RTFE a um aumento ligeiro da probabilidade de o doente vir a sofrer de cancro da bexiga e do recto <sup>8</sup>.

---

*COMPLICAÇÕES DO TRACTO URINÁRIO*

A proximidade da próstata à uretra e à bexiga resulta numa toxicidade significativa do tracto urinário na BT <sup>3</sup>.

Uma série de instituições estão a usar cistoscopias flexíveis ao invés de cistoscopias rígidas após a colocação de sementes radioativas na tentativa de reduzir o trauma uretral e diminuir a incidência de morbidade associada à BT <sup>6</sup>.

O uso de bloqueadores-alfa como Tansulosina ou Alfuzosina no período perioperatório tem reduzido significativamente a morbidade urinária após o implante de sementes. Estes antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa 1 da próstata são normalmente utilizados durante 2 a 12 meses seguindo-se a BT, dependendo do quão rapidamente se resolverem os sintomas urinários <sup>6</sup>. Um curso breve de terapia de privação androgénica antes da BT parece reduzir o volume prostático, contudo é necessário particular cuidado nos doentes com história de doença arterial coronária manifestada por EAM ou por falência cardíaca, pois existe um acréscimo significativo da mortalidade associada a estas causas em 5 anos <sup>3</sup>.

A implantação de sementes radioactivas constitui um processo invasivo associado à BT, podendo estar na base do desenvolvimento de retenção urinária a curto prazo <sup>29</sup>.

Após a BT-LDR, os sintomas urinários são comuns, porém, poucos relatos os descrevem a longo prazo. A toxicidade aguda urinária inclui tanto os sintomas irritativos como os obstrutivos, que tendem a ser os mais incómodos dentro das primeiras semanas após tratamento e gradualmente retornam à linha de base durante os 12 meses seguintes <sup>36</sup>.

«*Urinary symptom flare*» é uma exacerbação tardia e transitória dos sintomas urinários (avaliada segundo a IPSS) que ocorre após recuperação inicial dos sintomas agudos que ocorrem normalmente após a BT. Cesaretti *et al.* observaram que alguns doentes sujeitos a BT



evidenciaram, após um longo período de seguimento, episódios transitórios recorrentes de sintomas urinários após um período assintomático <sup>36</sup>.

Keyes *et al.* supõem que 30-50% dos doentes sujeitos a BT virão a sofrer de *Urinary symptom flare*. Os mesmos autores verificaram que a incidência anual foi de cerca de 10%, sendo mais frequente 16 a 24 meses após a exposição à radiação. Um factor que parece estar associado a maior incidência desta condição é a presença de um IPSS basal elevado. A presença de diabetes e a presença de maior edema prostático também se revelaram factores preditivos no seu desenvolvimento. Neste estudo, observou-se que os doentes com manifestações sintomáticas apresentam maior risco de desenvolver toxicidade rectal e urinária. O mesmo não se verificou em relação à função eréctil <sup>36</sup>.

Relativamente ao aparecimento de sintomas do tipo irritativo ou obstrutivo, Buron *et al.* verificaram que a nível da urgência urinária o grupo sujeito a BT alcançou uma taxa máxima em dois meses, com 63,9%, valor superior ao encontrado no grupo sujeito a PR (31,4%). Vinte e quatro meses após o tratamento, esses valores eram de 37,9% no grupo sujeito BT e 26,5% no grupo de doentes sujeito a PR, respectivamente. A disúria foi particularmente marcada dois meses após BT, com 63,7% de casos relatados *versus* 18,4% no grupo PR. Após um seguimento de 24 meses, 19% dos doentes sujeitos a BT mantiveram a disúria *versus* 2,1% dos doentes sujeitos a PR <sup>1</sup>.

Neste mesmo estudo foram avaliadas a frequência urinária diurna e nocturna e verificou-se que o aumento foi mais pronunciado após BT, com um pico após dois meses de seguimento (66% e 62,8% no grupo sujeito a BT *versus* 34,9% e 34,5% no grupo sujeito a PR). Vinte e quatro meses após o tratamento, 36,8% dos homens sujeitos a BT relataram aumento da frequência diurna e 30,8% relataram aumento da frequência nocturna *versus* 16,3% e 14,3% no grupo sujeito a PR, respectivamente. Deste estudo pode concluir-se que os

sintomas urinários irritativos e obstrutivos são mais frequentemente registados após BT quando comparada com a PR <sup>1</sup>.

Uma outra análise reforça os estudos anteriores ao verificar que a BT se encontra associada a sintomas urinários irritativos que podem persistir por vários meses <sup>31</sup>. Não obstante, alguns estudos documentaram estes sintomas, a curto prazo, também com a RTFE <sup>34</sup>.

O aparecimento de incontinência urinária parece ser comum quer com a RP, quer com a BT ou com a RTFE <sup>31</sup>. Contudo, outros estudos concluíram que é mais frequente após PR <sup>1,8</sup>.

Relativamente ao risco de incontinência urinária após o tratamento do cancro da próstata, D'Amico *et al.* verificaram que a PR encontra-se associada a uma taxa mais elevada de incontinência urinária <sup>8,34</sup>. Neste estudo foi observado que um ano ou mais após o tratamento, a BT se associava a uma incontinência transitória nos primeiros 2 meses após o tratamento, o que não se verificou com a RTFE, por exemplo <sup>8</sup>.

A estenose uretral tardia constitui uma complicação incomum associada à BT <sup>3</sup>.

Embora não existam critérios significativos para excluir doentes do tratamento por BT, algumas situações estão associadas a maior risco de desenvolver sintomas urinários mais exuberantes incluindo um alto grau de sintomatologia urinária pré-tratamento – que pode ser avaliada de acordo com o método International Prostate Symptom Score (IPSS) –, um alto resíduo pós-miccional (superior a 100mL), um grande volume prostático ou o uso de alfa-bloqueadores para controlar os sintomas antes do diagnóstico <sup>3</sup>.

Muitos estudos sugerem que uma próstata volumosa prediz uma taxa de morbilidade relacionada com o tratamento muito maior, particularmente retenção urinária aguda. Assim, uma próstata com mais de 60g é considerada uma contra-indicação relativa para o uso de BT <sup>3</sup>.

---

*DISFUNÇÃO SEXUAL*

Alguns estudos sugerem que a disfunção sexual é uma complicação associada a qualquer uma das técnicas usadas no tratamento do cancro da próstata (PR, BT e RTFE) <sup>34</sup>.

Estudos recentes revelam que a dose incidente sobre o bulbo do pênis se correlaciona directamente com o desenvolvimento de disfunção sexual, tanto para a RTFE como para a BT <sup>6,28</sup>. Um deles sugere que o risco de desenvolver disfunção sexual após BT é de cerca de 10% a 40% <sup>6</sup>.

Um estudo multi-institucional realizado pela Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 94-06) examinou a dose administrada por RTFE e concluiu que uma dose média de menos de 52,50 Gy no bulbo peniano resultou na capacidade de manter a função sexual em 75% dos casos após 5 anos de seguimento dos doentes, taxa superior aos 50% dos casos sujeitos a uma dose média superior a 52,50 Gy <sup>6</sup>.

Buron C. *et al.*, verificaram que após 18 meses de controlo, os doentes sujeitos a PR referiam maior disfunção sexual (83,3%) quando comparados com aqueles que foram sujeitos a BT (45,8%). Os autores concluíram que a RP está associada a um maior risco de disfunção eréctil do que a BT <sup>1</sup>.

Na análise efectuada por D'Amico *et al.* constituída por 861 doentes com cancro da próstata de médio risco submetidos a PR, RTFE e BT (com <sup>125</sup>I) no período compreendido entre 1996 e 2004 a função sexual mostrou-se afectada após todas as técnicas, sendo prevalente nos primeiros seis meses após a PR, embora a cirurgia com preservação da enervação tenha resultado numa melhor recuperação sexual, enquanto a terapia hormonal neoadjuvante piorou nos doentes sujeitos a RTFE <sup>8</sup>.

Ainda assim, o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 parece preservar e enriquecer o conteúdo do músculo liso cavernoso após PR, diminuindo o risco de disfunção eréctil, tendo ainda mais êxito depois da RT <sup>7</sup>.

Alguns autores consideram que a BT oferece uma maior probabilidade de preservação da função erétil quando comparada com outras técnicas; apesar disso, outros estudos sugeriram que os doentes sujeitos a esta modalidade referiam um certo grau objectivo e subjectivo de compromisso da mesma <sup>7</sup>.

Taira *et al.*, num estudo que incluiu 226 doentes sujeitos a BT seguidos durante um período médio de 6,4 anos, verificaram que os doentes mais jovens, os que apresentavam *scores* mais altos de IIEF (International Index of Erectile Function) pré-tratamento, toleraram doses mais altas sobre o bulbo peniano sem uma redução significativa da função sexual. Verificaram ainda que estes apresentavam uma preservação da função erétil mais alta que os doentes mais velhos, mesmo com doses mais elevadas <sup>7</sup>.

