



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado Presente ou Futuro?

**Pedro Francisco da Conceição Fernandes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

**Covilhã, Maio de 2015**

Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado  
Presente ou Futuro?

# Dedicatória

Dedico esta dissertação às memórias da minha mãe, Lídia, e da minha avó, Alice.

Ao meu pai, José, pelo apoio incondicional, pelo amor e pelos valores transmitidos ao longo de todas as etapas da minha vida.

À minha irmã, Marília, por estar sempre presente, pelo apoio incondicional, pelo carinho e pelas palavras de incentivo, as quais se revelaram determinantes neste longo percurso acadêmico.

Dedico também este trabalho aos meus grandes amigos André e Diana.



# Agradecimentos

Em primeiro lugar quero expressar a minha profunda gratidão para com o meu orientador, Dr. Bruno Pereira, pela sua disponibilidade, empenho e entusiasmo. A sua orientação foi fundamental na concretização desta dissertação.

Quero igualmente agradecer a todos os que ao longo da minha vida universitária me prestaram o seu apoio, nomeadamente a minha família e amigos.

A todos os que acreditaram nas minhas capacidades e me incentivaram a lutar pelo meu sonho.

Por último, mas não menos importante, aos excelentes profissionais com quem fui contactando ao longo deste longo percurso, os quais foram extremamente importantes para a minha formação, não só académica, como profissional e pessoal.



# Resumo

**Introdução:** Na era do PSA, tem-se verificado uma incidência crescente no número de casos de carcinoma da próstata localizado. Face a esta nova realidade, são necessárias novas estratégias terapêuticas com o intuito de dar resposta aos indivíduos, nos quais, embora possa estar indicada a vigilância activa, pretendem uma conduta terapêutica mais interventiva. Actualmente, a abordagem radical de toda a glândula constitui a única alternativa à vigilância activa. Assim, as terapêuticas focais podem afigurar-se como uma estratégia intermédia eficaz no controlo da doença oncológica, minimizando os efeitos secundários inerentes às abordagens terapêuticas convencionais.

**Objectivo:** Pretende-se avaliar o estado da arte relativamente à utilização das terapêuticas focais no tratamento do carcinoma da próstata localizado, nomeadamente conhecer as características da população alvo, as metodologias utilizadas na selecção dos candidatos, os efeitos adversos das técnicas analisadas, as diferentes modalidades de *follow-up* e os resultados referentes ao controlo da doença, preservação da continência e função sexual.

**Metodologia:** Utilizaram-se as bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect* para a realização da pesquisa bibliográfica. Foram analisados artigos publicados entre 01/01/2004 e 31/12/2014. Tendo em conta o objectivo primordial do presente trabalho, incluíram-se todos os estudos realizados em humanos nos quais as diferentes modalidades de terapêutica focal tenham sido utilizadas como terapêutica primária.

**Resultados e Discussão:** No total foram analisados 35 estudos onde as terapêuticas focais foram utilizadas como tratamento primário. Destes, 9 estudos utilizaram o HIFU, 11 a crioterapia, 3 a terapia fotodinâmica, 6 o laser, 2 a braquiterapia focal e 3 a electroporação irreversível. Apenas 1 estudo incorporou várias técnicas de ablação, designadamente o HIFU, a crioterapia, a terapêutica fotodinâmica e a braquiterapia focal. Estes estudos englobaram um universo total de 2595 indivíduos, a maior parte com doença de baixo e intermédio risco, embora esporadicamente alguns estudos tenham incluído indivíduos com doença de alto risco. O *follow-up* durou entre 0 e 18 anos. Para a definição da sobrevida livre de recidiva bioquímica foram utilizados vários critérios, tendo sido predominantemente utilizados os critérios de Phoenix e os da ASTRO, ainda que adaptados a este tipo de modalidade terapêutica. Entre 0% a 33% dos indivíduos teve biópsia positiva na área sujeita a tratamento. Genericamente, 60% a 100% dos indivíduos preservaram a continência urinária. Independentemente da forma pela qual foi avaliada, a função eréctil após o tratamento variou entre 33 e 100%.

**Conclusão:** Os resultados obtidos são bastante animadores, principalmente no que toca às técnicas mais estabelecidas (HIFU e crioterapia), com uma população alvo maior e com um *follow-up* mais prolongado. Apesar desta observação, serão necessários mais estudos na área, principalmente estudos prospectivos e multicêntricos, com critérios uniformes entre si. Dado o interesse crescente nas terapêuticas minimamente invasivas, prevê-se que as terapêuticas focais sejam a futura realidade no tratamento do carcinoma da próstata, principalmente se localizado e de baixo grau.

## Palavras-chave

Carcinoma da Próstata; Terapêutica Focal; *High-Intensity Focused Ultrasound*; Crioterapia; Terapia Fotodinâmica; Terapia a Laser; Braquiterapia; Electroporação Irreverssível; Seleccção Pacientes; e *Follow-up*.

# Abstract

**Introduction:** In the PSA era, the number of cases of localised prostate cancer has been increasing. This new reality requires for new therapeutic strategies, in order to give an answer to patients in whom active surveillance may be indicate but desire more interventive strategy. Actually, the radical approach of whole gland is the unique alternative to active surveillance. Thus, focal therapies can be an effective strategy in cancer control, minimizing side effects inherent to conventional therapeutic strategies.

**Goal:** To assess the state of art related to the use of focal therapies on the treatment of localised prostate cancer, namely to know the characteristics of the target population, the methodologies used in the selection of the candidates, the side effects of the analysed techniques, the different follow-up modalities, and the outcomes related to disease control, preservation of urinary continence and erectile function.

**Methods:** PubMed and ScienceDirect databases were used to the literature research. The articles analysed were published between 01/01/2004 and 31/12/2014. All studies were conducted in humans in whom the different modalities of focal therapy have been used as primary therapy.

**Results and Discussion:** Thirty five studies where the focal therapies were used as primary treatment were analysed. Nine of them used HIFU, 11 cryotherapy, 3 photodynamic therapy, 6 laser therapy, 2 focal brachytherapy and 3 irreversible electroporation. Only one study included several ablation techniques, namely HIFU, cryotherapy, photodynamic therapy and focal brachytherapy. These studies encompassed a total universe of 2595 individuals, most of them with low to intermediate-risk disease, although some studies have included patients with high-risk disease. Follow-up lasted between 0 months and 18 years. To define biochemical disease-free survival were used several criteria, but the most used were the Phoenix and the ASTRO, although adapted to this approach. Between 0% to 33% of the patients had positive biopsy on treated area. Overall, 60% to 100% of the individuals preserved urinary continence. Regardless of how it was assessed, erectile function after treatment varied between 33% and 100%.

**Conclusion:** The results are really encouraging, especially with the more established techniques, with a larger target population and longer follow-up. Despite this observation, more studies will be required, mainly prospective and multicentric studies, with uniform

criteria. With the increasing interest on minimally invasive therapies, focal therapies will probably be the future reality on treatment of the prostate cancer, mainly if localised and low grade.

## Keywords

Prostate Cancer; Focal Therapy; High-Intensity Focused Ultrasound; Cryotherapy; Photodynamic Therapy; Laser Therapy; Irreversible Electroporation; Brachytherapy; Patient Selection; and Follow-up.

# Índice

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Siglas, Acrónimos e Abreviaturas	xvii
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Diferentes Modalidades de Terapêuticas Focais	5
3.1. <i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>	5
3.1.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	5
3.1.2. Resultados de Estudos Clínicos	6
3.2. Crioterapia	12
3.2.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	12
3.2.2. Resultados de Estudos Clínicos	12
3.3. Terapia Fotodinâmica	20
3.3.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	20
3.3.2. Resultados de Estudos Clínicos	21
3.4. Terapia a Laser	26
3.4.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	26
3.4.2. Resultados de Estudos Clínicos	27
3.5. Braquiterapia Focal	30
3.5.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	30
3.5.2. Resultados de Estudos Clínicos	31
3.6. Electroporação Irreversível	34
3.6.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica	34
3.6.2. Resultados de Estudos Clínicos	35
4. Selecção dos Candidatos a Terapêutica Focal	39
4.1. Ressonância Magnética Nuclear	42
4.2. Biopsia Prostática	43
4.2.1. <i>Template Prostate Mapping Biopsy</i>	44
5. Seguimento após Terapêutica Focal	47

6. Discussão	53
7. Conclusão	59
Bibliografia	61
Anexo 1: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) - Version 4	71
Anexo 2: International Prostate Symptom Score (IPSS)	75
Anexo 3: University of California, Los Angeles-Expanded Prostate Cancer Index Composite (UCLA-EPIC) - Urinary Function	77
Anexo 4: International Continence Score (ICS)	81
Anexo 5: International Index of Erectile Function (IIEF) - 5	85
Anexo 6: International Index of Erectile Function (IIEF) - 15	87
Anexo 7: Brief Male Sexual Function Inventory (BMSFI)	91

# Lista de Figuras

Figura 1: Representação esquemática da activação do fármaco fotossensibilizador e destruição celular	21
Figura 2: Diagrama ilustrativo do plano de tratamento para a EI	34
Figura 3: Diagrama esquemático da realização da TPMB	45
Figura 4: Algoritmo de <i>Follow-up</i>	51



# Lista de Tabelas

Tabela 1: Resumo dos estudos clínicos onde o HIFU foi utilizado como terapêutica primária	10
Tabela 2: Resumo dos estudos clínicos onde a crioterapia foi utilizada como terapêutica primária	17
Tabela 3: Resumo dos estudos clínicos onde a terapia fotodinâmica foi utilizada como terapêutica primária	24
Tabela 4: Resumo dos estudos clínicos onde a terapia a laser foi utilizada como terapêutica primária	29
Tabela 5: Resumo dos estudos clínicos onde a braquiterapia focal foi utilizada como terapêutica primária	33
Tabela 6: Resumo dos estudos clínicos onde a electroporação irreversível foi utilizada como terapêutica primária	37
Tabela 7: Critérios de elegibilidade dos diferentes estudos analisados	40



# Lista de Siglas, Acrónimos e Abreviaturas

3D	Tridimensional
ASTRO	<i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>
BDFS	<i>Biochemical Disease-Free Survival</i> - Sobrevida Livre de Recidiva Bioquímica
BMSFI	<i>Brief Male Sexual Function Inventory</i>
BTBD	Braquiterapia de Baixa Dosagem
CaP	Carcinoma da Próstata
Cs <sup>131</sup>	Césio
EcoTR	Ecografia Transrectal
EI	Electroporação Irreversível
EN-2	<i>Engrailed-2</i>
EORTC-QLQ	<i>European Organisation for Research and Treatment Cancer-Quality of Life Questionnaire</i>
Ex.	Exemplo
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>
HBP	Hipertrofia Benigna da Próstata
HIFU	<i>High-Intensity Focused Ultrasound</i>
I <sup>125</sup>	Iodo
ICS	<i>International Continence Score</i>
IDL	Índice de Densidade Luminosa
IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
IPSS	<i>International Prostate Symptom Score</i>
ITU	Infecção do Tracto Urinário
LUTS	<i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> - Sintomas do Tracto Urinário Inferior
PCA-3	<i>Prostate Cancer Antigene 3</i>
Pd <sup>103</sup>	Paládio
PI-RADS	<i>Prostate Imaging-Reporting and Data System</i>
PR	Prostatectomia Radical
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMNmp	Ressonância Magnética Nuclear Multiparamétrica
SG	Score de Gleason
TPMB	<i>Template Prostate Mapping Biopsy</i>
UCLA-EPIC	<i>University of California, Los Angeles-Expanded Prostate Cancer Index Composite</i>
Vel.	Velocidade
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

WST11      Padeliporfina (Tookad®)

# 1. Introdução

Nos países industrializados, o carcinoma da próstata (CaP) apresenta-se como o cancro mais frequente entre os homens com mais de 50 anos.<sup>1</sup> Na Europa do Norte e Ocidental a incidência é relativamente elevada (> 200/100 000), enquanto que na Europa do Sul e de Leste, apesar da incidência mais baixa, tem-se assistido a um contínuo crescimento.<sup>2</sup> A incidência do CaP tem aumentado em todas as partes da Europa, principalmente nos países do norte e no grupo etário mais jovem (35-64 anos).<sup>2</sup>

O CaP é diagnosticado em 15-20% dos homens durante o seu ciclo de vida, mas o risco de morte atribuível a esta patologia é de apenas de 3%.<sup>3</sup> A mortalidade devida à patologia em causa tende a variar significativamente entre os países do mundo industrializado.<sup>3</sup> Nos países ocidentais tem-se registado um decréscimo na mortalidade, porém a magnitude dessa redução tem variado significativamente entre os mesmos.<sup>4</sup> Na Europa, na última década, as percentagens relativas de sobrevivência aos 5 anos aumentaram de forma constante de 73,4% em 1999-2001 para 83,4% em 2005-2007, apesar de se terem identificado discrepâncias entre países da Europa de Leste e as restantes nações europeias.<sup>5</sup> Igualmente, nos Estados Unidos da América registou-se uma tendência semelhante em termos de mortalidade, situação para a qual o rastreio em massa do CaP teve um papel decisivo.<sup>4</sup>