#### COMPLICAÇÕES GASTRO-INTESTINAIS

Estudos têm demonstrado que a disfunção intestinal é significativamente mais prevalente após a radioterapia do que após PR <sup>1,34</sup>. Brandeis *et al.* verificaram que os doentes sujeitos a BT apresentavam disfunção intestinal mais grave que o grupo sujeito a PR. De acordo com Arterbery *et al.* existe um aumento da frequência de defecação (75%), úlcera rectal (6%) e rectorragia (6%) associados à realização da BT <sup>1</sup>.

Buron C. *et al.* concluíram que a incontinência fecal e a rectorragia, relativamente rara após a cirurgia, foram mais frequentes após BT: aos 24 meses, 8,9% dos doentes sujeitos a BT referiram aumento de incontinência fecal em comparação com 2% dos doentes submetidos a PR. É importante referir que 15,1% dos doentes revelaram o aparecimento de rectorragias após BT e nenhum doente relatou esta situação após PR <sup>1</sup>.

Outros estudos sugerem que a RTFE está associada a uma risco maior de desenvolver toxicidade rectal quando comparada com a PR e a BT <sup>30</sup>.

A BT e a RTFE foram associados com a síndrome do intestino curto / rectal logo após o tratamento, tendo durado um ano ou mais numa pequena proporção dos casos. Nenhuma destas situações foi associada à PR <sup>8</sup>.

Foi referida proctite r dica aguda em 2 a 40% dos doentes sujeitos a RTFE, dependendo da dose e da extensão da área de tratamento. Se os nódulos pélvicos foram incluídos, pode também ser observada enterite por radia o <sup>2</sup>.

#### 2.1.4. CUSTOS

Buron C. *et al.* verificaram no seu estudo que o custo médio do tratamento inicial   maior com a BT (  7159) do que para o grupo de doentes sujeito a PR (  6472), com uma significativa diferença média de  687. O tipo de técnica de planeamento teve implica o nos custos associados   BT, com um custo inicial médio significativamente menor em cinco centros utilizando um planeamento intraoperatório. O custo associado ao seguimento do grupo de doentes sujeito a BT foi significativamente menor do que o que se verificou após PR. Além disso, esta discrepância a favor da BT também está associada ao menor risco de complica es <sup>1</sup>.

Tendo em conta tanto os custos associados ao tratamento inicial, os custos hospitalares decorrentes do período de seguimento destes doentes e os gastos associados ao período médio de internamento, Buron *et al.*, verificaram que estes não foram significativamente diferentes com o tratamento por BT ou por PR. Esta constata o deve-se ao facto de o custo dos implantes da BT ser contrabalançado pelos menores custos de hospitaliza o por complica es quando comparada com a PR <sup>1</sup>.

Num estudo foram comparados os custos associados ao uso da RTFE por RTIM e por 3D-CRT no tratamento do cancro da próstata em doentes de 70 anos com cancro da próstata de risco médio. Verificou-se um aumento do custo adicional médio de \$ 26066 no custo total dos cuidados com RTIM em compara o com 3D-CRT com um aumento da rela o custo-

benefício adicional de \$40101. Os autores deste estudo concluíram que a terapia de radiação com IMDRT parece apresentar um custo-efectivo mais elevado <sup>37</sup>.

### 3. TERAPIAS ABLATIVAS

Tal como definido pela *International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm*, a finalidade da terapia focal no tratamento do cancro da próstata consiste na ablação selectiva da doença conhecida com preservação das funções previamente existentes, com o objectivo geral de minimizar a morbilidade sem comprometer a expectativa de vida <sup>38</sup>.

Novas modalidades têm surgido e mostram-se eficazes e com morbilidade reduzida em relação às opções de tratamento convencionais <sup>38,39</sup>. Tal como as Terapias ablativas: crioterapia (CT) e ultra-sons de alta intensidade focal (HIFU). No entanto, as definições de controlo da doença com o recurso a estas técnicas não são uniformes e existe uma incoerência enorme nos resultados documentados acerca da morbilidade associada às mesmas, que tornam difícil a integração das terapias ablativas como abordagens primárias no tratamento do cancro da próstata <sup>40</sup>.

A CT é usada desde os anos 60, mas como o risco de desenvolvimento de complicações com esta técnica era comum, acabou por ser abandonada. No entanto, com o desenvolvimento de sondas de segunda e terceira geração, a CT voltou a ganhar popularidade <sup>41</sup>.

A CT, através de energia térmica com inserção de sondas transrectais guiadas pelo períneo com o intuito de congelamento, causa lesão das células prostáticas <sup>41</sup>. Contudo, a primeira geração de técnicas foi realizada sem ultra-sonografia transrectal e sem aquecedores uretrais. A necessidade precisa de monitorização do posicionamento da agulha e da bola de gelo conduziu, inevitavelmente, a uma alta incidência de complicações <sup>40</sup>.

A ultra-sonografia transrectal e os aquecedores uretrais foram introduzidos na CT de segunda geração levando à colocação mais precisa de sondas, assim como ao «acompanhamento» mais minucioso da bola de gelo. Os aquecedores uretrais diminuíram o risco de descamação uretral. Na CT de terceira geração são usadas sondas nas quais é introduzido gás argónio pressurizado com o objectivo de congelar o tecido alvo e em seguida, gás hélio para o descongelar activamente, permitindo o uso de sondas menores que conduzem a um tratamento mais preciso com redução das lesões dos tecidos vizinhos como é o caso do esfíncter uretral <sup>40</sup>.

Esta técnica consiste na introdução de um dispositivo termoeléctrico ao nível do esfíncter externo mantendo-o a uma temperatura superior a 15°C, reduzindo o risco de desenvolvimento de incontinência urinária. É efectuado um ciclo duplo de congelamento-descongelamento. A temperatura da bola gelada é reduzida para temperaturas iguais ou inferiores a -40°C. O congelamento deve ser interrompido antes que a bola gelada atinja a cápsula prostática, mesmo que a temperatura ideal não tenha sido atingida. Um ciclo adicional de congelamento-descongelamento pode ser novamente realizado se não se tiver alcançado a temperatura estipulada. Alguns cirurgiões recomendam uma injeção salina (30 a 50ml) ao nível da fásia de Denonvilliers para separar o recto da próstata, permitindo aumentar a eficácia desta técnica <sup>41</sup>. Ainda assim, uma temperatura mínima de -40°C durante 3 minutos é suficiente para destruir o tecido <sup>40</sup>.

O tamanho ideal da próstata associado a uma melhor eficácia da CT como tratamento primário ronda os 20 a 30g. Glândulas prostática com volumes superiores a 60g devem ser sujeitas a uma terapia hormonal inicial com bloqueio androgénico, que na maioria das vezes reduz o seu tamanho. Doentes com antecedentes de ressecção transuretral da próstata apresentam alto risco de desenvolver afecção do tracto urinário pelo que não são candidatos

apropriados a CT. Não obstante, a CT tem crescido em popularidade como tratamento de escolha em doentes com recidiva tumoral após RT <sup>41</sup>.

Assim, o papel da CT no tratamento do cancro da próstata localizado ainda não está bem definido. Mesmo nos doentes de baixo-risco, não está claro que os resultados com esta técnica sejam iguais aos obtidos com a PR ou com a RT. A American Urological Association (AUA) sugere que a CT seja constituída uma opção terapêutica em doentes que não querem ser sujeitos a técnicas mais invasivas como a PR e a RT mas que desejam uma intervenção activa <sup>42</sup>.

A CT também tem sido usada em doentes com doença localizada controlada mas com metástases conhecidas e que estão a receber terapia sistémica mas que necessitam de um controlo paliativo dos sintomas locais <sup>43</sup>.

É de referir que existem poucas alternativas para o tratamento localizado de tumores da próstata que revelam um aumento do nível do PSA e presença de doença à biópsia após o tratamento por RT. A RT complementar, na forma de BT ou a PR apresentam-se como opções adicionais. Contudo, a maioria dos doentes nesta posição recebem terapia de privação androgénica. Apesar destas medidas poderem controlar o tumor durante vários anos, não oferecem a possibilidade de uma cura definitiva. A CT mostrou-se recentemente como uma alternativa viável após a falha de RT nestes doentes, partindo do pressuposto que as células tumorais que são resistentes à radioterapia e à privação de androgénios podem ficar vulneráveis ao trauma físico de congelamento e descongelamento conseguido através da CT <sup>43</sup>.

Não existem muitos estudos que comparem a crioterapia como tratamento primário com a PR contudo no que se refere à escolha de uma destas modalidades no tratamento do cancro da próstata recorrente após o uso de RT, o panorama é diferente <sup>43</sup>.



Existem vantagens potenciais da CT sobre as outras técnicas usadas no tratamento do cancro da próstata localizado. De facto, trata-se de um processo relativamente não-invasivo considerado muito melhor tolerado pelos doentes quando comparado com a PR. Contudo, está igualmente sujeita a complicações que devem ser ponderadas.

Uma outra vantagem da CT é que pode ser realizada mais do que uma vez e, se necessário pode ser usada depois da RT ou da PR<sup>44</sup>.