Actualmente, o rastreio do CaP com recurso ao PSA tem contribuído para o aumento do número de casos diagnosticados numa fase inicial. Conjuntamente com o aprimoramento das técnicas de imagem e biopsia,<sup>1</sup> a incidência de cancro da próstata localizado, de volume reduzido e de baixo grau tem aumentado de forma considerável.<sup>6</sup> Nestes casos, a vigilância activa surge como uma estratégia terapêutica viável em pacientes criteriosamente seleccionados. Contudo, 18% dos homens em vigilância activa escolhem uma abordagem radical devido à ansiedade inerente a tal estratégia terapêutica.<sup>3</sup> Por outro lado, apesar dos progressos tecnológicos ao nível da cirurgia minimamente invasiva e da radioterapia, a ocorrência de efeitos colaterais ainda se mantém consideravelmente elevada, particularmente no que diz respeito à continência urinária e função erétil.<sup>6,7</sup>

Ainda em fase experimental, as terapêuticas focais com recurso às mais diversificadas técnicas têm ganho preponderância, uma vez que minimizam os danos provocados na restante glândula e estruturas adjacentes, mantendo os benefícios terapêuticos,<sup>6</sup> sem compromisso da expectativa de vida.<sup>8</sup> Esta estratégia constitui uma aproximação ao que já é efectuado no tratamento de tumores de órgãos sólidos como rim, tiróide, mama, fígado e pâncreas.<sup>6,7,9</sup>

O envolvimento multifocal da glândula prostática constitui o principal argumento contra a implementação das terapêuticas focais. Se apenas 13-26% dos indivíduos apresentam doença unifocal, a unilateralidade da mesma pode alcançar os 63% em algumas séries, facto que poderá abrir janela a este tipo de intervenção.<sup>7</sup> Adicionalmente, análises detalhadas dos

espécimes de prostatectomia radical (PR) demonstraram que um número considerável de homens com doença bilateral têm predominantemente envolvimento unilateral da glândula prostática.<sup>10</sup> Além destas particularidades, evidências crescentes sugerem que a história natural da doença bem como os resultados terapêuticos obtidos são influenciados por um foco de doença dominante, também designado de lesão índice.<sup>6,10</sup> Com efeito, parece razoável que a ablação dessa mesma lesão ou região que a contém permita o controlo da doença, justificando assim qualquer tipo de abordagem focal com intuito curativo.<sup>7</sup>

Com esta dissertação pretende-se avaliar o estado da arte relativamente à utilização das terapêuticas focais no tratamento do CaP localizado, as quais se apresentam como alternativas promissoras em relação à abordagem tradicional. Por sua vez, definem-se os seguintes objectivos específicos: (1) compreender as bases racionais que motivaram o interesse crescente da comunidade científica em torno das terapêuticas focais; (2) conhecer as principais técnicas/modalidades actualmente utilizadas no tratamento de lesões localizadas da próstata, bem como os seus princípios e aplicabilidade clínica; (3) organizar e sistematizar os dados relativos aos diferentes estudos desenvolvidos em humanos, nos quais as terapêuticas focais foram utilizadas como tratamento primário, dando ênfase aos seguintes parâmetros: critérios de elegibilidade e características da população estudada, efeitos adversos e resultados referentes ao controlo oncológico, preservação continência urinária e função erétil; (4) discutir quais as melhores estratégias a adoptar na selecção apropriada dos pacientes com indicação para terapêutica focal; (5) compreender quais as estratégias de *follow-up* adoptadas nos estudos analisados e delinear alternativas em conformidade com as directrizes recomendadas pelos diferentes grupos de consenso; (6) identificar as vantagens, limitações e pontos controversos destas novas modalidades terapêuticas.

## 2. Metodologia

Para a recolha bibliográfica necessária à elaboração do presente trabalho utilizaram-se as bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect*. A pesquisa foi efectuada com os termos "prostate cancer", "prostatic neoplasms", "focal treatment", "focal therapy", "high-intensity focused ultrasound ablation", "HIFU", "cryosurgery", "cryotherapy", "cryoablation", "photodynamic therapy", "laser therapy", "brachytherapy", "electroporation", "irreversible electroporation", "patient selection", "MRI", "multiparametric MRI", "transrectal ultrasound-guided prostate biopsy", "template prostate mapping biopsy" e "follow-up". A mesma restringiu-se a artigos publicados entre 01/01/2004 e 31/12/2014 e escritos nos idiomas Espanhol, Inglês ou Português.

Na exposição dos resultados clínicos relativos a cada uma das técnicas abordadas, foram considerados casos clínicos bem como estudos retrospectivos e prospectivos realizados em humanos, nos quais as terapêuticas focais tenham sido utilizadas como tratamento primário. Excluíram-se desta análise estudos prospectivos em curso que, à data da presente pesquisa bibliográfica, ainda não tinham apresentado quaisquer resultados. Sempre que ocorria alguma sobreposição temporal entre os estudos do mesmo grupo de autores, privilegiou-se aquele que apresentou maior número de participantes. Da mesma forma, no caso de diferentes publicações acerca do mesmo estudo, incorporou-se nesta revisão o artigo mais recente e que dispunha de informação mais detalhada.

Em cada estudo procedeu-se à análise dos seguintes parâmetros: número de participantes e respectivas idades; critérios de elegibilidade (localização espacial, PSA, *Score* de Gleason (SG), estadiamento clínico e classificação de risco); tipo de ablação realizada; duração do *follow-up*; controlo oncológico (sobrevida livre de recidiva bioquímica (BDFS) e resultados da biopsia); complicações pós-operatórias; continência urinária; e função erétil. Perante informação discordante, optou-se pelos dados que constam em tabelas de resultados. Relativamente aos resultados das biopsias, nas tabelas de resultados foi feita referência à proporção de biopsias positivas entre os indivíduos que foram submetidos a tal acto. Em alguns estudos, pelo facto do número de indivíduos com biopsia não coincidir com o número dos que se mantiveram em *follow-up*, adicionalmente foi reportada a percentagem de casos positivos tendo em conta o número total de participantes. Juntamente, identificou-se o local onde foram obtidos os fragmentos de biopsia que revelam cancro, sempre que esse facto tivesse sido mencionado no respectivo estudo. Na avaliação dos resultados referentes à continência urinária e função erétil, consideraram-se apenas os indivíduos com função normal previamente à intervenção. Em relação à continência urinária, foi apresentada a proporção de homens que se mantiveram continentes de acordo com os critérios utilizados pelos investigadores ("sem penso" ou "sem perdas"), ainda que alguns tenham apresentado dados sem terem feito esta distinção. De igual forma, também foi feita referência à

proporção de homens considerados potentes, independentemente dos critérios definidos pelos investigadores. Em alternativa, quando não se dispunha desta informação, foram apresentados os *scores* dos questionários usados, quando disponíveis.

Quanto à selecção apropriada de doentes e *follow-up* após as terapêuticas focais, escolheram-se os artigos com maior relevância para o tópico em questão. Nesta escolha teve-se em consideração a citação por mais autores. Embora não esteja integrado no limite temporal previamente estabelecido, excepcionalmente foi incluído nesta dissertação o artigo intitulado "Follow-up Modalities in Focal Therapy for Prostate Cancer: Results from a Delphi Consensus Project", na medida em que foi o primeiro grupo a apresentar um conjunto de linhas orientadoras em relação ao *follow-up* destes doentes.

## 3. Diferentes Modalidades de Terapêuticas Focais

Existem diferentes modalidades de terapêuticas focais. Numa primeira instância, será feita referência às técnicas mais estabelecidas, nomeadamente os ultra-sons focalizados de alta intensidade ou, simplesmente HIFU, e a crioterapia focal. Outras opções tais como a terapia fotodinâmica, a ablação focal a laser e a braquiterapia focal, consideradas como abordagens plausíveis no tratamento do CaP localizado, serão igualmente discutidas neste capítulo. Por último, será feita menção à electroporação irreversível, terapêutica ainda numa fase embrionária.

### 3.1. *High-Intensity Focused Ultrasound*

#### 3.1.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

Os ultra-sons são ondas mecânicas com uma frequência superior ao limiar da audição humana (16 kHz).<sup>11</sup> A sua utilização na prática clínica já não se limita ao diagnóstico imagiológico ou realização de procedimentos percutâneos.<sup>12</sup> Actualmente, é possível focalizar num ponto restrito a energia proveniente das ondas ultra-sónicas emitidas a partir de um transdutor, obtendo-se assim um efeito terapêutico.<sup>3,12</sup> Enquanto os ultra-sons com finalidade diagnóstica utilizam frequências que variam entre 1 e 20 MHz, no HIFU o espectro de frequências estende-se dos 0,8 aos 3,5 MHz.<sup>11</sup>

As lesões tecidulares ocorrem sempre que a densidade energética num determinado foco seja suficientemente alta. Um simples pulso de HIFU produz uma lesão de dimensões reduzidas (1-3 mm x 8-15 mm), com uma conformação semelhante à de um grão de arroz. Neste sentido, a remoção de lesões tumorais de grandes dimensões requer a aplicação de múltiplos pulsos com vista à formação de lesões adjacentes umas às outras.<sup>11</sup> Estas são provocadas essencialmente pelos efeitos térmicos e mecânicos dos ultra-sons.

A lesão térmica decorrente da absorção de energia acústica por parte dos tecidos constitui o principal efeito do HIFU que, por conseguinte, resulta quase invariavelmente na necrose celular. Para que esta ocorra, é necessário que o tecido seja sujeito a uma temperatura entre 56°C e 60°C pelo menos durante 1 segundo.<sup>11,12</sup> De facto, no HIFU as temperaturas são na sua generalidade superiores, geralmente na ordem dos 80°C, pelo que curtas exposições promovem morte celular efectiva.<sup>11</sup>

A cavitação, o principal efeito mecânico do HIFU, surge devido à alternância entre compressão e expansão dos tecidos à medida que os ultra-sons se propagam nos mesmos. Se as pressões de compressão e rarefacção forem de magnitude suficiente, é extraído ar dos tecidos com consequente formação de bolhas. Existem duas formas de cavitação: cavitação estável e cavitação "inercial". Na primeira, a bolha é exposta a um campo acústico de baixa

pressão, resultando numa oscilação estável do tamanho da mesma. Por seu lado, aquela que mais interessa em termos terapêuticos é a cavitação "inercial", na qual a bolha está sujeita a um campo acústico de alta pressão. As rápidas oscilações de pressão contribuem para o seu crescimento veloz durante a fase de rarefacção, conduzindo eventualmente a um colapso e destruição da mesma. O colapso assimétrico da bolha pode criar jactos de líquidos de alta velocidade com força suficiente capaz de danificar superfícies metálicas e romper membranas celulares.<sup>12</sup>

Numa fase inicial a morte celular é desencadeada predominantemente pela necrose celular provocada pelo efeito térmico.<sup>12</sup> No entanto, a apoptose pode ser um importante efeito tardio nos tecidos expostos a HIFU de baixa intensidade ( $0,125-3 \text{ W/cm}^2$ ).<sup>11,12</sup>

O HIFU tem ganho uma aceitação clínica considerável, não só no tratamento de certos tumores sólidos primários e doença metastizada, mas também na ablação de focos ectópicos de actividade eléctrica cardíaca. Esta modalidade terapêutica permite inclusivamente a realização de hemostase em lesões traumáticas agudas, quer nas extremidades, quer em órgãos viscerais.<sup>12</sup> Dada a ampla aplicabilidade desta tecnologia, um número considerável de dispositivos extracorporais, transrectais e intersticiais têm sido desenvolvidos no sentido de otimizar o tratamento.<sup>13</sup>

Actualmente existem dois tipos de dispositivos transrectais para tratamento da glândula prostática, o Ablatherm® e o Sonablate 500®.<sup>11,14-16</sup> A circulação de água desgaseificada e fria assegura o arrefecimento da parede rectal e contribui para a eliminação da interface acústica entre o transdutor e a mucosa rectal.<sup>17</sup> Durante o tratamento, a zona de necrose de coagulação expande-se em direcção ao transdutor e recto, facilitando o tratamento da parte posterior.<sup>17</sup> A destruição da porção anterior da próstata é dificultada pela proximidade da interface criada pelo tecido removido e, em indivíduos com próstata de grandes dimensões, pela maior distância em relação ao transdutor.<sup>17</sup>

Gelet & Chapleon foram os pioneiros na utilização do HIFU transrectal no tratamento do CaP localizado.<sup>17</sup>

### 3.1.2. Resultados de Estudos Clínicos

Em 2008 Muto *et al.*<sup>18</sup> apresentaram um estudo referente a 70 participantes tratados com HIFU sob anestesia geral. Destes, 41 (58,6%) receberam terapêutica em toda a glândula, ao passo que 29 (41,4%) foram submetidos a terapêutica focal. A média de idades foi de 73 e 72 anos, respectivamente. A BDFS ao fim de 2 anos nos pacientes com baixo, intermédio e risco elevado foram, respectivamente, de 85,9%, 50,9% e 0%. Tendo em conta o mesmo parâmetro, não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos com baixo e risco intermédio submetidos a terapêutica global (90,9% e 49,9%, respectivamente [ $p=0,8864$ ]) e aqueles submetidos a terapêutica focal (83,3% e 53,6%, respectivamente [ $p=0,8843$ ]). Aos 6 e 12 meses após o tratamento, no grupo que recebeu tratamento de toda a glândula, 87,2% e 84,4% dos indivíduos tinham biopsia negativa, ao passo que naquele que

havia sido submetido a terapêutica focal a frequência de biopsias negativas foi de 89,3% e 76,5%, respectivamente. Também neste parâmetro, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens (6 meses [ $p=0,8489$ ]; 12 meses [ $p=0,7698$ ]). Relativamente à continência urinária, os autores do estudo apenas referiram que 49 dos 52 indivíduos (94,2%) mantiveram inalterada esta função após o tratamento.

Com o intuito de determinar a influência desta terapêutica na função erétil, Murat *et al.*<sup>19</sup> analisaram 56 pacientes submetidos a hemiablação. Destes, 19 receberam duas sessões terapêuticas. A BDFS aos 3 e 5 anos foi, respectivamente, 76% e 60%. Globalmente o *score* do *International Index of Erectile Function* (IIEF-5) sofreu uma redução significativa após cada sessão terapêutica. Dos 52 indivíduos que inicialmente tinham um *score* superior a 17, após a primeira sessão somente 28 mantiveram o mesmo valor, número que reduziu para 15 após a segunda sessão.

Ahmed *et al.*<sup>20</sup> divulgaram em 2011 um estudo efectuado em 20 homens submetidos a hemiablação, com uma média de idades de 60,4 anos e com um PSA médio de 7,3 ng/mL. Destes, 25% tinham doença de baixo risco e 75% doença de intermédio risco. Relativamente às complicações, 30% dos indivíduos apresentaram disúria intermitente ligeira a moderada e em 65% verificou-se hematúria intermitente com eliminação de detritos necróticos. Num homem ocorreu estenose peri-esfincteriana com necessidade de dilatação. Neste estudo não se registaram fístulas rectouretrais. Embora o questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) tenha evidenciado uma deterioração estatisticamente significativa entre o 1.º e 3.º meses de seguimento, não se constatou diferença significativa quando comparados os valores basais com os obtidos aos 6 meses. Dois indivíduos apresentaram recidiva neoplásica aos 6 meses. Decorrido o mesmo período de tempo após tratamento, 95% dos homens não utilizavam penso para a incontinência urinária e 90% não apresentavam perdas. Aos 12 meses, 95% dos homens possuíam erecções suficientes para penetração vaginal. O *status trifecta* foi alcançado em 89% dos homens.

Em 2012, os mesmos autores publicaram outro estudo, no qual 41 indivíduos com risco baixo a elevado foram submetidos a terapêutica focal com HIFU e seguidos durante um período de 12 meses. Todos os homens foram capazes de urinar espontaneamente logo no primeiro dia. Verificou-se um episódio de retenção urinária aguda 3 dias após o procedimento. Nove pacientes evidenciaram auto-resolução da disúria intermitente, ligeira a moderada. Detritos urinários ocorreram em 14 homens. Sete homens apresentaram infecções do tracto urinário. Inicialmente, os *scores* do IIEF-15 diminuíram tendo retornado ao normal por volta dos 12 meses. Dos 35 homens que inicialmente tinham uma boa função sexual, 31 mantiveram erecções suficientes para penetração aos 12 meses após a terapêutica focal. Verificou-se uma melhoria no *International Prostate Symptom Score* (IPSS) entre o período pré-tratamento e os 12 meses. Para o mesmo período temporal, não se registaram alterações significativas nos *scores* da escala de incontinência urinária *University of California, Los Angeles-Expanded - Prostate Cancer Index Composite* (UCLA-EPIC). Dos 38 homens considerados continentes,

nenhum apresentava perdas ou usava pensos aos 9 meses. Aos 6 meses foram detectados na RMN multiparamétrica (RMNmp) sinais de neoplasia residual nas áreas submetidas a tratamento em 9 homens, 7 dos quais foram confirmados por biopsia. Na RMNmp não foram identificadas lesões sugestivas de cancro residual nas áreas não submetidas a tratamento. Nenhum doente necessitou de cirurgia, radioterapia adjuvante ou terapia anti-androgénica durante a duração deste ensaio clínico.<sup>21</sup>

No ano anterior, um estudo retrospectivo, com mediana de *follow-up* de 10,6 anos, avaliou a eficácia desta intervenção terapêutica em 12 pacientes idosos com CaP de baixo a intermédio risco. Registaram-se 2 casos de infecção e 1 caso de retenção urinárias. A BDFS aos 5 e 10 anos foi de 90% e 38%, respectivamente. Um ano após o tratamento as biopsias de controlo foram negativas em 11 (91%) pacientes. A falência terapêutica foi observada em 5 doentes que posteriormente foram submetidos a novo tratamento com HIFU (n=1) ou hormonoterapia (n=4). A taxa de sobrevivência foi de 100% durante o período de seguimento. Não foram registados casos de incontinência urinária. A função erétil não foi avaliada. Nenhum doente desenvolveu metástases linfáticas e ósseas.<sup>22</sup>

Dickinson *et al.*<sup>23</sup> divulgaram em 2012 um estudo referente a 88 pacientes com CaP localizado, seguidos no mínimo durante 2 anos. Nas biopsias pós-operatórias, 72,2% não apresentaram cancro. Usando os critérios de Stuttgart e Phoenix, a BDFS foi, respectivamente, igual a 65,5% e 81,6%. Quando considerada como continência urinária a não utilização de pensos, 99% dos indivíduos estavam continentemente. Por outro lado, 85% dos pacientes não apresentavam qualquer perda de urina. A função erétil foi preservada em 89,4% dos indivíduos. Apenas 1 paciente desenvolveu uma fístula rectouretral.

Chopra *et al.*<sup>24</sup> estudaram a viabilidade e segurança da aplicação do HIFU via transuretral controlado por RMN. Nos 8 indivíduos com CaP localizado que integraram este estudo foi realizada a ablação da zona periférica seguida de PR. A avaliação histológica revelou uma região bem delimitada com necrose de coagulação. Externamente a esta zona, a gravidade da lesão térmica diminuiu gradualmente, tendo-se definido um limite externo. Para além deste, o tecido prostático exibiu uma aparência normal. Não foram observados quaisquer sinais de trauma uretral nem lesões nas estruturas circundantes. Dois pacientes tinham SG de 6, 5 apresentavam um SG de 7 e apenas 1 evidenciou SG de 8. Uma vez que os doentes foram submetidos a PR subsequente, não foi possível concluir acerca dos efeitos adversos da técnica.

Num estudo datado de 2012, 106 indivíduos com uma idade mediana de 66,5 anos e com doença de baixo risco foram submetidos a diferentes tipos de terapêuticas focais. Barret *et al.*<sup>25</sup> aplicaram esta modalidade terapêutica a 21 pacientes (20%). Estes tinham um PSA mediano basal de 6,0 ng/mL. No período pós-operatório este valor foi de 2,7, 3,1 e 3,1 ng/mL aos 3, 6 e 12 meses, respectivamente. Inversamente, registou-se um agravamento no valor médio do *score* IPSS de 3 para 6, quando comparados os valores basais medianos com aqueles obtidos ao 12.º mês de *follow-up*. Da mesma forma, o valor mediano do IIEF-5 alterou-se de

20 para 14, evidenciando um agravamento da função eréctil aos 12 meses. Cinco pacientes reportaram retenção urinária após terapêutica focal com HIFU.

Um outro estudo, publicado em 2013, comprovou a eficácia da ablação focal com HIFU orientada por RMN. No mesmo foram incluídos 5 participantes com CaP unifocal, posteriormente submetidos a PR. O procedimento decorreu sem quaisquer complicações. Durante o *follow-up*, 2 pacientes apresentaram incontinência urinária muito discreta (2 minipensos/dia). A análise histológica dos espécimes da PR revelou margens negativas em todos os casos, não tendo sido evidenciado qualquer tecido oncológico residual viável, quer na área tratada, quer junto das margens de segurança.<sup>26</sup>

Van Velthoven *et al.*<sup>27</sup> apresentaram em 2014 um estudo prospectivo de fase IIa. Foi seleccionada uma *coorte* de 31 pacientes com CaP unilateral submetidos a hemiablação com HIFU. Os mesmos encontravam-se no estadió T1c-T2bN0M0, apresentando uma média de PSA de 5,67 ng/mL e um SG médio de 6,3. O procedimento foi seguro, bem tolerado e sem eventos adversos significativos. Cinco pacientes desenvolveram hematúria e 3 infecção do tracto urinário. Dos 5 homens com sintomas do tracto urinário inferior (LUTS), 1 necessitou de tratamento com anticolinérgicos a longo prazo. Foi necessário proceder a uma uretrectomia endoscópica num paciente por estenose da uretra. Dois doentes apresentaram incontinência urinária de stress no primeiro mês após tratamento que resolveu espontaneamente. Posteriormente, na última visita de *follow-up*, todos foram considerados continentes e 55,2% tinham função eréctil suficiente para penetração. Dos 27 pacientes seguidos pelo grupo de investigadores, 5 evidenciaram elevações do PSA, tendo sido documentado CaP no lado contralateral em 3 deles. Nestes, o tratamento evidenciou resposta clínica favorável. A BDFS foi de 100%, 89% e 82,7% ao 1.º, 2.º e 3.º anos, respectivamente. A sobrevida global e cancro-específica foi de 100%.

Tabela 1: Resumo dos estudos clínicos onde o HIFU foi utilizado como terapêutica primária

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de CaP	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Muto et al. <sup>18</sup>	29	Mediana 72 (62-80)	Mediana 5,4 (0,2-25,1)	≤6: 16 (55,2%) 7: 6 (20,7%) ≥8: 5 (17,2%) Desconhecido: 2 (6,9%)	-	Hemiablação + ablação zona periférica contralateral (Hockey stick)	Mediana 34 (8-45) meses	2 anos: Baixo risco: 83,3% Risco intermédio: 53,6% (ASTRO)	6 meses: 3/28 (10,7%) 12 meses: 4/17(23,5%)	ITU: 1/25 (4%) Estenose uretral: 1/25 (4%)	-	-
Murat et al. <sup>19</sup>	56	Mediana 65,6	-	-	Baixo: 33 (58,9%) Intermédio: 23 (41,1%)	Hemiablação	Mediana 42 meses	3 anos: 76% 5 anos: 60% (Phoenix)	-	-	-	28/52 (53,8%) (IIEF-5)
Ahmed et al. <sup>20</sup>	20	Mediana 60,4 (50-70)	Média 7,3 (3,4-11,8)	≤4+3: 20 (100%)	Baixo: 5 (25%) Intermédio: 15 (75%)	Hemiablação	12 meses	-	6 meses: 2/19 (11%) lado tratado	Hematúria intermitente: 13/20 (65%) Disúria: 6/20 (30%) Estenose uretral: 1/20 (5%)	S/ pensos: 19/20 (95%) S/ perdas: 18/20 (90%) (UCLA-EPIC)	19/20 (95%) (IIEF-15)
El Fegoun et al. <sup>22</sup>	12	Mediana 70 (65-80)	Média 7,49 (2,6-10)	≤3+3: 10 (83,3%) 3+4: 2 (16,7%)	-	Hemiablação	Mediana 10,6 anos	5 anos: 90% 10 anos: 38% (Phoenix)	12 meses: 1/12(8%)	ITU: 2/12 (17%) Retenção urinária aguda: 1/12 (8%)	S/ pensos: 12/12 (100%) (-)	-
Ahmed et al. <sup>21</sup>	41	Mediana 63 (58-63)	Mediana 6,6 (5,4-7,7)	3+3: 13 (31,7%) 3+4: 24 (58,5%) 4+3: 4 (9,8%)	Baixo: 11 (26,8%) Intermédio: 26 (63,4%) Elevado: 4 (9,8%)	Unilateral, bilateral ou linha média	12 meses	-	6 meses: 9/39 (23,1%) área tratada	Hematúria intermitente: 16/41 (39%) Detritos urinários: 14/41 (34%) Disúria: 9/41 (22%) ITU: 7/41 (17%) Retenção urinária: 1/41 (2%)	S/ pensos: 38/38 (100%) S/ perdas: 38/38 (100%) (UCLA-EPIC)	31/35 (86%) (IIEF-15)

Tabela 1: Resumo dos estudos clínicos onde o HIFU foi utilizado como terapêutica primária (Continuação)