No entanto, esta técnica está contra-indicada em doentes que tenham sido sujeitos a cirurgia por via perineal, quer por um tumor rectal quer por outro motivo. A dificuldade de visualizar a próstata com uma sonda transrectal e a presença de um volume extenso de tumor local que não possa ser tratado adequadamente com a CT sem um risco acrescido de afectar os tecidos vizinhos, são outros obstáculos <sup>44</sup>.

A (HIFU) foi introduzida pela primeira vez em 1940 e baseia-se na concentração de energia num ponto específico dentro da próstata, através de feixes de ultra-sons, possibilitando a destruição tecido prostático alvo <sup>38</sup>. A HIFU utiliza frequências de 0.8 a 3.5 MHz <sup>40</sup>.

O ultra-som refere-se a vibrações mecânicas acima do limiar da audição humana (16 kHz) e tem a capacidade de interagir com o tecido para produzir mudanças biológicas. É gerado pela aplicação de uma tensão alternada através de um material piezoelétrico, como titanato zirconato de chumbo. As ondas de som geradas propagam-se através dos tecidos, causando ciclos alternados de maior e menor pressão (compressão e rarefacção, respectivamente) <sup>40</sup>.

A ultra-sonografia usada na HIFU pode ser convenientemente dividida em duas grandes categorias: a de «baixa» intensidade (0.125 W/cm<sup>2</sup>) e a de «alta» intensidade (superior a 5 W/cm<sup>2</sup>). Esta última pode destruir selectivamente o tecido se direccionada de maneira focalizada <sup>40</sup>.

Quando a energia no foco é suficientemente elevada (durante a fase de alta pressão), ocorre a lesão dos tecidos. O volume de ablação (ou de lesão), após um pulso único de HIFU ou a pequena exposição varia de acordo com as características do transdutor utilizado <sup>40</sup>.

Se a temperatura do tecido prostático for elevada acima dos 56 ° C, pode ocorrer toxicidade térmica imediata desde que a temperatura seja mantida por pelo menos 1 segundo o que levará a morte celular irreversível por necrose coagulativa. Na verdade, as temperaturas atingidas com esta técnica são muito mais elevadas, normalmente acima de 80°C, pelo que pequenas exposições podem levar à morte celular efectiva <sup>40</sup>.

Actualmente, existem dois tipos de dispositivos transrectais comercialmente disponíveis para o tratamento do cancro da próstata por HIFU: o dispositivo Ablatherm® e o Sonablate-500® <sup>40</sup>.

Apesar de amplamente aceite na Europa e na Ásia, a terapia por HIFU do cancro da próstata localizado ainda está a tentar obter aprovação nos EUA <sup>38</sup>.

Actualmente, não existem critérios específicos na selecção dos doentes para HIFU. Contudo, tem sido documentado que esta é mais adequada em próstatas com 40 cc ou menos <sup>45,46</sup>, com espessura normal da parede rectal, calcificações na próstata limitadas (que podem ser removidas por ressecção transuretral) e a capacidade de tolerar aproximadamente 4 horas de raquianestesia ou anestesia geral <sup>45</sup>.

Um estudo avaliou a eficácia do uso da HIFU em doentes obesos e verificou que esta condição pode estar associada um mau resultado clínico <sup>47</sup>.

Vários estudos têm incluído HIFU no tratamento de indivíduos com mais de 70 anos de idade e que não foram candidatos à PR e à RT ou que não querem ser tratados por estas vias <sup>46</sup>.

Volume superior a 40 cc pode conduzir a um tratamento incompleto do tumor. Na HIFU as ondas não penetram além dos 19 a 26 mm, o que torna impossível alcançar as regiões anterior e anterobasal em próstatas muito volumosas <sup>46</sup>.

Outras contra-indicações relativas para o tratamento por HIFU incluem o volume elevado de calcificações intraprostáticas, que podem levar à dispersão das ondas de ultra-som, diminuindo a segurança e a eficácia do tratamento; e condições anatómicas ou patológicas do recto que possam interferir com o posicionamento das sondas no mesmo <sup>46</sup>.

Estas técnicas parecem oferecer vantagem relativamente à PR aberta já que são um meio de atingir apenas áreas da próstata que albergam o tumor e não a glândula toda. Neste sentido, os segmentos normais da próstata e os feixes neurovasculares são preservados na maior parte dos casos. Assim, evitam-se algumas das complicações comuns associadas aos procedimentos mais radicais como a PR aberta. Contudo, o envolvimento patológico como definido no «specimen» sujeito a PR, revela-se muito mais extenso do que o previamente calculado <sup>48</sup>. Em doentes com maior volume tumoral ou com cancro multifocal tem que se efectuar uma ablação mais completa que também depende da localização tumoral. Estes tratamentos são mais longos e estão associados a maior morbidade urinária e taxas mais elevadas de disfunção eréctil. A ablação completa da próstata implica, geralmente, a destruição de ambos os feixes neurovasculares <sup>2</sup>.

### **3.1. PR VERSUS TERAPIAS ABLATIVAS**

A maioria dos efeitos secundários relacionados com o tratamento são devido à lesão dos tecidos vizinhos e não relacionados com o tratamento da próstata *per se*. Os danos da cápsula prostática, dos nervos ou gânglios pélvicos, do colo da bexiga, da bexiga, das vesículas seminais, do rabdo-esfíncter, da fásia de Denonvilliers e do recto são factores contribuintes para o desenvolvimento de disfunção eréctil, incontinência urinária relacionada

com o stress, redução da capacidade funcional da bexiga, estenoses da uretra e do colo da bexiga e disfunção intestinal <sup>40</sup>.

### 3.1.1. RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Uma análise de Kaplan Meier demonstrou uma SLRB após tratamento por CT de 80,56%, 74,16% e 45,54% para os grupos de baixo, médio e de alto risco, respectivamente, após um seguimento de 10 anos; a taxa de biópsia negativa foi 76,96% <sup>38</sup>.

Um outro estudo retrospectivo foi realizado por Bahn *et al.* no qual analisaram 590 doentes submetidos a crioterapia primária como tratamento definitivo. O tempo médio de seguimento destes doentes foi de 5,4 anos. As percentagens de pacientes com doença de baixo, médio e alto risco foram de 15,9%, 30,3% e 53,7%, respectivamente. Usando uma definição de falência bioquímica caracterizada por um aumento de 0,5 ng/ml do valor basal do PSA, a taxa de sobrevida aos 7 anos para os doentes do grupo de baixo, médio e alto risco foi de 61%, 68% e 61%, respectivamente. A taxa de biópsia positiva foi de 13%. A terapia hormonal foi dada a 91,5% dos indivíduos antes do tratamento para reduzir o tamanho da glândula e constou de uma combinação de hormona libertadora luteinizante com um anti-androgénio, 3 meses a um ano antes de realizar o tratamento definitivo. Embora a terapia hormonal não tenha sido continuada após CT, ainda é difícil interpretar os valores séricos do PSA neste grupo <sup>38</sup>.

Foi efectuado um estudo por Onik *et al.* no qual a CT focal foi planeada para englobar áreas de tumor conhecido com base em biopsias efectuadas em 48 doentes com pelo menos dois anos de seguimento. O seguimento médio foi de 4,5 anos. Verificou-se que 94% dos doentes tratados tiveram PSA estável de acordo com os critérios da American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Dos 24 doentes com PSA estável, que eram

rotineiramente biopsados, todos foram negativos. Não foram detectadas recidivas locais nas áreas tratadas <sup>49</sup>.

O uso de terapia hormonal deve ser considerado na interpretação dos resultados do estudo referido. Embora estes doentes tenham cessado a terapia neoadjuvante imediatamente após a CT, os dados obtidos durante os 3 meses que se seguiram devem ser cautelosamente interpretados devido a possíveis efeitos residuais associados à terapia hormonal <sup>49</sup>.

Touma *et al.* consideram que o recurso à PR após falha do tratamento localizado com RT é uma boa opção nos doentes com uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos, cujo PSA pré-irradiação e no pré-operatório seja menor que 10 ng/ml, com estadio localizado no pré-operatório com o entendimento de que os riscos de complicação são maiores. A CT de recurso é uma opção válida em doentes com do PSA pré-operatório inferior a 10 ng/ml, grau de Gleason inferior a 8, e estágio clínico menor que T3 sem terapia hormonal. A CT de salvamento é especialmente indicada para pacientes idosos com algumas co-morbilidades, que ainda são considerados de risco anestésico razoável <sup>50</sup>.

Touma *et al.* referem que a PR após recidiva tumoral com RT oferece taxas SLRB aos 5 anos entre 55 e 69%. Maiores taxas de complicações são relatadas com a PR de recurso quando comparadas com a RP primária, incluindo lesões rectais, contractura do colo vesical e incontinência urinária. Taxas de resposta bioquímica associadas à CT variam de acordo com a definição de fracasso, mas geralmente são inferiores às obtidas com a PR de resgate <sup>50</sup>.