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de CaP	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Dickinson <i>et al.</i> <sup>23</sup>	88	Mediana 64 (48-75)	-	3+3: 31 (35,2%) 3+4: 50 (56,8%) 4+3: 7 (8,0%)	-	Unifocal, multifocal ou hemiablação	Mediana 32 (24-69) meses	57/87 (65,5%) (Stuttgart) 71/87 (81,6%) (Phoenix)	20/72 (27,8%)	-	S/ pensos: 86/87 (99%) S/ perdas: 56/66 (85%) (UCLA-EPIC)	76/85 (89,4%) (IIEF-15)
Chopra <i>et al.</i> <sup>24</sup>	8	Mediana 60 (49-70)	Média 6,2 (2,7-13,1)	3+3: 2 (25%) 3+4: 4 (50%) 4+3: 2 (25%)	-	Zona periférica	< 2 h	-	-	-	-	-
Barret <i>et al.</i> <sup>25</sup>	21	Mediana 66,5 Variação inter-quartil (61-73)	Mediana 6,0 Variação inter-quartil (5,1-8,1)	≤3+3: 21 (100%)	Baixo: 21 (100%)	Hemiablação	Mediana 9 meses Variação inter-quartil (6-15)	-	-	Retenção urinária: 5/21 (24%)	S/ pensos: 21/21 (100%) (-)	Mediana IIEF-5 Antes tratamento: 20; 12 meses: 14
Napoli <i>et al.</i> <sup>26</sup>	5	Mediana 65,4 (50-75)	-	3+3: 3 (60%) 3+4: 2 (40%)	-	Focal	Mediana 9 (7-14) meses	-	-	-	S/ pensos: 3/5 (60%) (-)	-
Van Velthoven <i>et al.</i> <sup>27</sup>	31	Mediana 70,9 (55-83)	Média 5,67 (0,3-11)	≤6: 19 (61,3%) =7: 10 (32,2%) ≥8: 2 (6,5%)	Baixo: 17 (54,8%) Intermédio: 12 (38,7%) Elevado: 2 (6,5%)	Hemiablação	Mediana 38 (12-61) meses	1 ano: 100%, 2 anos: 89% 3 anos: 82,7% (Phoenix)	3/27 (11,1%) lado não tratado	Hematúria: 5/31 (16,1%) LUTS: 5/31 (16,1%) Prostatite: 2/31 (6,5%) Retenção urinária: 1/31 (3,2%) Estenose uretral: 1/31 (3,2%) Batante: 1/31 (3,2%)	S/ pensos: 29/31 (93,5%) 1.º mês 3.º mês 31/31 (100%) (-)	16/29 (55,2%) (-)

## 3.2. Crioterapia

### 3.2.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

A crioterapia permite a destruição tecidual mediante a utilização de temperaturas externamente baixas. Estas, ao interagirem com os tecidos, exercem os seguintes efeitos: citólise directa por formação de cristais; desidratação intracelular; alterações do pH; necrose isquémica via lesão vascular; crioactivação de respostas imunes anti-tumorais; e indução da apoptose.<sup>11,14,28</sup> Também, a lesão endotelial desencadeia a agregação plaquetária e consequente microtrombose.<sup>11,14,28</sup> Por sua vez, a velocidade de arrefecimento, o nadir de temperatura, a duração da congelação, a velocidade de descongelamento e o número de ciclos congelamento/descongelamento, assim como a presença de vasos sanguíneos de grande calibre (que podem actuar com dissipadores de calor) são parâmetros que interferem com o tipo de resposta biológica obtida.<sup>11</sup>

Dois ciclos de congelamento/descongelamento, com 3 minutos de duração e uma temperatura mínima de -40°C serão suficientes para a erradicação do tumor.<sup>11,14</sup>

Uma zona central com necrose celular circundada por uma zona de lesão celular sem necrose constitui o principal efeito do tratamento. Ao aplicar um segundo ciclo de congelamento, a zona central pode ser significativamente aumentada. Esta particularidade traz algumas implicações no âmbito da aplicação da técnica, pois a *iceball* visualizada deverá estender-se para além dos limites necessários a fim de assegurar uma adequada necrose celular.<sup>17</sup>

Embora a crioterapia seja empregue no tratamento do CaP há uma série de anos, a sua utilização por via transperineal ocorreu apenas no início dos anos 90.<sup>14</sup> As primeiras técnicas eram executadas sem orientação ecográfica e sem aquecedores uretrais, situação responsável por uma alta incidência de complicações (incontinência urinária, descamação uretral e fistulas rectouretrais).<sup>11</sup> Posteriormente, as técnicas de segunda geração com orientação ecográfica transrectal permitiam um posicionamento preciso da sonda e a monitorização em tempo real da *iceball*. A utilização concomitante de aquecedores uretrais reduziu o risco de descamação.<sup>11</sup> Mais tarde surgiram os equipamentos de terceira geração que utilizaram sondas de tamanho reduzido (17G), nas quais gás pressurizado pode ser utilizado tanto para congelar (argon) e em seguida descongelar (hélio), tornando o tratamento mais preciso e reduzindo os eventos adversos.<sup>11</sup>

A utilização da crioterapia como terapêutica focal no tratamento do CaP é relativamente recente. Contudo, os resultados são bastante promissores, não só em termos de controlo da neoplastia, mas também no que diz respeito à preservação da função sexual e continência urinária.<sup>28</sup>

### 3.2.2. Resultados de Estudos Clínicos

Em 2006, Bahn *et al.*<sup>29</sup> apresentaram os resultados referentes a 31 homens com CaP de baixo e intermédio risco. Durante o *follow-up*, com duração média de 70 meses, 1 paciente morreu

por causas não relacionadas com o CaP e outros 2 recusaram ser submetidos a biopsias pós-tratamento. Nos restantes, a BDFS foi de 92,9%. Apenas num indivíduo (n=25) foi detectado CaP localizado ao ápex do lobo não tratado ao 12.º mês de seguimento. Subsequentemente, o mesmo foi submetido a crioblação de toda a glândula, permanecendo livre de recidiva bioquímica e clínica. Verificou-se a existência de erecções espontâneas em 48,1% dos doentes, ao passo que 40,7% conseguiram uma erecção satisfatória apenas com a utilização de terapêutica farmacológica, alcançando-se assim uma preservação da função erétil em 88,8% dos indivíduos. Nenhum paciente desenvolveu incontinência, assim como não foram registadas outras complicações.

Num outro estudo, datado de 2007, Lambert *et al.*<sup>30</sup> reportaram a sua experiência relativa à utilização desta terapêutica em 25 pacientes com CaP unifocal e de baixo risco. Verificou-se que 21 (84%) pacientes não evidenciaram recidiva bioquímica de acordo com os critérios estabelecidos. Foi detectado cancro nas biopsias em 3 indivíduos (25%). Num dos homens, a biopsia revelou cancro na área previamente submetida a crioterapia, enquanto nos outros 2 identificou-se neoplasia no lado contralateral. Todos foram submetidos novamente a criocirurgia no local afectado, tendo-se verificado uma BDFS de 100% até ao final do período de seguimento. A continência urinária e função erétil foram preservadas em 100% e 71% dos pacientes, respectivamente. Apenas um doente apresentou retenção urinária após o procedimento com resolução após 3 semanas.

No mesmo ano, Ellis *et al.*<sup>31</sup> documentaram os resultados a curto/médio prazo relativos ao tratamento de 60 indivíduos com doença de baixo a elevado risco. Durante uma média de 15,2 meses de *follow-up*, verificou-se que 80,4% dos doentes não apresentaram recidiva bioquímica. A frequência de biopsias positivas foi de 23,3% após o primeiro tratamento, com um tempo médio de 12 meses até ser detectada a recorrência histológica. Dos 11 pacientes que foram submetidos a uma segunda crioblação focal, 8 encontravam-se bioquimicamente livres de cancro no último seguimento. Antes do tratamento, o *status* em termos de função erétil apenas era conhecido em 55 pacientes, 40 (72,2%) dos quais eram potentes. Ao 6.º e 12.º mês de *follow-up*, 61% (22/36) e 70,6% (24/34) dos pacientes recuperaram a sua função sexual, respectivamente. Dois pacientes (3,6%) apresentaram perdas de urina, embora nenhum utilizasse pensos absorventes. Não foram detectadas outras complicações, designadamente fístulas rectais.

À semelhança da "lumpectomy" utilizada no tratamento do cancro da mama, Onik *et al.*<sup>32</sup> estudaram a eficácia de uma abordagem semelhante. Deste modo, desde Junho de 1995 a Dezembro de 2005, 55 pacientes foram submetidos a crioterapia focal sob controlo imagiológico. Durante o primeiro ano de *follow-up*, 4 dos 55 pacientes apresentaram valores de PSA instáveis. Nestes a biopsia revelou cancro numa porção da glândula previamente não submetida a crioterapia. Dos 26 pacientes com PSA estável que apenas efectuaram biopsia 1 ano após tratamento, todos tiveram resultados negativos. Nenhum doente, incluindo aqueles com níveis de PSA persistentemente instáveis, tiveram biopsias positivas na região tratada. As

taxas de sobrevivência global e doença-específica foram de 100%. Dos 51 pacientes considerados potentes no período pré-operatório, 44 (85%) mantiveram inalterada esta função. Os 4 homens, posteriormente submetidos a crioterapia global devido a cancro persistente na área não tratada, ficaram com disfunção erétil. Apenas um paciente evidenciou incontinência.

Truesdale *et al.*<sup>33</sup> divulgaram em 2010 os resultados relativos a 77 pacientes submetidos a criocirurgia focal primária, dos quais 44, 31 e 2 tinham doença de baixo, intermédio e elevado risco, respectivamente. Registou-se ausência de recidiva bioquímica e patológica em 72,7% e 87% dos doentes durante o período mediano de 24 meses de acompanhamento. Por suspeita de recorrência da doença, 22 homens foram submetidos a biopsia prostática, dos quais 10 tiveram confirmação de cancro. Destes, 2 apresentavam doença ipsilateral, 7 doença contralateral e 1 doença bilateral. Não foram reportados dados relativos à função erétil. A continência urinária foi preservada em 100% dos casos.

Ward & Jones<sup>34</sup> efectuaram em 2011 um estudo retrospectivo utilizando a base de dados *COLD Registry*. Consultaram-se os dados referentes a 5259 indivíduos submetidos a crioblação como terapêutica primária para o CaP localizado, entre 1999 e 2007. Dos 1160 indivíduos submetidos a terapêutica focal, 74% tinham um SG  $\leq 6$ , 87% apresentaram doença localizada ( $\leq T2b$ ) e 88% foram considerados de baixo a intermédio risco. No grupo submetido a crioblação focal (n=1160), a percentagem de indivíduos livres de recidiva bioquímica aos 6, 12, 24 e 36 meses de *follow-up* foi 84,2%, 80,7%, 75,7% e 75,7%, respectivamente. Obtiveram-se valores muito semelhantes no grupo submetido a tratamento de toda a glândula. Foram realizadas biopsias naqueles indivíduos que apresentaram elevação dos valores PSA após tratamento. No grupo submetido a terapêutica focal essa percentagem foi de 14,1%, mais baixa comparativamente com o grupo que recebeu tratamento de toda a glândula. Naqueles que foram submetidos a biopsia, verificou-se uma maior percentagem de biopsias positivas no grupo submetido a terapêutica focal. Todavia, considerando todos os indivíduos submetidos a terapêutica focal (n=1160), a percentagem de biopsias positivas (3,7%) aproximou-se daquela obtida no grupo sujeito a tratamento de toda a glândula (3%). Na *coorte* que recebeu crioterapia focal e na *coorte* submetida a tratamento de toda a glândula, a continência urinária foi de 98,4% e 96,9%, respectivamente. Os pacientes que reportaram ter uma função erétil normal antes da terapêutica focal com maior probabilidade mantiveram esta capacidade (58,1%), a qual foi significativamente mais afectada no grupo submetido a tratamento de toda a glândula (32,3%). Ocorreu retenção urinária em 6 pacientes e foi diagnosticada uma fístula rectouretral no grupo submetido a crioterapia focal.

Em 2012, Bahn *et al.*<sup>35</sup> retrospectivamente reportaram os resultados relativos ao tratamento de 73 pacientes com CaP unilateral de baixo a intermédio risco. A mediana de *follow-up* foi de 3,7 anos, tendo sido perdidos 3 pacientes durante este período. Nenhum doente desenvolveu metástases ou morreu. Dos 48 homens submetidos pelo menos a uma biopsia após crioterapia, 36 tiveram biopsias negativas. Registou-se 1 caso de biopsia positiva no lobo

previamente tratado e 11 no lobo contralateral. Todos os pacientes estavam continentemente após o tratamento. Daqueles que pré-operatoriamente eram potentes (n=42), 74% e 86% mantinham esta capacidade ao 1 e 2,4 anos, respectivamente. A análise comparativa entre a crioterapia focal e a PR revelou que ambas as abordagens não apresentam diferença estatisticamente significativa ( $p=0,55$ ) relativamente à necessidade de terapêutica de resgate.

No estudo de Barret *et al.*<sup>25</sup>, já mencionado anteriormente, 50 pacientes com um PSA pré-operatório mediano de 6,2 ng/mL foram submetidos a crioterapia. A mediana de PSA no período pós-operatório foi de 2,9, 2,8 e 2,5 ng/mL aos 3, 6 e 12 meses, respectivamente. Verificou-se uma melhoria no score IPSS ao 12.º mês de acompanhamento quando comparado com o valor mediano basal. Todavia, no mesmo período, assistiu-se a um agravamento da função eréctil, comprovada pela redução do valor mediano do score IIEF-5 de 19 para 14. Um paciente desenvolveu uma estenose uretral, outro hematuria macroscópica e outro uma fístula rectal complicada com abscesso perianal.