Um estudo retrospectivo comparando a PR e a CT em doentes com recidiva tumoral do cancro prostático localizado após RT, verificou que a PR está associada a uma taxa de SLRB superior à encontrada após CT <sup>44</sup>. Contudo esta última tem a capacidade de ir além dos limites da próstata e, por este motivo, a CT é preferível à PR de recurso em doentes com um aumento do PSA se eles tiverem um estágio clínico T3, tanto como terapia inicial anterior à RT como após recorrência <sup>44</sup>.

No entanto, a CT, mesmo quando bem sucedida pode não erradicar completamente as células produtoras de PSA na próstata, especialmente em torno da uretra prostática. Isso resulta em valores mínimos mas detectáveis de PSA que são estáveis em seguimento e que não indicam, necessariamente, recidiva bioquímica<sup>43</sup>.

Gould *et al.* realizaram um estudo no qual 76 doentes com cancro da próstata localizado foram sujeitos a CT e 83 doentes foram sujeitos a PR perineal. O sucesso resultante do procedimento terapêutico foi definido como um PSA de 0,2 ou menos 6 meses após o tratamento ou mesmo um valor de 0.0 da PSA. A taxa de SLRB foi de 96% para CT total, 48,9% para CT padrão e 73,4% para a PR. Usando um valor de PSA de 0,0 ng/ml como critério, 66,7% para CT total, 16,3% para CT padrão e 48,2% dos para PR, revelaram resultados animadores<sup>51</sup>. Verificou-se que ao comparar a PR perineal com a CT total esta última parece oferecer uma taxa SLRB muito maior, o que não se verifica com a terapia focal. Os autores concluíram que a CT total da próstata pode oferecer novas oportunidades para o tratamento do cancro localizado até então desconhecidas. Ainda assim, devem ser efectuados mais estudos<sup>51</sup>

Blana *et al.* analisaram 163 doentes no estágio clínico T1-T2 sujeitos a HIFU com PSA inferior a 20 ng / ml e grau de Gleason igual ou inferior a 7. O seguimento médio foi de 4,8 anos. Dos 163 doentes, 86,4% atingiram um valor de PSA inferior a 1 ng/ml e 92,7% apresentaram resultados negativos da biópsia após o tratamento. A taxa de SLRB foi de 75% aos 5 anos, com tratamento de recurso iniciado em 12% dos doentes. Os autores concluíram que após um seguimento a longo prazo, a HIFU é um tratamento seguro e eficaz no tratamento com cancro de próstata localizado<sup>52</sup>.

Em 2008, Muto *et al.* publicaram um estudo que incluiu 70 doentes tratados com HIFU. Vinte e nove desses doentes apresentavam tumor unilateral. Estes receberam terapia focal enquanto os restantes foram sujeitos a uma ablação total da glândula. Foram efectuadas

biópsias nos 6 e 12 meses que se seguiram ao tratamento. Após 12 meses, 84% dos doentes que receberam terapia total obtiveram biópsias negativas *versus* 77% no grupo sujeito a uma ablação focal. Usando os critérios ASTRO, a taxa de SLRB, aos dois anos, nos doentes sujeitos a uma ablação total da próstata com baixo e médio risco foi de 91% e 50%, respectivamente. Nos doentes sujeitos a terapia focal a taxa de SLRB foi de 83% e 54%, respectivamente. Os autores também observaram que a terapia total resultou numa redução contínua dos níveis de testosterona. Muto *et al.* não levaram em consideração o uso da terapia hormonal na avaliação dos seus resultados apesar de referirem que 24 dos doentes foram sujeitos à mesma. Deste estudo pode concluir-se que nos doentes de baixo risco, a HIFU em monoterapia resultou num controlo imediato do cancro equivalente às outras modalidades de tratamento existentes. Particularmente, a terapia focal pode oferecer uma opção minimamente invasiva de tratamento viável, que mantém os níveis séricos de testosterona.<sup>53</sup>

Poissonnier *et al.* realizaram um estudo que incluiu 227 indivíduos com cancro da próstata localizado. Com um seguimento médio de 27 +/- 20 meses, a taxa de SLRB aos 5 anos foi de 66% (baseado nos valores do PSA e em biópsias negativas), juntamente com um valor limiar de PSA igual ou inferior a 0,5ng/ml em 84% dos doentes. Os autores concluíram que esta modalidade terapêutica oferece um alto controlo do cancro da próstata localizado<sup>45</sup>.

Numa análise constituída por 140 doentes com uma idade média de 69,1 anos, foi avaliada a eficácia da HIFU em doentes com cancro da próstata de baixo e médio risco. O tempo médio de seguimento foi de 6,4 anos; as biópsias da próstata de controlo foram negativas em 86,4% dos doentes; o limiar de PSA foi de 0,16 ng/ml. Um PSA inferior ou igual 0,5 ng/ml foi registada em 68,4% dos doentes e a taxa de SLRB aos 5 e 7 anos foi de 77% e 69%, respectivamente. Os autores concluíram que a HIFU oferece um controlo eficaz no tratamento do cancro da próstata em tumores de baixo e médio risco<sup>54</sup>.

Grouzet *et al.* analisaram 803 doentes tratados em seis departamentos urológicos diferentes seguidos durante pelo menos 2 anos. A amostra era constituída por doentes com cancro da próstata de baixo, médio e alto risco (40,2%, 46,3% e 13,5%, respectivamente). O seguimento médio foi de 42 meses. A média do nadir do PSA foi de 1,0 ng/ml, com 54,3%, atingindo um nadir de 0,3 ng/ml. As biópsias de controlo foram negativas em 85% dos casos. As taxas de sobrevida global e sem recidiva bioquímica aos 8 anos foram de 89% e 99%, respectivamente. A taxa de sobrevida livre de metástases em 8 anos foi de 97%<sup>55</sup>.

A 5 e 7 anos de seguimento, as taxas de SLRB foram de 83 a 75%, 72 a 63% e 68 a 62% e no tratamento adicional foram de 84 a 79%, 68 a 61% e 52 a 54% para baixo, intermediário e alto risco, respectivamente. O nadir do PSA foi um dos principais factores preditivos para o sucesso HIFU, além de biópsias negativas, PSA estável, e nenhum tratamento adicional. Os autores concluíram que o controlo local e a taxa de SLRB conseguidos com a HIFU eram semelhantes às esperadas com a RTFE<sup>55</sup>.

Um estudo recente concluiu que os resultados a longo prazo sugerem um controlo eficaz em doentes com cancro da próstata localizado de baixo ou médio risco, considerando a HIFU uma opção de tratamento ideal em doentes que não seriam adequados para a cirurgia<sup>56</sup>.

### 3.1.2. RESULTADOS FUNCIONAIS

Nos últimos anos a CT viu-se renovada com os recentes avanços técnicos, graças aos relatórios promissores citando a baixa morbilidade, a perda mínima de sangue e a necessidade de um tempo curto de internamento<sup>43</sup>.

#### COMPLICAÇÕES PERIOPERATÓRIAS

As terapias ablativas focais oferecem vantagens distintas sobre a PR aberta. A CT e a HIFU parecem ser técnicas minimamente invasivas muito melhor toleradas pelos doentes e



associadas a menor tempo de internamento, menor tempo de recuperação, e com menor risco de aparecimento de complicações peri e pós-operatórias<sup>40,41</sup>. Neste sentido, têm sido sobretudo usadas em doentes que apresentam co-morbilidades significativas<sup>41</sup>.

Mouraviev *et al.* efectuaram um estudo comparando as implicações na escolha entre técnicas minimamente invasivas, a PR perineal e a PRR no tratamento de doentes com cancro da próstata localizado e verificaram que o tempo médio de permanência hospitalar no grupo sujeito a CT foi significativamente menor (0,16 +/- 0,14 dias) do que no grupo sujeito a PRR (2,79 +/- 1,46 dias)<sup>57</sup>.

Um outro estudo referiu que o tempo de permanência hospitalar foi de 1,1 dias e 3,5 dias para a CT e para a PR, respectivamente<sup>58</sup>.

Um estudo de revisão considera que a CT se encontra associada a menor perda de sangue, a menor dor pós-operatória e apresenta um período mais rápido de convalescença quando comparada com a PR aberta<sup>44</sup>.

Por outro lado, esta técnica oferece vantagem relativamente à PR porque é realizada através de raquianestesia, ao invés de anestesia geral e, desta forma pode ser oferecida a doentes que não são candidatos a cirurgia<sup>44</sup>.

#### COMPLICAÇÕES DO TRACTO URINÁRIO

As taxas declaradas de incontinência dependerão muito das definições de continência e métodos de avaliação utilizados. A utilização ou não de um dispositivo de aquecimento uretral eficaz é um factor que pode fazer variar essas taxas<sup>43</sup>.

Relativamente à CT, Bahn *et al.*, observaram na sua análise que 4,3% dos indivíduos relataram incontinência urinária pós-operatória<sup>38</sup>. Long *et al.* verificaram uma taxa de 7,5%<sup>43</sup>. Um outro estudo, verificou que nos 48 doentes analisados, nenhum deles apresentou alterações da continência urinária<sup>49</sup>.

Uma sonda uretral ou sonda suprapúbica deve ser deixada no local por 1 a 3 semanas após o tratamento até à estabilização da função urinária. Alguns pesquisadores têm relatado que, na tentativa de minimizar a lesão uretral, se deve deixar o cateter de aquecimento uretral no local por várias horas após o procedimento; no entanto, ainda não existem estudos relevantes que permitam aferir acerca da eficácia desta prática <sup>43</sup>.

Como já foi referido anteriormente, a duração da cateterização associada à PRR varia entre 2 a 3 semanas, mas estudos recentes mencionaram períodos mais curtos (7 a 10 dias) <sup>4</sup>.

Entre os doentes submetidos à CT de recurso após falha da RT, a prevalência de incontinência é maior. A série de crioterapia documentada por Pisters *et al.* evidenciou uma taxa de incontinência de 73%, mas este estudo incluiu um grande número de pacientes tratados durante o período em que o cateter uretral de aquecimento não estava disponível. Usando equipamentos modernos e um dispositivo de aquecimento uretral, a taxa de incontinência após CT de recurso varia entre 6,7% e 9% <sup>43</sup>. Um outro estudo relatou taxas de incontinência urinária abaixo de 10% <sup>59</sup>.

Long *et al.* relataram no seu estudo que a estenose uretral ocorreu em 3,4% dos doentes sujeitos a CT. No entanto, esta complicação pouco comum pode ser controlada com uma incisão transuretral ou dilatação por balão <sup>43</sup>.

O recurso à PR como tratamento de recurso após recidiva tumoral com RT é sabido estar associado a complicações significativas, como a contractura do colo vesical em 18% dos casos e a incontinência urinária em 45%. A CT tem sido oferecida a esses doentes desde que não haja nenhuma evidência de doença metastática ou que a sua progressão seja localizada, persistente ou recorrente, com o intuito de diminuir o risco destas complicações <sup>50</sup>.

Relativamente às complicações urinárias decorrentes do uso da HIFU, na análise efectuada por Muto *et al.* dos 52 doentes que se apresentavam continentemente antes de serem sujeitos a HIFU, 49 mantiveram a sua função após o tratamento. Os mesmos autores

verificaram que não houve diferença significativa em termos de limitação de morbilidade entre a terapia focal e a total <sup>53</sup>.

Na análise efectuada por Poissonnier *et al.* a incontinência e estenose do colo da bexiga diminui com o processo de padronização do tratamento por HIFU de 28% e 31% para 9% a 6%, respectivamente <sup>45</sup>.

A retenção urinária prolongada secundária ao edema e à abrasão da uretra têm sido as complicações mais comuns após o tratamento primário com HIFU. No entanto, com aperfeiçoamento da técnica, a introdução de dispositivos termoeléctricos e transdutores de alta frequência, a preservação de uma margem apical de 5mm previne a incontinência urinária de esforço <sup>41</sup>.

Relativamente a complicações a longo prazo associadas a HIFU, é de salientar o risco de desenvolvimento de incontinência urinária (35%), contracturas do colo da bexiga ou estenose uretral (17%). Contudo o aperfeiçoamento desta técnica reduziu o risco de incontinência e de contracturas ou estenoses para 28% e 10%, respectivamente <sup>41</sup>. Um outro estudo considera que o risco de incontinência urinária é de 2 a 5% e de estenose uretral até 24% <sup>59</sup>.

Um estudo efectuada por Shoji *et al.* foi realizado com o objectivo de avaliar a qualidade de vida dos doentes sujeitos a HIFU. Os 326 doentes foram submetidos a este tratamento entre Janeiro de 1999 e Abril de 2007. As características pré-operatórias e cirúrgicas, bem como a função urinária de base, e a função sexual (Índice Internacional de Função Erétil-5 (IIEF-5) foram incluídos nesta avaliação. Os autores verificaram que a taxa máxima de fluxo e volume de urina residual foram significativamente prejudicadas nos primeiros seis meses após o tratamento, tendo retomado aos valores basais entre os 12 e 24 meses de controlo que se seguiram <sup>60</sup>.

O aperfeiçoamento desta técnica tem de facto contribuído para uma diminuição da morbilidade associada à mesma. Deste modo, a incontinência urinária tem sido observada em 8% a 25% dos doentes submetidos a tratamento primário por HIFU sem TURP inicial (ressecção transuretral da próstata), e em apenas 6% a 13% dos doentes que se submeteram HIFU primária com TURP <sup>46</sup>.

Uma complicação comum, e geralmente aguda e transitória, é a retenção urinária entre 0,3 e 8,6% dos doentes sujeitos a HIFU. O edema induzido pelo tratamento pode aumentar o volume da próstata até 30% do seu volume inicial, resultando em sintomas obstrutivos e retenção urinária, nalguns casos. Um tratamento sintomático com cateterização durante poucos dias parece ser geralmente suficiente. A TURP antes de HIFU tem demonstrado reduzir significativamente a taxa de retenção e o período de cateterismo necessário <sup>56</sup>.

Outra complicação frequente é a obstrução vesical que ocorre em 3,6% a 22% dos doentes. Sem TURP, 22% destes doentes desenvolveram esta complicação tendo sido sujeitos a dilatações intermitentes. A combinação do TURP com HIFU reduziu significativamente a taxa de estenose com o dispositivo Ablatherm® <sup>56</sup>.

A incontinência urinária foi relatada em 0,6% e 15,4% dos doentes. No entanto, ela tende a diminuir com as novas gerações de aparelhos HIFU, devido a uma melhor definição do ápice da próstata, resultando assim numa melhor preservação do esfíncter urinário <sup>56</sup>.

Um total de 785 doentes foram sujeitos a tratamento entre Fevereiro de 2000 e Dezembro de 2008 e o seguimento médio foi de 24 meses. Foram analisados os resultados após CT, BT, PRLA e PRL e PR aberta. A qualidade de vida do doente foi afectada fosse qual fosse a técnica usada. A função urinária ficou mais afectada com a BT e a CT quando comparadas com a PR aberta, PRL e PRLA <sup>61</sup>.

Como já referido, aos 24 e 60 meses após a PR aberta, a proporção de indivíduos continentemente foi de 89,4% e 97,6%, respectivamente <sup>62</sup>.

*DISFUNÇÃO ERÉCTIL*

Bahn *et al.*, observaram que 94,9% dos doentes relataram disfunção eréctil após CT <sup>38</sup>.

Onik *et al.* observaram na sua análise que após CT a função sexual se manteve em 36 dos 40 doentes que apresentavam preservação da função previamente ao tratamento <sup>49</sup>.

Shinohara realizou um estudo de revisão onde destacou alguns estudos que referiram o risco elevado de disfunção eréctil associado a esta técnica <sup>43</sup>.

Donnelly *et al.* relataram que 47% dos doentes analisados apresentavam aos 3 anos de seguimento, recuperação da potência sexual após CT. Os autores sugerem que esta técnica não lesa os nervos responsáveis pela enervação <sup>43</sup>.

Long *et al.* realizaram um estudo com uma amostra de 975 doentes tratados entre 1993 e 1998 e relataram uma taxa de disfunção de 93% <sup>43</sup>.

No entanto, Robinson *et al.* verificaram que três anos após a CT, 13% dos 38 doentes recuperaram da disfunção, e 34% adicionais mostraram-se potentes com a ajuda de auxiliares para recuperação da função eréctil. Os avanços tecnológicos do equipamento utilizado para a realização de CT reduziu significativamente outras das complicações associadas ao seu uso, mas a taxa de disfunção eréctil parece continuar elevada, mesmo com o uso de equipamentos de segunda e de terceira geração <sup>43</sup>. Ahmed *et al.* consideram que, apesar do aperfeiçoamento da técnica, o risco de disfunção mantém-se preocupantemente elevado bem acima dos 70%, com muitos estudos a aproximarem-se de 100% <sup>59</sup>.

Han *et al.* relataram uma taxa de disfunção sexual de 84% usando um dispositivo de terceira geração. Eles afirmaram que, a fim de erradicar completamente o tecido na periferia da glândula, foi necessário proceder à ablação do feixe neurovascular <sup>43</sup>.

Alguns pacientes tratados com CT desenvolveram dormência peniana, atribuível à lesão do nervo dorsal do pênis. Este entorpecimento geralmente resolve-se espontaneamente

<sup>43</sup>.

Num estudo que comparou os resultados obtidos com a PR aberta, PRLA, PRL, CT e BT, a disfunção sexual foi cinco vezes maior nos doentes submetidos a BT em comparação com as restantes técnicas <sup>61</sup>.

A recuperação da função erétil é sugerida nalguns estudos comparativos entre as diferentes técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, sendo a sua incidência de 46% a 67% após PRR <sup>4</sup>.

Excluindo os indivíduos no pré-operatório que relataram ter disfunção erétil grave ou falta de informações relevantes, as proporções de indivíduos capazes de ter relações sexuais, independentemente do uso de meios auxiliares foram de 47,5% e 37,7%, em 24 e 60 meses a partir da PR aberta, respectivamente <sup>62</sup>

Shoji *et al.* verificaram através da sua análise que aos 6, 12 e 24 meses após a HIFU, os doentes que não receberam a terapia hormonal neo-adjuvante, apresentaram preservação da função sexual em 52, 63 e 78%, respectivamente <sup>60</sup>.