Hale *et al.*<sup>36</sup> apresentaram em 2013 um estudo retrospectivo que envolveu 26 homens submetidos a crioterapia focal desde Janeiro de 2006 até Março de 2012. Todos os indivíduos encontravam-se no estadio clínico T1c. Dos 26 homens, 25 tinham um SG de 6 e apenas 1 apresentou um SG igual a 7. Vinte e quatro indivíduos tinham valores de PSA  $\leq 10$  ng/mL, enquanto que nos restantes os valores de PSA estavam compreendidos entre 10 e 20 ng/mL. A hemiablação da próstata foi o procedimento de escolha em 24 doentes. Em 2 pacientes, devido à existência de doença bilateral, foi efectuada uma criocirurgia subtotal. Durante o *follow-up*, 3 pacientes apresentaram recorrência de acordo com os critérios definidos (elevação PSA sérico 0,5 ng/mL acima do valor nadir). Destes, apenas 2 tiveram confirmação histológica de recorrência local. A disfunção eréctil com necessidade de tratamento ocorreu em 7 pacientes (27%). A continência urinária foi mantida em todos os doentes. Foi reportado um caso de infecção e outro de retenção urinárias.

Em 2014 Onik *et al.*<sup>37</sup> publicaram um novo estudo, no qual foram incluídos 70 pacientes seguidos durante um período médio de 10,1 anos. A taxa global de sobrevivência doença-específica foi de 100%. Sessenta e dois pacientes (89%) não apresentaram recidiva bioquímica. Quando particularizado este parâmetro para cada uma das classes de risco, a frequência de indivíduos livres de recidiva bioquímica nos grupos de baixo, intermédio e elevado risco foi de 90%, 88% e 89%, respectivamente. Dez pacientes apresentaram recorrência com necessidade de tratamento, 9 dos quais permaneceram livres de recidiva bioquímica. A continência urinária após o primeiro tratamento foi de 100%. A função eréctil foi mantida em 94% dos doentes após o primeiro tratamento, valor que decresceu para 74% após nova reintervenção terapêutica.

Durand *et al.*<sup>38</sup> documentaram os resultados oncológicos e funcionais relativos a 48 homens submetidos a crioterapia focal desde Janeiro de 2009 a Março de 2012. A duração mediana do *follow-up* foi de 13,2 meses. Dos 46 homens submetidos a biópsia 12 meses após tratamento,

apenas 12 tiveram biópsia positiva. Em 5 (11%) homens detectou-se CaP no lobo ipsilateral e em 6 (13%) no lobo contralateral. Num indivíduo (2%) foi identificado CaP bilateralmente. Nenhum paciente morreu nem desenvolveu metástases. Sete pacientes foram submetidos a tratamento secundário, enquanto que 6 ficaram em vigilância activa. A média do *score* IPSS basal aos 3 e 6 meses foi 8,7, 7,5 e 8,8, respectivamente. A continência não foi afectada. Os dados relativos à função eréctil são muito escassos. Antes do procedimento, o *score* IIEF-5 era em média de 15, em parte reflectindo a idade avançada dos indivíduos. Após a hemiablação da próstata, embora os investigadores só dispusessem de dados relativos a 8 pacientes, verificou-se que aos 6 meses não houve diferença significativa comparativamente com os valores iniciais ( $p=0,016$ ). O evento adverso mais frequente foi a retenção urinária (15%). Registaram-se outro tipo de complicações como a fístula perineal (2%), a necrose do corpo cavernoso (2%) e a estenose uretral (2%).

Muito recentemente, Barqawi *et al.*<sup>39</sup> publicaram um estudo prospectivo, no qual foi avaliada a segurança e a eficácia da crioablação focal. Entre 2006 e 2009, foram seleccionados 62 homens, com uma média de idades de 60,5 anos. A biópsia efectuada um ano após o tratamento não confirmou qualquer lesão compatível com CaP em 50 indivíduos. Naqueles com biópsia positiva ( $n=12$ ), todas as lesões tinham um SG de 6. Verificou-se uma diminuição mediana de 1,5 pontos no *score* IPSS. Nenhum homem apresentou incontinência urinária. Em relação à função eréctil, não foram observadas alterações significativas no *score* IIEF-5.

Tabela 2: Resumo dos estudos clínicos onde a crioterapia foi utilizada como terapêutica primária

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de Cap	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Bahn et al. <sup>29</sup>	31	Média 63 (51-75)	Média 4,95 (-)	≤6: 23 (74,2%)	-	Hemiablação	Média 70 (2-107) meses	26/28 (92,9%) (ASTRO)	1/25 (4%) lado não tratado	Ausentes	S/ pensos: 28/28 (100%) (-)	24/27 (88,8%) (BMSFI)
				7: 8 (25,8%)								
Lambert et al. <sup>30</sup>	25	Mediana 69 (48-78)	Mediana 6,0 (1-13,1)	6: 13 (52%)	Baixo: 25 (100%)	Hemiablação	Mediana 28 (9-72) meses	22/25 (88%) (Phoenix)	1/25 (4%) lado tratado	Retenção urinária: 1/25 (4%)	25/25 (100%) (-)	17/24 (71%) (-)
				7: 12 (48%)								
Ellis et al. <sup>31</sup>	60	Média 69±7,8	Média 7,2 (σ=4,7)	3-6: 47 (78,3%)	Baixo: 40 (66,7%) Intermédio: 14 (23,3%) Elevado: 6 (10%)	Hemiablação mais ablação zona periférica contralateral (Hockey stick)	Média 15,2 (3-36) meses	80,4% (ASTRO)	Pacientes c/ biopsia: 14/35 (40,0%) [1/35 (2,9%) lado tratado; 13/35 (37,1%) lado não tratado]	Ausentes	S/ pensos: 55/55 (100%) S/ perdas: 53/55 (96,4%) (-)	6 meses: 22/36 (61%) 12 meses: 24/34 (70,6%) (-)
				7: 12 (20%) 8-10: 1 (1,7%)								
Onik et al. <sup>32</sup>	55	-	Média 8,3 (-)	-	Baixo: 26 (47,2%) Intermédio: 20 (36,4%) Elevado: 9 (16,4%)	Focal	Média 3,6 (1-10) anos	52/55 (94,5%) (ASTRO)	Pacientes c/ biopsia: 4/30 (13,3%)	-	S/ pensos: 24/25 (96%) (-)	44/51 (85%) (-)
				-								
Todos os pacientes: 4/55 (7,3%) [0% área tratada; 4/55 (7,2%) áreas não tratadas]												

Tabela 2: Resumo dos estudos clínicos onde a crioterapia foi utilizada como terapêutica primária (Continuação)

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de CaP	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Truesdale et al. <sup>33</sup>	77	Média 69,5 (σ=6,7)	Média 6,4 (σ=4,87)	≤6: 50 (64,9%) 7: 25 (32,5%) 8: 2 (2,6%)	Baixo: 44 (57,1%) Intermédio: 31 (40,3%) Elevado: 2 (2,6%)	Hemiablação	Mediana 24 (0-87) meses	72,7% (Phoenix)	Pacientes c/ biopsia: 10/22 (45,5%) [3/22 (13,6%) lado tratado; 7/10 (70%) lado não tratado]	-	S/ pensos: 77/77 (100%) (-)	-
	1160	Média 67,8 (σ= 7,8)	Disponíveis 1149 (99%)	Disponíveis 1148 (99%)	Disponíveis 1157 (99%)	-	Média 21,1 (σ= 19,7) meses	6 meses: 84,2% 12 meses: 80,7% 24 meses: 75,7% 36 meses: 75,7% (ASTRO)	Pacientes c/ biopsia: 43/163 (26,4%) Todos os pacientes: 43/1160 (3,7%)	Retenção urinária: 6/518 (1,1%) Fístula rectouretral: 1/1160 (1,2%)	S/ pensos: 499/507 (98,4%) (-)	169/291 (58,1%) (-)
Ward & Jones <sup>34</sup>			<4: 211 (18%) 4 <10: 782 (68%) 10 < 20: 126 (11%) >20: 30 (3%)	≤6: 844 (74%) 7: 240 (21%) ≥8: 64(6%)	Baixo: 541 (47%) Intermédio: 473 (41%) Elevado: 143 (12%)							
Bahn et al. <sup>35</sup>	73	Mediana 64 (47-79)	Mediana 5,4 (0,01-20)	3+3: 30 (41%) 3+4: 25 (34%) 4+3: 18 (25%)	Baixo: 24 (33%) Intermédio: 49 (67%)	Hemiablação	Mediana 3,7 (1-8,5) anos	-	12/48 (25%) [1/48 (2,1%) lado tratado; 11/48 (22,9%) lado não tratado]	-	S/ pensos: 73/73 (100%) (-)	36/42 (86%) (IIEF-5)
Barret et al. <sup>25</sup>	50	Mediana 66,5 Variação inter-quartil (61-73)	Mediana: 6,2 Variação inter-quartil (5,0-7,9)	≤3+3: 21 (100%)	Baixo: 50 (100%)	Hemiablação	Mediana 9 meses Variação inter-quartil (6-15)	-	-	Estenose uretral: 1/50 (2%) Hematúria macroscópica : 1/50 (2%) Fístula rectal: 1/50 (2%)	S/ pensos: 50/50 (100%) (-)	Mediana IIEF-5 Antes tratamento: 19; 12 meses: 14

Tabela 2: Resumo dos estudos clínicos onde a crioterapia foi utilizada como terapêutica primária (Continuação)

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de CaP	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Hale et al. <sup>36</sup>	26	Mediana 65 (55-74)	≤10: 24 (92%) 10-20: 2 (8%)	3+3: 25 (96%) 3+4: 1 (4%)	Baixo: 23 (88,5%) Intermediário: 3 (11,5%)	Hemiablação: 24 (92%) Ablação subtotal: 2 (8%)	Média 19,1 (2-52) meses	23/26 (88,4%) (Elevação PSA 0,5 ng/mL acima nadir)	2/26 (8%)	ITU: 1/26 (4%) Retenção urinária: 1/26 (4%) Rash: 1/26 (4%)	5/ pensos: 26/26 (100%) (-)	19/26 (73%) (IIEF-5)
	70	Mediana 62,3 (45-77)	<10: 55 (78,6%) 10-20: 13 (18,6%) >20: 2 (2,8%)	≤6: 41 (58,5%) 7: 24 (34,2%) ≥8: 5 (7,1%)	Baixo: 29 (41,4%) Intermediário: 32 (45,7%) Elevado: 9 (12,8%)	Efectuada em função dos parâmetros clínicos de cada paciente (Gleason, estadiamento, PSA, extensão e localização)	Média 10,1 (8-18) anos	62/70 (89%) (Phoenix)	10/70 (14%) [3/70 (4,3%) área tratada; 7/70 (10%) área não tratada]	-	5/ pensos: 70/70 (100%) (-)	54/58 (94%) após 1.º tratamento 43/58 (74%) após re-tratamento (-)
Durand et al. <sup>38</sup>	48	Mediana 66,6 (50,4-77,1)	6,1 (3,1-9,7)	2+3: 1 (2,1%) 3+3: 47 (97,9%)	Baixo: 48 (100%)	Hemiablação	Mediana 13,2 Variação interquartil (7,4-26,5) meses	-	12 meses: 12/46 (13%) [5/46 (11%) lado tratado; 6/46 (13%) lado contralateral; 1/46 (2%) bilateral]	Retenção urinária: 7/48 (15%) Fistula perineal: 1/48 (2%) Estenose uretral: 1/48 (2%) Necrose corpo cavernoso: 1/48 (2%)	-/- (100%) (ICS)	-
	62	Mediana 60,5 (σ= 6,8)	5,2 (σ= 2,2)	≤ 7 (3+4): 62 (100%)	Baixo: 62 (100%)	Focal	Mediana 28 Variação interquartil (26-31) meses	-	12 meses: 12/62 (19,4%)	-	-/- (100%) (-)	-

### 3.3. Terapia Fotodinâmica

#### 3.3.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

No campo da oncologia, a terapia fotodinâmica é amplamente utilizada na Dermatologia, na Gastroenterologia, na Neurocirurgia, na Ginecologia e na Urologia.<sup>40</sup>

Esta modalidade terapêutica usa uma combinação de três elementos: o fármaco fotossensibilizador, a luz e o oxigênio. O fármaco fotossensibilizador, que pode ser administrado por via tópica, oral ou intravenosa, é activado por uma luz com comprimento de onda específico. Na sua forma activada reage com o oxigênio tecidual levando à formação de espécies reactivas de oxigênio,<sup>11,14,41</sup> as quais podem ocasionar directamente a morte celular, pela indução de necrose e/ou apoptose, ou causar a destruição dos vasos tumorais.<sup>1,16,40</sup>

Através de um mecanismo desconhecido, o fotossensibilizador acumula-se preferencialmente nas células malignas, minimizando os danos nos tecidos normais circundantes.<sup>1,40,42</sup> Diferentes hipóteses têm sido formuladas. Alguns fotossensibilizadores são hidrofílicos e o seu transporte na corrente sanguínea é assegurado pelas lipoproteínas, tais como a LDL. Uma vez que as células neoplásicas têm expressão aumentada de receptores LDL, essa situação poderá conduzir a uma acumulação preferencial do fotossensibilizador nessas células. Por outro lado, em pH fisiológico, os fotossensibilizadores estão na forma aniónica. Após contacto com as células tumorais (pH ácido) estas partículas adquirem carga neutra e tornam-se mais lipofílicas, aspecto que favorece a sua absorção. Outra hipótese admite que as células malignas são desprovidas de ferroquelasa, enzima que participa na formação do grupo heme. Esta particularidade conduz à acumulação de protoporfirina IX (fotossensibilizador endógeno), explicando-se assim a eficácia da administração de derivados porfirínicos.<sup>40</sup>

O fotossensibilizador no estado basal é farmacologicamente inactivo e estável. Quando a luz é distribuída sob um determinado comprimento de onda, característico de cada sensibilizador, o fármaco passa à fase excitada (Figura 1). O excesso de energia é dissipado sob a forma de calor e emissão de fotões de fluorescência. Nesta mesma fase, o fármaco passa ao estado de triplete. Posteriormente, a partir do fármaco no estado triplete formam-se radicais intermédios, designadamente radicais hidroxilo e superóxido (reação tipo 1), e átomos de oxigênio inorgânico no estado excitado (reação tipo 2),<sup>1,40,41</sup> responsáveis pelas acções citotóxicas anteriormente descritas. Adicionalmente, os produtos resultantes destas mesmas reacções conduzem à destruição do próprio fotossensibilizador.<sup>1,40</sup> Paralelamente, a destruição celular é acompanhada por uma diminuição da fluorescência, situação indicadora da eficácia do tratamento.<sup>1</sup>

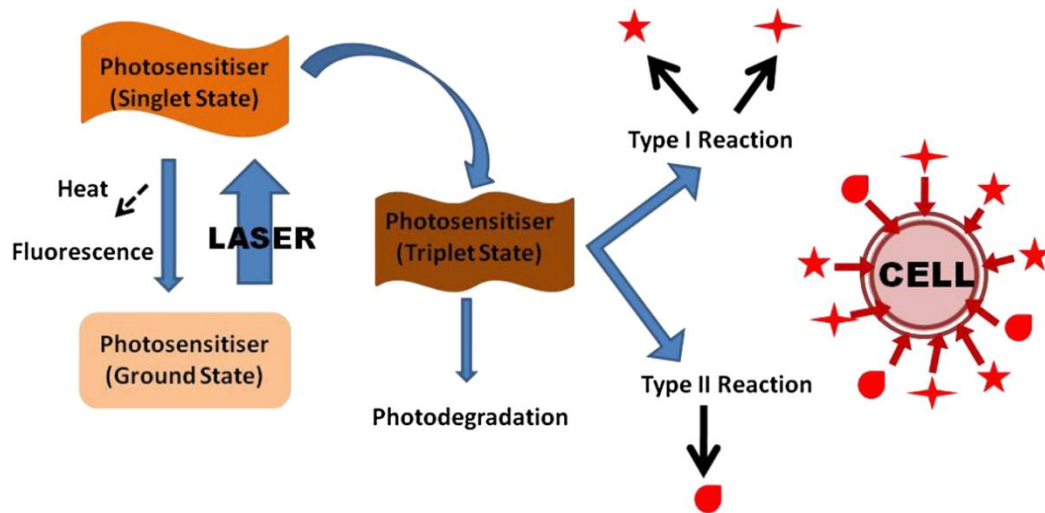


Figura 1: Representação esquemática da activação do fármaco fotossensibilizador e destruição celular. (Adaptado: Ahmed *et al.*<sup>11</sup>)

Os fotossensibilizadores podem ser classificados em duas categorias: agentes com activação tecidual e agentes com activação vascular.<sup>16,40,41</sup> Os primeiros necessitam de horas a dias para alcançar concentrações terapêuticas nos tecidos alvo, ocorrendo activação dos mesmos pela luz do laser quando a concentração óptima é alcançada. Os fármacos com activação vascular alcançam um pico de concentração nos vasos dentro de minutos após a sua administração, com a vantagem de haver um curto intervalo de tempo entre a sua administração e a aplicação da luz. Também, a rápida eliminação pelo organismo permite que os pacientes tenham alta dentro de poucas horas sem necessidade de protecção solar.<sup>41</sup>

No tratamento do CaP, os fotossensibilizadores podem ser administrados por via oral ou intravenosa. As fibras de laser são inseridas por via transperineal mediante a utilização do *template* da braquiterapia sob controlo imagiológico (ecografia transrectal (EcoTR)).<sup>16,40,41</sup>

### 3.3.2. Resultados de Estudos Clínicos

Em 2006 Moore *et al.*<sup>43</sup> apresentaram um estudo piloto (fase I/II) no qual o meso-tetra-hidroxiclorina (m-THPC) foi utilizado no tratamento de 6 pacientes com cancro da próstata localizado. No total foram efectuados 10 tratamentos, uma vez que 4 pacientes foram submetidos a duas sessões. Globalmente verificou-se uma redução do valor de PSA, cuja redução máxima foi de 67%. Por outro lado, num dos doentes assistiu-se a um aumento desse valor em 133%, situação explicada pela terapêutica hormonal neoadjuvante. Dois a seis dias após o tratamento, a ressonância magnética nuclear (RMN) evidenciou alterações bastante variáveis, desde regiões com pouca definição, zonas avasculares bem definidas e áreas com edema marcado com extensão às regiões periprostáticas, que reverteram após 2-3 meses. Embora se tivesse assistido a aumento do volume prostático na primeira semana, na segunda avaliação constatou-se uma redução do volume em 21% a 36%. As biopsias realizadas um mês após o tratamento evidenciaram necrose, fibrose e pequenas áreas de hemorragia. Além disso, em todas as biopsias foi evidenciado cancro residual. Somente um dos 3 pacientes

com função eréctil razoável referiu deterioração da mesma após o tratamento. Apenas um doente evidenciou um agravamento do *score* IPSS aos 3 meses, embora esta situação não tivesse significância estatística. Todos os pacientes apresentaram LUTS de armazenamento nas duas primeiras semanas. Naqueles submetidos a duas sessões terapêuticas, 2 necessitaram de re-cateterização urinária, tendo posteriormente um deles desenvolvido incontinência urinária mista ligeira transitória. Um outro paciente desenvolveu urossépsis.

Em 2010 foi publicado um estudo multicêntrico (fase I/II) no qual foi utilizado padeliporfina (Tookad®) - WST11 - no tratamento de 40 homens com cancro da próstata localizado de baixo risco. Trinta e cinco pacientes receberam uma dose de 4 mg/Kg, tendo 3 sido tratados com 3 mg/Kg e 2 com 6 mg/Kg. Foram observadas áreas de necrose na RMN. Aliás, para a dose de 4 mg/kg de Tookad®, verificou-se a existência de uma boa correlação entre a dose de energia utilizada e o volume total de necrose ( $r^2=0,78$ ). O fármaco foi bem tolerado, tendo 38 pacientes tido alta um dia após o procedimento. Os outros 2 viram o internamento prolongado por retenção urinária. Não foram registadas alterações na função cardiovascular, nem na enzimologia hepática. Não ocorreram outros efeitos secundários, nomeadamente fístulas rectais, fotossensibilidade cutânea ou incontinência urinária. Os sintomas urinários bem como a função eréctil, avaliados pelo IPSS e IIEF-5, permaneceram praticamente inalterados.<sup>44</sup>

Barret *et al.*<sup>25</sup> trataram com WST11 23 pacientes com CaP de baixo risco. A mediana de PSA basal foi de 5,7 ng/mL. Nos 3, 6 e 12 meses após o tratamento o PSA mediano foi de 3,0, 2,8 e 3,2 ng/mL, respectivamente. O valor mediano do *score* IPSS manteve-se inalterado, quando comparados os valores basais com aqueles obtidos ao 12.º mês de *follow-up*. Já a mediana de IIEF-5 registado nos mesmos períodos temporais foi de 23 e 13, respectivamente. Neste estudo não foram particularizados outros efeitos adversos.

Em 2013 Azzouzi *et al.*<sup>45</sup> divulgaram os resultados relativos ao estudo multicêntrico (fase II), o qual envolveu 85 pacientes com cancro da próstata localizado tratado com Tookad®. Foram excluídos todos os homens que já haviam recebido tratamento para CaP. Dos 85 indivíduos que receberam tratamento, 68 foram submetidos a hemiablação. Destes, 46 foram tratados com 4 mg/Kg e 21 com 6 mg/Kg de Tookad®, tendo sido utilizada uma potência energética de 200J/cm em ambos os grupos. Nos indivíduos submetidos a tratamento unilateral com uma dosagem de 4mg/Kg de Tookad® e uma energia de 200J/cm obteve-se uma média de 87,6% de necrose prostática. Ainda que a diferença não seja assinalável, verificou-se uma média de 63,9% de necrose nos indivíduos submetidos igualmente a terapêutica unilateral e com a aplicação da mesma potência energética, mas com uma dose de 6mg/Kg. Daqueles que efectuaram biopsia aos 6 meses (n=83), 74% tiveram biopsias negativas. Os resultados mais favoráveis foram obtidos no grupo de 47 pacientes submetidos a terapêutica unilateral com 4mg/Kg de Tookad® e 200J/cm de energia, registando-se apenas 8 casos de biopsias positivas (17,4%). Por sua vez, entre os indivíduos tratados com 6 mg/kg de Tookad®, 38,1% tiveram biopsia positiva aos 6 meses. Constatou-se uma discreta diminuição no *score* IPSS. Apenas 9 homens reportaram disfunção eréctil. Os efeitos adversos mais frequentemente referidos

foram a disúria, a infecção e a retenção urinárias, a obstipação e a dor perineal. Como complicações mais graves salientam-se duas prostatites, uma orquiepididimite, uma estenose uretral e um caso de hematúria. Verificou-se a existência de uma neuropatia óptica isquêmica possivelmente relacionada com o fármaco em estudo.

Muito recentemente, Moore *et al.*<sup>46</sup> apresentaram um estudo multicêntrico que tinha como intuito determinar a dosagem de Tookad<sup>®</sup> e a potência energética necessária à obtenção dos melhores resultados clínicos. Inicialmente foram seleccionados 42 pacientes que previamente não tinham sido submetidos a qualquer tipo de tratamento, incluindo terapêutica hormonal. Foram excluídos da análise final 4 deles. Dos 38 pacientes restantes, 3 foram tratados com uma dose de 2mg/Kg, que devido aos efeitos sub-terapêuticos levou a que mais nenhum fosse tratado segundo o mesmo protocolo, e outros 2 receberam uma dose de 6 mg/Kg, a qual foi considerada desajustada perante próstatas de pequenas dimensões. Assim, 33 homens foram tratados com uma dose de 4mg/Kg e uma luz de 200J/cm, com excepção de 2 que receberam uma dose de 350 J/cm devido ao mau funcionamento do laser. O grupo daqueles que recebeu 4mg/Kg de Tookad<sup>®</sup> e uma dose energética de 200J/cm (n=28), foi subdividido num grupo de 12 elementos cujo índice de densidade luminosa (IDL) foi igual ou superior a 1 e noutro grupo de 16 homens cujo IDL foi inferior a 1. Em 38 homens avaliados ao 7.º dia após o tratamento, a percentagem de volume prostático tratado foi de 38%, ao passo que no grupo de 33 pacientes que recebeu 4 mg/Kg este parâmetro subiu para os 42%. Restringindo-nos apenas ao grupo de 12 indivíduos (4mg/Kg, IDL  $\geq$ 1), a percentagem foi de 95%, contrapondo-se aos 59% observados naqueles que receberam a mesma dose, mas com um IDL <1. Ao 6.º mês de *follow-up*, foram submetidos a biopsia 37 pacientes, dos quais 20 (54%) tiveram biopsia negativa. Quando analisados exclusivamente os dados referentes aos indivíduos inseridos no grupo com óptimas condições terapêuticas (4mg/Kg; 200J/cm; IDL $\geq$ 1), 10 (83%) tiveram biopsias negativas. Ocorreu hemoespermia em 5 pacientes e dor perineal em 4 pacientes. Ainda, 9 pacientes manifestaram disúria, 8 hematúria e 2 retenção urinária transitória. Relativamente aos efeitos adversos graves relacionados com o tratamento, 2 pacientes apresentaram necrose extra-prostática extensa e 1 dor pélvica com necessidade de internamento. Não houve diferença significativa no *scores* IPSS quando comparados os valores obtidos antes e 6 meses após o tratamento. Durante o período de seguimento 4 homens manifestaram disfunção erétil.