Segundo alguns autores, a HIFU, quando usada para efectuar ablação de toda a próstata, produz bons resultados, dando origem a disfunção erétil em 25 a 50% <sup>59</sup>.

Um estudo de revisão verificou que a taxa de disfunção sexual varia entre 20% a 77% nos doentes tratados com HIFU, dependendo da função inicial do doente e do aparelho utilizado <sup>46</sup>. Um outro estudo, refere taxas de disfunção mais baixas, na ordem dos 20% a 49,8% <sup>56</sup>.

#### *DISFUNÇÃO INTESTINAL*

Na análise efectuada por Shinohara, cerca de 1 a 11% dos doentes tratados com CT como tratamento primário, e 26 a 77% daqueles que receberam CT depois de recidiva tumoral após RT referem dor pélvica e/ou rectal. A presença de urinoma ou abscesso deve ser excluída nestes doentes <sup>43</sup>.

Já a HIFU encontra-se associada ao desenvolvimento de dor rectal e perineal em 3% dos doentes <sup>41</sup>. Raramente é responsável por induzir formação de uma fístula rectouretral (inferior a 0,5%) <sup>59</sup>.

A formação de fístula uretro-rectal é uma complicação que pode ocorrer entre 0% a 2,4 % dos doentes que foram submetidos a CT como tratamento principal <sup>43</sup>. Segundo, um outro estudo, com o aperfeiçoamento desta técnica a taxa de fístula uretro-rectal é de cerca de 0,5% <sup>59</sup>.

A CT diminuiu significativamente o risco de desenvolvimento de fístulas rectouretrais com o aperfeiçoamento de dispositivos e procedimentos, com a melhoria da segurança, incluindo o sistema de arrefecimento e o reconhecimento da parede rectal. Thuroff *et al.* relataram a presença de fístulas em 1,2 e 0,5% dos doentes, sem e com adição de sistema de refrigeração, respectivamente<sup>56</sup>.

Muitos estudos também documentaram taxas baixas de fístulas recto-uretrais associadas a HIFU, inferiores a 1% com o uso de HIFU como tratamento primário e inferior a 3% como tratamento de recurso <sup>46</sup>.

A PR de recurso após recidiva tumoral com a RT está associada a lesão do recto em 6,6% <sup>50</sup>. Taxa superior se comparada com a CT e a HIFU.

Todas estas técnicas estão associadas a um impacto reduzido e transitório na função intestinal <sup>61</sup>.

### 3.1.3. CUSTOS

Parece que os custos associados ao procedimento são menores com a PRR do que com CT. Moraviev *et al.* verificaram no seu estudo que o grupo sujeito a PRR se associou a um gasto de cerca de \$2471 e a CT a \$5702 <sup>57</sup>.

As diferenças de custo analisando o tempo de internamento, incluindo os custos da avaliação patológica do tumor, foram menores para a CT (\$9,195) do que para a PRR (\$10704) <sup>57</sup>.

Neste estudo, apesar do aumento da despesa relativamente ao procedimento cirúrgico associado à CT, os custos totais directos foram compensados pela significativa redução dos custos hospitalares não cirúrgicos. As vantagens de custo associado à CT incluíram um menor tempo de permanência hospitalar, ausência de custos patológicos e de transfusões de sangue <sup>57</sup>.

Num outro estudo os custos hospitalares médios associados à CT foram de \$4150 e \$5660 para os doentes submetidos à PR, verificando-se uma diferença de 27,2%. A diferença destes custos foi quase completamente explicada pela diferença nas despesas de internamento (\$682 na CT versus \$2348 na PR) <sup>58</sup>.

## 4. TERAPIA HORMONAL

O bloqueio hormonal de androgénios e o tratamento com estrogénios têm-se mostrado eficazes no tratamento do cancro de próstata avançado <sup>63</sup>. De facto, o tratamento por privação androgénica constitui o tratamento inicial preferido em doentes com cancro da próstata metastático <sup>2</sup>. Nas directrizes clínicas implementadas nos EUA e na Europa, a terapia hormonal (TH) primária é recomendada como tratamento primário em tumores avançados e nalguns casos de cancro da próstata localmente avançado. Contudo, não está recomendado no tratamento de doentes com tumor confinado à glândula <sup>63</sup>. Apesar da falta de dados, um número crescente de doentes está a receber terapia de privação androgénica, como alternativa à cirurgia, RT no tratamento do cancro da próstata localizado <sup>64</sup>.

Acredita-se que os androgénios promovam o crescimento de células cancerosas através da ligação aos receptores de androgénios na próstata. Portanto, o tratamento de



primeira linha para os tumores avançados tem sido o bloqueio androgénico combinado (CAB) com a privação de androgénios por castração médica ou cirúrgica (orquidectomia bilateral) e um agonista de libertação da hormona luteínica ou pela castração cirúrgica com orquidectomia bilateral. A castração por si só não elimina completamente os androgénios na próstata <sup>65</sup>.

Tem sido relatado que o cancro de próstata é androgénio-dependente, na maioria dos casos e que 95% dos androgénios são testosterona de origem testicular <sup>65</sup>. No entanto, tem sido demonstrado que a dehidroepiandrosterona e androstenediona também são convertidos em androgénios nas células tumorais da próstata após a secreção das glândulas supra-renais. Assim, espera-se que o bloqueio androgénico de origem adrenal, por um anti-andrógeno que iniba a ligação do mesmo aos receptores, combinado com a castração, poderá levar a uma inibição mais eficaz do tumor prostático <sup>65</sup>.

A American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2004, avaliou o uso da TH inicial no tratamento do cancro da próstata metastático, recorrente ou progressivo androgénio-dependente, no que respeita os riscos, benefícios e custos. Verificou uma vantagem pouco significativa do CAB sobre a castração médica isolada, embora o benefício deva ser equilibrado com a toxicidade associada e, secundariamente, com a má relação custo-eficácia da primeira <sup>65</sup>.

A TH em monoterapia como tratamento primário do cancro da próstata tem sido usada em doentes que apesar de quererem um controlo activo sobre o tumor não querem estar sujeitos aos efeitos secundários associados ao uso de RT e PR. As evidências actuais sugerem que esta abordagem não está indicada nos doentes com cancro da próstata localizado <sup>2</sup>.

Uma recente meta-análise documenta uma vantagem associada ao CAB com os anti-androgénios flutamida ou nilutamida em termos de aumento da taxa de sobrevida quando comparada com a ablação hormonal ou cirúrgica em monoterapia. Embora a meta-análise não

inclua estudos examinando CAB com bicalutamida especificamente, seria de esperar, pelo menos, uma vantagem similar de sobrevivência <sup>66</sup>.

A privação androgénica-intermitente (IAD) permite alternar o bloqueio androgénico com a interrupção do tratamento, permitindo recuperação hormonal entre os períodos de tratamento. O tratamento é continuado até o PSA atingir um nadir, de seguida é interrompido, permitindo aumentar os níveis de testosterona para valores normais; uma vez aumentado o PSA até um valor predeterminado, o tratamento é reiniciado <sup>67</sup>.

Apesar de a Associação Americana de Urologia ainda não incluir IAD nas suas directrizes, a Associação Europeia de Urologia reconhece que a IAD deve ser oferecida na generalidade dos doentes com cancro da próstata em vários estadios e afirma que o seu *status* não deve deixar de ser considerado como experimental. Em contraste, as directrizes da ASCO, indicam que existem actualmente dados insuficientes para apoiar a utilização de IAD fora dos ensaios clínicos. De facto, ainda é cedo para determinar se a IAD tem potencial de prevenir ou reverter as complicações a longo prazo associados ao bloqueio androgénico completo <sup>67</sup>.

## **4.1. PR VERSUS TERAPIA HORMONAL**

### **4.1.1. RESULTADOS ONCOLÓGICOS**

Akaza *et al.* para avaliar a eficácia da TH primária no tratamento do cancro da próstata localizado ou localmente avançado em doentes tratados com TH ou com PR, efectuaram um estudo onde avaliaram as taxas de sobrevivência nos doentes após 10 anos de seguimento. 176 Doentes (Grupo 1) que foram sujeitos previamente a PR receberam um análogo da hormona de libertação da hormona luteínica (LHRH) e 151 (Grupo 2) que não foram sujeitos a PR receberam um análogo LHRH em monoterapia ou combinado com bloqueio androgénico. A taxa de sobrevivência aos dez anos foi de 73% para o grupo 1 e de 41% no grupo 2. Os autores

concluíram que a progressão do tumor foi retardada pela TH primária em doentes com cancro localizado ou localmente avançado. Verificaram ainda que, com a TH primária ou prostatectomia, os doentes tinham uma esperança média de vida semelhante à da população normal. Contudo, mostram-se relutantes em concluir que haja evidências suficientes para recomendar a TH primária como uma alternativa à PR, reconhecendo que são necessários mais estudos para aferir acerca dos seus resultados <sup>63</sup>.