Tabela 3: Resumo dos estudos clínicos onde a terapia fotodinâmica foi utilizada como terapêutica primária

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de CaP	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Moore et al. <sup>43</sup>	6	Mediana 66 (61-71)	Mediana 6,95 (1,9-15)	3+3: 6 (100%)	-	Focal com ablação zona periférica ipsilateral	-	-	6/6 (100%)	LUTS: 6/6 (100%) Re-caterização: 2/6 (33,3%) Sépsis: 1/6 (16,7%)	S/ perdas: 5/6 (83%) (-)	1/3 (33%) (BMSFI)
Arumainaya et al. <sup>44</sup>	40	-	-	-	Baixo: 40 (100%)	Hemiablação	-	-	-	Re-caterização: 2/40 (5%)	-/- (100%) (-)	Média IIEF-5 Antes tratamento: 17; 3 meses: 16
Barret et al. <sup>25</sup>	23	Mediana 66,5 (61-73) (n=106)	Mediana 5,7 Variação inter-quartil (4,8-6,7)	3+3: 23 (100%)	Baixo: 23 (100%)	Hemiablação	Mediana 9 meses Variação inter-quartil (6-15)	-	-	-	S/ pensos: 23/23 (100%) (-)	Mediana IIEF-5 Antes tratamento: 23; 12 meses: 13
Azzouzi et al. <sup>45</sup>	47	Média 62,1 (σ=5,6)	Média 5,87 (σ=2,47)	3+3: 47 (100%)	-	Hemiablação	6 meses	-	6 meses: 8/46 (17,4%)	Disúria: 29/85 (34,1%) ITU: 12/85 (14,1%) Retenção urinária: 11/85 (12,9%) Dor perineal: 10/85 (11,8%)	-	-
Azzouzi et al. <sup>45</sup>	21	Média 63,5 (σ=5,2)	Média 7,07 (σ=1,8)	3+2: 1 (4,8%)	-	Hemiablação	6 meses	-	6 meses: 8/21 (38,1%)	Prostatite: 2/85 (2,4%) Estenose uretral: 1/85 (1,2%) Hematúria: 1/85 (1,2%) Orqui-epididimite: 1/85 (1,2%) Neuropatia óptica: 1/85 (1,2%)	-	-
				3+3: 18 (85,7%) 3+4: 2 (9,5%)								

**Tabela 3: Resumo dos estudos clínicos onde a terapia fotodinâmica foi utilizada como terapêutica primária**

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de Cap	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Moore et al. <sup>46</sup>	38	Média 63,9 (σ=5,3) (n=42)	-	3+3: 38 (100%)	-	-	-	-	6 meses: 17/37 (45,9%)	Disúria: 9/38 (23,7%) Hematúria: 8/38 (21,1%) Hemospermia: 5/38 (13,2%) Dor: 5/38 (13,2%) Retenção urinária: 2/38 (5,3%) Necrose extra-prostática extensa: 2/38 (5,3%)	-	33/37 (89,2%) (IIEF-5)
	16	[IDL<1]	-	-	-	-	6 meses	-	6 meses: 11/16 (68,8%)	-	-	-
	12	Média 63,7 (σ=5,5) (n=33) [IDL≥1]	-	3+3: 33 (100%)	-	Focal	6 meses	-	6 meses: 2/12 (16,7%)	-	-	-

## 3.4. Terapia a Laser

### 3.4.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

Genericamente a ablação focal a laser apareceu nos anos 70,<sup>1</sup> embora os primeiros dados relativos à sua aplicabilidade no âmbito da Urologia só tenham surgido em 1993, quando a sua eficácia foi evidenciada no tratamento de uma recidiva de CaP após radioterapia.<sup>28</sup>

Também denominada de terapia fototérmica, terapia tumoral intersticial a laser ou fotocoagulação intersticial a laser,<sup>47,48</sup> esta técnica permite uma destruição térmica dos tecidos de forma minimamente invasiva.<sup>16</sup> Utilizando uma abordagem perineal, fibras de laser inseridas por intermédio de agulhas permitem a entrega de energia à próstata.<sup>1,16</sup> Os fotões de alta energia electromagnética, ao serem absorvidos pelos cromóforos tecidulares, induzem um aquecimento energético num curto espaço de tempo (poucos segundos).<sup>16,47</sup> O efeito térmico depende da quantidade de energia entregue e da profundidade da distribuição da luz, pelo que os danos tecidulares estão intrinsecamente dependentes do comprimento de onda do laser utilizado (590 a 1064 nm).<sup>16,47</sup> Do mesmo modo, a extensão da lesão tecidual térmica depende da temperatura alcançada e da duração do aquecimento.<sup>47</sup> Enquanto que temperaturas acima de 60°C conduzem quase instantaneamente a uma desnaturação proteica irreversível, temperaturas entre os 42°C e 60°C podem necessitar de períodos mais longos de aquecimento.<sup>16,47</sup> Nesta última situação, 24 a 72h após o tratamento desenvolve-se uma área de necrose de coagulação bem demarcada por uma pequena orla de hemorragia contendo tecido glandular não viável.<sup>47</sup>

Previamente é necessário efectuar um planeamento dosimétrico computadorizado<sup>28,47</sup> com recurso a um modelo optotérmico, no qual é calculada a distribuição da luz, a elevação da temperatura e a extensão da lesão.<sup>47</sup>

Quanto à fonte de laser, originalmente era utilizado o laser Nd:YAG (1064 nm),<sup>28,47,48</sup> o qual permitia uma penetração tecidual até 10 mm.<sup>47,48</sup> Em 1998, com base nos resultados da aplicação do laser no tratamento da hipertrofia benigna da próstata (HBP), verificou-se que pequenos lasers diódo tinham capacidade para efectuar necrose de coagulação intersticial com uma energia de 830 nm. Mais tarde este tipo de laser seria usado no tratamento de tumores hepáticos e cerebrais, utilizando energia de comprimento de onda entre os 800 e 900 nm, com uma penetração tecidual de 5 mm. Posteriormente e após algumas melhorias, os lasers diódo com capacidade para emitir energia com 1064 nm ganharam popularidade em relação às gerações anteriores, principalmente devido às suas pequenas dimensões, portabilidade, potência e custo/eficácia.<sup>47,48</sup>

A luz é transferida para os tecidos através de sistemas de fibra óptica, nomeadamente fibras de quartz flexíveis com diâmetros de 300 a 600 µm. As fibras convencionais, que providenciam uma lesão com cerca de 15 mm de diâmetro na sua extremidade, têm sido largamente substituídas por outras, cujas pontas cilíndricas e dilatadas com 10 a 40 mm de comprimento permitem uma área de ablação até 50 mm.<sup>47</sup>

Durante o tratamento é extremamente importante a monitorização da temperatura. Dispositivos colocados junto à sonda permitem um controlo da energia emitida pelo laser de forma adaptativa consoante as temperaturas teciduais alcançadas.<sup>47</sup> Por outro lado, sondas de temperatura fluorópticas são utilizadas para controlo da temperatura de estruturas específicas.<sup>1,47</sup> Frequentemente, estas são colocadas junto dos limites da área tratada, de forma a assegurar que as temperaturas terapêuticas sejam alcançadas.<sup>47</sup> De igual modo, com o intuito de evitar qualquer lesão térmica nos tecidos circundantes (ex.: recto) e nos feixes neurovasculares, as mesmas sondas são utilizadas para monitorização em tempo real da temperatura.<sup>1,16,47,48</sup>

A RMN é útil na monitorização imagiológica em tempo real. Os dispositivos de RMN multiparamétrica (RMNmp) são ferramentas valiosas na orientação da fibra de laser e no controlo da área de necrose após o procedimento.<sup>47</sup>

### 3.4.2. Resultados de Estudos Clínicos

Até à data, todas as investigações existentes no âmbito da ablação focal a laser no tratamento do CaP circunscrevem-se a pequenos estudos não randomizados e com *follow-up* de curta duração.

Em 2009, Atri *et al.*<sup>49</sup> reportaram um caso de CaP localizado de baixo risco, com SG de 6, no qual foi utilizada a ecografia contrastada para monitorização em tempo real da terapêutica intersticial com laser. Este procedimento foi efectuado sob anestesia geral, tendo o paciente tido alta clínica no mesmo dia. As fibras de laser utilizadas emitiam luz com um comprimento de onda de 830 nm. O tratamento durou cerca de 12 minutos. As imagens ecográficas foram obtidas antes do tratamento, assim como aos 5, 12 e 17 minutos após início do mesmo. O volume de tecido removido, avaliado uma semana após o tratamento com RMN contrastada ponderada em T1 e T2, foi de 1,2 cm<sup>3</sup>, o qual correspondia à lesão observada intra-operatoriamente por ecografia contrastada. Durante o procedimento não se verificaram qualquer tipo de intercorrências. Não foram apresentados dados relativos à preservação da continência urinária e função erétil.

No mesmo ano, Lindner *et al.*<sup>50</sup> publicaram um estudo de fase I, no qual 12 pacientes com CaP de baixo risco foram submetidos a ablação a laser monitorizada em tempo real com ecografia contrastada, sob anestesia geral. Não houve complicações peri-operatórias. O desconforto perineal foi o efeito adverso mais comum (25%). Dois pacientes apresentaram hematúria em moderada quantidade sem necessidade de qualquer intervenção e outros 2 hemospermia. O período de *follow-up* foi de 6 meses. A resposta ao tratamento foi avaliada no final da 1.<sup>a</sup> semana através de RMN contrastada com gadolínio e ecografia contrastada. Aos 6 meses, as biopsias transrectais ecoguiadas não evidenciaram neoplasia na área previamente tratada em 66,7% dos indivíduos. Naqueles em que foram documentados focos de neoplasia na referida área, 2 apresentavam doença mínima e outros 2 doença significativa. Noutros 2 indivíduos foi identificado apenas um foco de pequeno volume no lado contralateral à área tratada,

correspondendo a focos previamente não diagnosticados. A continência urinária e função eréctil não foram comprometidas. Nenhum doente evidenciou agravamento dos sintomas urinários, como corroborado pelo IPSS.

Noutro estudo datado de 2010, Raz *et al.*<sup>51</sup> descrevem a realização da ablação focal a laser sob orientação de imagens de RMN em 3D em 2 pacientes com CaP no estadio cT1c e com um SG de 6. Imediatamente após o tratamento foi realizada uma ecografia contrastada transrectal, a qual demonstrou uma boa correlação com os resultados da termometria da RMN. Em ambos os casos, os focos de doença residual foram tratados com o posicionamento de novas fibras de laser. Os pacientes tiveram alta nas 3 horas após o procedimento. Não foram registados eventos adversos ou complicações no 1.º mês após o tratamento. As imagens de RMN obtidas à 2.ª semana não evidenciaram complicações, com preservação do recto e dos feixes neurovasculares.

Lindner *et al.*<sup>52</sup> apresentaram um estudo prospectivo que incluiu 4 pacientes com uma idade média de 66,5 anos. Dois tinham um SG igual a 6 e outros 2 um SG igual a 7. Todos os pacientes foram submetidos a PR uma semana após a ablação focal a laser. Microscopicamente a zona de ablação apresentava extensas áreas de necrose de coagulação circundadas por uma pequena orla de hemorragia. Quando comparados os volumes de tecido removido, determinado quer pela análise histológica quer pelas imagens de RMN efectuadas 1 semana após a ablação focal, verificou-se a existência de uma forte correlação ( $r=0,89$ ). Neste estudo não foram feitas referências a eventuais efeitos adversos bem como apresentados dados relativos à continência urinária e função sexual após tratamento.

Oto *et al.*<sup>53</sup> publicaram os resultados de um estudo prospectivo de fase I referente a 9 homens, dos quais 8 (89%) tinham um SG igual a 6 ao passo que apenas num (11%) esse valor era de 7. O procedimento foi efectuado sob sedação consciente com orientação de RMN, tendo sido concluído com sucesso em todos os doentes. Um paciente apresentou abrasão perineal e outro desenvolveu parestesia transitória da glândula. Durante o período de seguimento foram doseados valores de PSA aos 1 (média  $5,7\pm 4,4$  ng/mL), 3 (média  $4,7\pm 3,6$  ng/mL) e 6 (média  $5,5\pm 4,0$  ng/mL) meses. Também, com a mesma periodicidade, foram avaliadas as funções urinária e sexual utilizando-se os questionários IPSS e IIEF-5, respectivamente. Ambos não evidenciaram alterações significativas comparativamente com os valores obtidos antes do tratamento. Aos 6 meses, a biópsia guiada por RMN não evidenciou CaP em 7 pacientes (78%). Nos outros 2 indivíduos diagnosticou-se CaP com SG igual a 6. Num indivíduo esta situação deveu-se ao facto da zona com neoplasia não ter sido devidamente abrangida pelo tratamento enquanto que no outro a lesão inicial de dimensões reduzidas (4 mm) conduziu a uma sinalização subótima da mesma.