Lu-Yau *et al.* efectuaram um estudo no qual 7867 doentes com cancro da próstata localizado (idade mediana 77 anos) receberam TH de privação androgénica primária, e 11404 foram orientados segundo uma abordagem conservadora, não incluindo a terapia mencionada. A terapia de privação de andrógenos foi associada a uma sobrevida inferior a 10 anos (80,1 *versus* 82,6%) e não se verificou nenhum aumento em 10 anos de sobrevida global (30,2 *versus* 30,3%) em comparação com o tratamento conservador. No entanto, numa análise de subgrupo pré-determinado, o uso de terapia de privação androgénica em doentes com cancro mal diferenciado foi associado a uma taxa de sobrevida específica associada ao cancro da próstata (59,8 *versus* 54,3%), mas não relativamente à sobrevida global (17,3 *versus* 15,3%). Os autores concluíram que esta abordagem não está associada a uma aumento da sobrevida na maioria dos doentes idosos com cancro da próstata localizado quando comparada com o tratamento conservador <sup>64</sup>.

O tratamento com análogo da LHRH produziu taxas de sobrevivência semelhantes às obtidas por orquidectomia como tratamento adjuvante e neoadjuvante à RT ou à PR e melhorou a sobrevida quando comparado com o tratamento local isolado, em especial na doença localmente avançada <sup>67</sup>. No entanto, uma desvantagem potencial da TH é o aumento da testosterona que pode ocorrer no início do tratamento se não for dada inicialmente com antiandrogénicos de acção periférica. Estes surtos, juntamente com possível micro-ondas após

as doses subsequentes, podem causar sintomas temporários de exacerbação e têm um impacto potencialmente negativo sobre sobrevivência a longo prazo <sup>67</sup>.

#### 4.1.2. RESULTADOS FUNCIONAIS

O tratamento em monoterapia com antiandrogénios (bicalutamida, por exemplo) está associado a menor taxa de disfunção sexual, afrontamentos e preserva a massa muscular e a estrutura óssea; ainda assim, encontra-se associada ao desenvolvimento de ginecomastia quando comparada com o tratamento por privação de androgénios <sup>2</sup>.

O tratamento com ADT está associado a vários inconvenientes, tais como: disfunção sexual, ondas de calor e fadiga, e os doentes podem desenvolver consequências a longo prazo como osteoporose, anemia e alterações metabólicas <sup>67</sup>.

Os primeiros estudos clínicos existentes demonstraram que a regulação hormonal intermitente de testosterona melhora a qualidade de vida e reverte a disfunção sexual, sem impacto negativo na taxa de sobrevivência <sup>67</sup>.

A CAB com bicalutamida parece estar associada a menores efeitos gastrointestinais quando comparada com a flutamida <sup>66</sup>.

#### 4.1.3. CUSTOS

Um estudo sugere que o bloqueio androgénico combinado com um análogo LHRH e bicalutamida constitui uma opção válida em termos de custo e eficácia quando comparado com o análogo em monoterapia em doentes com o cancro próstata no estadió T2 <sup>66</sup>.

## CONCLUSÕES

Lançando uma visão de conjunto sobre todos os estudos a que tivemos acesso, pode dizer-se que, relativamente aos tumores localizados, a PRL e a PRALR estão associadas a menores perdas de sangue e a menos transfusões, mas a resultados oncológicos semelhantes em comparação com a PR; o tempo cirúrgico é maior para a PRL e PRALR do que para PR; o tempo de internamento é menor tal como o período de baixa médica. Não menosprezando a longa curva de aprendizagem, a PRALR parece estar associada a uma mais rápida recuperação da continência urinária e da função sexual o que a torna numa técnica atractiva se considerarmos a qualidade de vida posterior à intervenção, a partir do momento em que o cirurgião dominar a técnica.

A PR, RTFE e BT, oferecem resultados bioquímicos similares no tratamento de tumores localizados de baixo risco; nos casos de risco médio e alto os resultados oncológicos obtidos em monoterapia por BT revelaram-se inferiores, pelo que deverá ponderar-se seriamente a vantagem da sua utilização.

Quanto às complicações associadas a estas técnicas concluímos que: A PR aberta é a que exige um maior tempo de internamento e, entre as técnicas radioactivas, a que exige menor tempo é a RTFE; a BT e a RTFE estão associadas a maior toxicidade urinária aguda com sintomas irritativos e obstrutivos; a incontinência urinária é mais elevada com a PR aberta; a BT associa-se a um menor risco de desenvolvimento de disfunção erétil do que a RP; a disfunção intestinal é significativamente mais prevalente após a RT do que após RP; a RP tem a vantagem de não estar associada ao desenvolvimento de tumores secundários que são decorrentes do uso de radiação.

Por serem recentes, as terapias ablativas não deram ainda origem a estudos comparativos alargados. Contudo, as observações efectuadas levam a crer que o risco de incontinência urinária quer a curto quer a longo prazo é reduzido, mais baixa do que na

cirurgia clássica; que a CT se associa a um maior risco de impotência do que todas as outras técnicas existentes; que, atendendo aos baixos índices de recidiva bioquímica, o HIFU poderá ser considerado uma opção como tratamento primário do cancro da próstata localizado de baixo e médio risco. Ambas apresentam a vantagem de poderem ser aplicadas sob anestesia espinhal sendo, por conseguinte, preferíveis para doentes que não possam ser submetidos a anestesia geral. O tempo de internamento e dos custos a ele associados é também menor nestas duas técnicas do que na PR.

A TH em monoterapia não é considerada, por prudência, apropriada ao tratamento do cancro da próstata localizado devido aos efeitos secundários associados à privação de androgénios sem uma contrapartida clara de influência na sobrevida nem de cura definitiva. Constitui, antes, uma terapia adjuvante no tratamento de cancros da próstata localmente avançados. No caso destes tumores e em caso de recidiva bioquímica por falha terapêutica do tratamento inicial, a CT será preferível à RP de recurso uma vez que esta apresenta maiores taxas de complicações; ainda, nestes tumores, a terapia adjuvante com RTFE melhora a sobrevida de doentes que apresentam MCP após PR.

As terapias ablativas e hormonais constituem opções terapêuticas válidas nos doentes que não querem ser submetidos a técnicas mais invasivas, como a PR e RT. É de ter sempre presente que a escolha do tipo de tratamento deverá ser feita de acordo com a preferência do doente devidamente informado das consequências de cada opção.

Relativamente aos custos, em geral, as intervenções minimamente invasivas apresentam aparentemente custos muito mais elevados (devido ao preço dos equipamentos e aos gastos na sua manutenção); no entanto, considerando que estão associadas a menor internamento e a mais curto período de convalescença, os custos globais a longo prazo tendem a ser menos penosos para a sociedade. Tendo-se chegado à conclusão de que uma determinada técnica é a mais adequada para um determinado doente, defendemos que os

elevados custos associados às técnicas minimamente invasivas não devem ser sobrevalorizados; a não ser que a situação económica do país não comporte, de modo nenhum, o elevado investimento inicial exigido pelas mesmas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Buron C, Le Vu B, Cosset J, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;67(3):812-822.
2. Klein EA. Overview of treatment for clinically localized prostate cancer. 2010.
3. Mack Roach, DiBiase SJ. Brachytherapy for localized prostate cancer. *UpToDate.* 2010.
4. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol.* 2008;34(3):259-268; discussion 268-269.
5. Bove P, Asimakopoulos AD, Kim FJ, Vespasiani G. Laparoscopic radical prostatectomy: a review. *Int Braz J Urol.* 2009;35(2):125-137; discussion 137-139.
6. Heysek RV. Modern brachytherapy for treatment of prostate cancer. *Cancer Control.* 2007;14(3):238-243.
7. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;75(3):639-648.
8. Klein EA, Ciezki J, Kupelian PA, Mahadevan A. Outcomes for intermediate risk prostate cancer: are there advantages for surgery, external radiation, or brachytherapy? *Urol. Oncol.* 2009;27(1):67-71.
9. Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur. Urol.* 2009;55(5):1037-1063.
10. Egawa S. Laparoscopic radical prostatectomy as our bridge to the future? *Eur. Urol.* 2009;55(5):1020-1021.
11. Leewansangtong S, Wiangsakunna W, Taweemankongsap T. Perioperative outcomes of open radical prostatectomy versus laparoscopic radical prostatectomy in Asian men: comparison of two initial series by the same surgeon. *Int Braz J Urol.* 2009;35(2):151-156; discussion 156-157.
12. Gao X, Wang K, Pu X, Zhou X, Qiu J. Modified apical dissection of the prostate improves early continence in laparoscopic radical prostatectomy: technique and initial results. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010;136(4):511-516.
13. Erdogru T, Yucel S, Frede T, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: transfer validity. *Int. J. Urol.* 2010;17(5):476-482.
14. Shah A, Okotie OT, Zhao L, et al. Pathologic outcomes during the learning curve for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2008;34(2):159-162; discussion 163.



15. Ko YH, Ban JH, Kang SH, et al. Does robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy enable to obtain adequate oncological and functional outcomes during the learning curve? From the Korean experience. *Asian J. Androl.* 2009;11(2):167-175.
16. Weizer AZ, Strobe S, Wood DP. Margin control in robotic and laparoscopic prostatectomy: what are the REAL outcomes? *Urol. Oncol.* 2010;28(2):210-214.
17. Rassweiler J, Schulze M, Teber D, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: oncological results in the first 500 patients. *J. Urol.* 2005;173(3):761-764.
18. Lee DI. Robotic prostatectomy: what we have learned and where we are going. *Yonsei Med. J.* 2009;50(2):177-181.
19. Mikhail AA, Orvieto MA, Billatos ES, et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: first 100 patients with one year of follow-up. *Urology.* 2006;68(6):1275-1279.
20. Rozet F, Jaffe J, Braud G, et al. A direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J. Urol.* 2007;178(2):478-482.
21. Patel VR, Coelho RF, Chauhan S, et al. Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high-volume surgeon. *BJU Int.* 2010;106(5):696-702.
22. Liss M, Osann K, Ornstein D. Positive surgical margins during robotic radical prostatectomy: a contemporary analysis of risk factors. *BJU Int.* 2008;102(5):603-608.
23. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Su L. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy--critical analysis of the results. *Eur. Urol.* 2006;49(4):612-624.
24. Secin FP, Jiborn T, Bjartell AS, et al. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2008;53(1):134-145.
25. Hohwü L, Akre O, Pedersen KV, et al. Open retropubic prostatectomy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a comparison of length of sick leave. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009;43(4):259-264.
26. Teber D, Erdogru T, Cresswell J, et al. Analysis of three different vesicourethral anastomotic techniques in laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol.* 2008;26(6):617-622.
27. Galli S, Simonato A, Bozzola A, et al. Oncologic outcome and continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy: 3 years' follow-up in a "second generation center". *Eur. Urol.* 2006;49(5):859-865.
28. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant

and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2007;84(2):197-215.

29. Yoshioka Y. Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2009;14(1):31-36.

30. Williams SG. Radiation therapy of prostate cancer: rationale, pitfalls and the continuing prospect of success forged by medical physics. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2009;32(3):119-128.

31. Williams SG. Radiation therapy of prostate cancer: rationale, pitfalls and the continuing prospect of success forged by medical physics. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2009;32(3):119-128.

32. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, et al. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J. Urol.* 2009;181(4):1665-1671; discussion 1671.

33. Pisansky TM, Gold DG, Furutani KM, et al. High-dose-rate brachytherapy in the curative treatment of patients with localized prostate cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2008;83(12):1364-1372.

34. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(24):3916-3922.

35. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2006;107(5):991-998.

36. Keyes M, Miller S, Moravan V, et al. Urinary symptom flare in 712 125I prostate brachytherapy patients: long-term follow-up. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;75(3):649-655.

37. Konski A, Watkins-Bruner D, Feigenberg S, et al. Using decision analysis to determine the cost-effectiveness of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of intermediate risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66(2):408-415.

38. Turpen R, Rosser CJ. Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution? *BMC Urol.* 2009;9:2.

39. Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, et al. New treatments for localized prostate cancer. *Urology.* 2008;72(6 Suppl):S36-43.

40. Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Minimally-invasive technologies in uro-oncology: the role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in whole gland and focal therapy of localised prostate cancer. *Surg Oncol.* 2009;18(3):219-232.

41. Huang WC, Lee CL, Eastham JA. Locally ablative therapies for primary radiation failures: a review and critical assessment of the efficacy. *Curr Urol Rep.* 2007;8(3):217-223.

- 
42. Gans W. Re: Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer R. J. Babaian, B. Donnelly, D. Bahn, J. G. Baust, M. Dineen, D. Ellis, A. Katz, L. Pisters, D. Rukstalis, K. Shinohara and J. B. Thrasher *J Urol* 2008; 180: 1993-2004. *J. Urol.* 2009;181(5):2388.
43. Shinohara K. Cryotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007;12(6):416-426.
44. Pisters LL, Spiess PE. Cryotherapy for prostate cancer. *UpToDate.* 2010.
45. Poissonnier L, Chapelon J, Rouvière O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur. Urol.* 2007;51(2):381-387.
46. Rove KO, Sullivan KF, Crawford ED. High-intensity focused ultrasound: ready for primetime. *Urol. Clin. North Am.* 2010;37(1):27-35, Table of Contents.
47. Sumitomo M, Asakuma J, Yoshii H, et al. Anterior perirectal fat tissue thickness is a strong predictor of recurrence after high-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Int. J. Urol.* 2010;17(9):776-782.
48. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2007;21(1):27-32; discussion 33-34, 39.
49. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J. The "male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol. Oncol.* 2008;26(5):500-505.
50. Touma NJ, Izawa JI, Chin JL. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer. *J. Urol.* 2005;173(2):373-379.
51. Gould RS. Total cryosurgery of the prostate versus standard cryosurgery versus radical prostatectomy: comparison of early results and the role of transurethral resection in cryosurgery. *J. Urol.* 1999;162(5):1653-1657.
52. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology.* 2008;72(6):1329-1333; discussion 1333-1334.
53. Muto S, Yoshii T, Saito K, et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008;38(3):192-199.
54. Blana A, Murat FJ, Walter B, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur. Urol.* 2008;53(6):1194-1201.
55. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur. Urol.* 2010;58(4):559-566.
56. Murat FL, Gelet A. Current status of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: technology, clinical outcomes, and future. *Curr Urol Rep.* 2008;9(2):113-121.

57. Mouraviev V, Nosnik I, Sun L, et al. Financial comparative analysis of minimally invasive surgery to open surgery for localized prostate cancer: a single-institution experience. *Urology*. 2007;69(2):311-314.
58. Benoit RM, Cohen JK, Miller RJ. Comparison of the hospital costs for radical prostatectomy and cryosurgical ablation of the prostate. *Urology*. 1998;52(5):820-824.
59. Ahmed HU, Emberton M. Active surveillance and radical therapy in prostate cancer: can focal therapy offer the middle way? *World J Urol*. 2008;26(5):457-467.
60. Shoji S, Nakano M, Nagata Y, et al. Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: a prospective study. *Int. J. Urol*. 2010;17(8):715-719.
61. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J. Urol*. 2010;183(5):1822-1828.
62. Hong SK, Doo SH, Kim DS, et al. The 5-year functional outcomes after radical prostatectomy: a real-life experience in Korea. *Asian J. Androl*. 2010;12(6):835-840.
63. Akaza H, Homma Y, Usami M, et al. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-year follow-up. *BJU Int*. 2006;98(3):573-579.
64. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2008;300(2):173-181.
65. Akaza H. Combined androgen blockade for prostate cancer: review of efficacy, safety and cost-effectiveness. *Cancer Sci*. 2011;102(1):51-56.
66. Penson DF, Ramsey S, Veenstra D, et al. The cost-effectiveness of combined androgen blockade with bicalutamide and luteinizing hormone releasing hormone agonist in men with metastatic prostate cancer. *J. Urol*. 2005;174(2):547-552; discussion 552.
67. Abrahamsson P. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur. Urol*. 2010;57(1):49-59.

## GLOSSÁRIO

ADT – Terapia de Privação de Androgénios

ASCO – American Society of Clinical Oncology

ASTRO – American Society of Therapeutic Radiology and Oncology

AUA – American Urological Association

BT – Braquiterapia

BED – Dose Biológica Efectiva

BT-HDR – Braquiterapia de Alta Dose

BT-LDR – Braquiterapia de Baixa Dose

CAB - Bloqueio androgénico combinado

CT – Crioterapia

3D-CRT – Radioterapia Ajustada Tridimensional

EEU – Esfíncter Externo da Uretra

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

HIFU - Ultra-Sonografia de Alta Intensidade Focal

<sup>125</sup>I – iodina-125

<sup>192</sup>I – iridium-192

IAD – privação androgénica intermitente

IIEF – International Index of Erectile Function

IIEF-5 – Índice Internacional de Função Erétil-5

IPSS – International Prostate Symptom Score

LHRH – Hormona Libertadora de Luteína

MCN – Margens Cirúrgicas Negativas

MCP – Margens Cirúrgicas Positivas

<sup>103</sup>Pd – palladium-103

PR – Prostatectomia Radical

PRL – Prostatectomia Radical Laparoscópica

PRLA – Prostatectomia Laparoscópica Robótica Assistida

PRR – Prostatectomia Radical Retropúbica

PSA – Antígeno Específico da Próstata

RALS – Sistema de controlo remoto

RT – Radioterapia

RTFE – Radioterapia por Feixe Externo

RTIM – Radioterapia de Intensidade Modulada

RTIG – Radioterapia Guiada por Imagem

SLRB – Sobrevida Livre de Recidiva Bioquímica

TC – Tomografia Computorizada

TEV – Tromboembolismo Venoso

TEP – Trombembolia Pulmonar

TH – Terapia Hormonal

TRUS – Abordagem Transperitoneal Ultrasonográfica

TURP - Ressecção transuretral da próstata

TVP – Trombose Venosa Profunda