Tabela 4: Resumo dos estudos clínicos onde a terapia a laser foi utilizada como terapêutica primária

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de CaP	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Atri <i>et al.</i> <sup>49</sup>	1	-	-	6: 1 (100%)	Baixo: 1 (100%)	Focal	-	-	-	-	-	-
Lindner <i>et al.</i> <sup>50</sup>	12	Mediana 56,5 (51-62)	Média 5,7 (σ=1,1)	3+3: 12 (100%)	Baixo: 12 (100%)	Focal	6 meses	-	6 meses: 6/12 (50%) [4/12 (33,3%) área tratada; 2/12 (16,7%) área não tratada]	Desconforto perineal: 3/12 (25%) Hematúria moderada: 2/12 (16,7%) Hemospermia: 2/12 (16,7%) Fadiga: 1/12 (8,3%)	-/- (100%) (-)	-/- (100%)
Raz <i>et al.</i> <sup>51</sup>	2	Mediana 73 (72-74)	Média 3,77 (2,74-4,79)	3+3: 2 (100%)	Baixo: 2 (100%)	Focal	≤ 1 mês	-	-	Ausentes	-	-
Lindner <i>et al.</i> <sup>52</sup>	4	Mediana 66,5 (61-73)	Média 6,53 (2,9-14,8)	3+3: 2 (50%) 4+3: 2 (50%)	-	Focal	1 semana	-	-	-	-	-
Oto <i>et al.</i> <sup>53</sup>	9	Mediana 61 (52-77)	Média 5,5±2,6	6: 8 (89%) 7: 1 (11%)	-	Focal	6 meses	-	6 meses: 2/9 (22%)	Abrãção do perineo: 1/9 (11,1%) Parestesia transitória da glândula: 1/9 (11,1%)	-	-

## 3.5. Braquiterapia Focal

### 3.5.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

As técnicas de radiologia convencionais, designadamente a braquiterapia e a radioterapia externa, são amplamente utilizadas no tratamento do CaP.<sup>1</sup> Com o desenvolvimento tecnológico, a definição dum alvo terapêutico em torno da lesão, em vez do órgão que a contém, passou a ser uma realidade.<sup>54</sup>

A braquiterapia permite tratar volumes parciais com uma dose-gradiente alta, poupando porém as estruturas adjacentes com um adequado controlo oncológico. Estas particularidades fazem da braquiterapia uma alternativa adaptada ao conceito das terapêuticas focais. Existem 3 cenários nos quais a braquiterapia pode ser usada como terapêutica focal: tratamento com intuito curativo de tumores localizados e de baixo risco; aplicação de uma sobredosagem na lesão índice em tumores de risco intermédio e elevado; e terapêutica de resgate na recorrência local após radioterapia externa, braquiterapia ou cirurgia.<sup>28</sup>

A braquiterapia de baixa dosagem (BTBD) é uma opção terapêutica reconhecida para o CaP localizado, com bons resultados funcionais e oncológicos.<sup>54</sup> Todavia, a experiência com a BTBD focal no tratamento do CaP é bastante limitada.<sup>55</sup> A BTBD é efectuada com recuso à implantação de sementes radioactivas, permitindo a transferência da radiação para a lesão alvo e limitando a toxicidade às estruturas circundantes. Por sua vez, na vertente focal desta técnica, a inserção das sementes radioactivas ocorre apenas nas regiões da próstata com lesões bem definidas, poupando-se a restante glândula, com redução adicional da toxicidade.<sup>55</sup>

A flexibilidade geográfica da braquiterapia constitui uma importante vantagem comparativamente com outras técnicas. A braquiterapia permite moldar a região alvo de tratamento mediante o posicionamento adequado das sementes radioactivas que, uma vez implantadas, permitem o controlo radiológico.<sup>55</sup>

Na BTBD focal, tal como na braquiterapia convencional, existem algumas heterogeneidades relativamente ao *timing* do planeamento, ao tipo de sementes (fixas ou livres) e ao isótopo escolhido.<sup>55</sup> O Grupo Consenso para Braquiterapia Focal recomenda uma abordagem pré-planeada, embora considere desejável a utilização de um *software* para planeamento intra-operatório.<sup>54</sup> Por outro lado, um estudo de fase II, ainda a decorrer, definiu no seu protocolo um planeamento intra-operatório, socorrendo-se das coordenadas provenientes da biopsia bem como das imagens de RMN pélvica ou endorectal realizadas pré-operatoriamente.<sup>56</sup> Já no que diz respeito ao tipo de sementes, o Grupo Consenso para Braquiterapia Focal reconhece que as fixas têm menor potencial de migração comparativamente com as livres,<sup>54</sup> embora as últimas apresentem maior flexibilidade no seu posicionamento.<sup>55</sup> O I<sup>125</sup>, o Pd<sup>103</sup> e o Cs<sup>131</sup> são os três isótopos usados na BTBD. O primeiro apresenta uma semi-vida superior comparativamente com os outros dois. Já o I<sup>125</sup> e o Cs<sup>131</sup> têm energias mais elevadas do que o Pd<sup>103</sup>.<sup>55</sup>

Similarmente à braquiterapia de toda a glândula, por rotina deve ser efectuada uma tomografia computadorizada após o procedimento com intuito de avaliar a região implantada.<sup>55</sup> Na abordagem de toda a glândula recomenda-se a sua realização preferencial ao 16±4.º dia na presença de sementes de Pd<sup>103</sup> e de Cs<sup>131</sup> e 30±7.º dia para o I<sup>125</sup>,<sup>55</sup> não estando definido o *timing* no âmbito da braquiterapia focal. Cosset *et al.*<sup>57</sup> optaram por realizá-la 2 meses após o procedimento.

### 3.5.2. Resultados de Estudos Clínicos

Nguyen *et al.*<sup>58</sup> conduziram um estudo no qual 318 homens com cT1c, PSA <15 ng/mL e SG de 3+4 ou inferior foram submetidos a braquiterapia guiada por RMN, nos quais apenas a zona periférica foi tratada. Destes, 61 homens, por satisfazerem qualquer um dos seguintes critérios (PSA 10,1-14,9 ng/mL; mais de 50% dos fragmentos de biopsia com CaP; ou evidência de extensão extracapsular na imagem de RMN ao nível do ápex ou na região mediana da glândula) receberam previamente radioterapia externa. O *follow-up* teve uma duração média de 5,1 anos. Quando utilizados os critérios de Phoenix, a BDFS foi de 91,5% e 78,1% aos 5 e 8 anos, respectivamente. Para o mesmo período temporal, usando estes critérios juntamente com a velocidade de PSA superior a 0,75 ng/mL/ano, verificou-se uma melhoria na sobrevida, com 91,9% e 86,2%, respectivamente. Particularizando estes indicadores consoante o grupo de risco, os pacientes incluídos no grupo de baixo risco apresentaram melhores resultados em termos de BDFS, com valores de 95,6% aos 5 anos e 90,0% aos 8 anos (critérios de Phoenix e velocidade de PSA). Um doente desenvolveu metástases e faleceu subsequentemente por CaP. Não foram mencionados efeitos adversos. Trinta e seis pacientes apresentaram valores de PSA 2 ng/mL superiores ao valor nadir. Destes, 26 tinham velocidade de PSA superior a 0,75 ng/mL/ano enquanto em 10 a velocidade de PSA foi inferior ao limite estabelecido. No grupo de 26 pacientes, 22 foram submetidos a biopsia por apresentarem suspeita de recorrência local na RMN, situação confirmada em 16 desses indivíduos. Já no grupo dos 10 pacientes, apenas 2 foram submetidos a biopsia, tendo-se documentado recorrência local apenas num indivíduo.

No estudo de Barret *et al.*<sup>25</sup> 12 pacientes com CaP de baixo risco foram submetidos a tratamento com braquiterapia em metade da glândula prostática. A mediana de PSA basal foi de 6,2 ng/mL. Nos 3, 6 e 12 meses após o tratamento o PSA mediano foi de 3,3, 3,2 e 2,8 ng/mL, respectivamente. Registou-se agravamento nos *scores* IPSS e IIEF-5, quando comparados os valores basais com aqueles obtidos ao 12.º mês de seguimento. No estudo não foram particularizados quais os efeitos adversos registados nestes indivíduos.

No estudo prospectivo de Cosset *et al.*<sup>57</sup> foram analisados os efeitos terapêuticos da braquiterapia focal no tratamento de 21 pacientes com CaP de baixo risco. O volume médio tratado correspondeu a cerca de 34% do volume total da próstata. Para o volume focal, a média de D90 (dose em Gy recebida por 90% do volume) e o V100 (percentagem de volume que recebeu 100% da dose prescrita) foram 183,2 Gy e 99,3%, respectivamente. Os valores de

IPSS aos 0, 2, 6 e 12 meses foram em média 5,4; 11,8; 6,6; e 6,1, respectivamente. Já os valores médios do IIEF-5 foram de 20,1; 18,6; 19,1; e 19,8, respectivamente. Quando comparada com a *coorte* tratada com braquiterapia total, a toxicidade urinária avaliada pelo IPSS teve uma redução pouco apreciável ( $p=0,04$ ) aos 6 meses. Para o mesmo período, o IIEF-5 não revelou qualquer diferença significativa ( $p=0,46$ ) entre ambos os grupos, ainda que a recuperação fosse consideravelmente mais rápida no grupo submetido a terapêutica focal ( $p=0,014$ ). Não se registaram alterações na continência urinária na maioria dos indivíduos, assim como casos de toxicidade rectal. Dos 6 indivíduos submetidos a biopsia, apenas 1 evidenciou uma lesão com menos de 1 mm e com um SG de 6 na área não tratada.

**Tabela 5: Resumo dos estudos clínicos onde a braquiterapia focal foi utilizada como terapêutica primária**

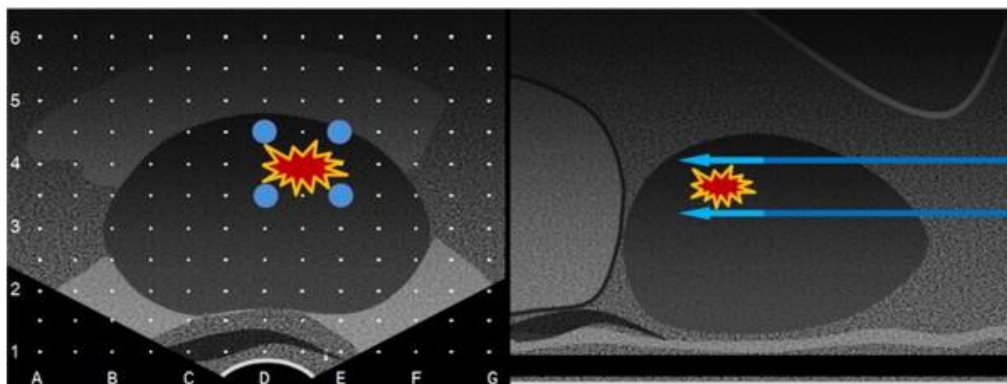
Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de CaP	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Nguyen et al. <sup>58</sup>	257	Mediana 63,3 (59,2-68,7) (n=318)	Mediana 5,0 Variação inter-quartil (3,8-6,9) (n=318)	3+3: 280 (88%) 3+4: 38 (12%) (n=318)	Baixo: 265 (83%) Intermédio: 53 (17%) (n=318)	Zona periférica	Mediana 5,1 anos Variação inter-quartil (2,8-7,3) (n=318)	5 anos: 91,9% 8anos: 86,2% (Phoenix + Vel. PSA > 0,75 ng/mL) (n=318)	Pacientes c/ biopsia: 17/24 (70,8%)  Todos os pacientes: 17/318 (5,3%) (n=318)	-	-	-
		12	Mediana 66,5 (61-73) (n=106)	Mediana 6,2 Variação inter-quartil (5,4-7,5)	3+3: 12 (100%)	Baixo: 12 (100%)	Hemiablação	Mediana 9 meses Variação inter-quartil (6-15)	-	-	-	S/ pensos: 12/12 (100%) (-)
Barret et al. <sup>25</sup>	21	Mediana: 62,3 (56-74)	Mediana 6,9 (3,6-13,9)	≤6: 19 (90,5%) 7 (3+4): 2 (9,5%)	Baixo: 21 (100%)	Focal	-	-	1/6 (16,7%) [0/6 (0%) lado tratado; 1/6 (16,7%) lado não tratado]	Retenção urinária temporária (2 meses): 1 (4,8%) Desconforto rectal (2 meses): 1 (4,8%)	21/21 (100%) (ICS)	Média IIEF-5 Antes tratamento: 20,1; 12 meses: 19,8
Cosset et al. <sup>57</sup>												

### 3.6. Electroporação Irreversível

#### 3.6.1. Princípios da Técnica e Aplicabilidade Clínica

Recentemente, a electroporação irreversível (EI), já usada na indústria alimentar para esterilização, emergiu como um novo método para ablação tumoral de forma minimamente invasiva.<sup>59</sup> As bases que contribuíram para esta evolução derivaram naturalmente das aplicações da electroporação reversível, a qual é utilizada comumente ao nível da investigação médica para promoção do transporte transmembranar de genes, anticorpos, RNA, DNA e eventualmente fármacos (ex.: citostáticos).<sup>59-61</sup> Para que tal suceda, são criados campos eléctricos que aumentam transitoriamente a porosidade da membrana, facilitando assim a troca das substâncias.<sup>59</sup> Já na EI é gerado um campo eléctrico com uma voltagem muito elevada que conduz à formação de nanoporos permanentes na membrana celular, com conseguinte disrupção da homeostasia e morte celular por apoptose.<sup>59,60,62,63</sup> A preservação da arquitectura do tecido envolvente facilita a rápida activação do sistema imunitário, permitindo que as células mortas sejam removidas e ao mesmo tempo repostas pela regeneração celular inata, evitando-se a formação de cicatriz.<sup>59</sup> Todavia, se a energia aplicada for suficientemente elevada poderá ocorrer necrose tecidual.<sup>63</sup>

Um simples eléctrodo bipolar ou múltiplos eléctrodos unipolares, aplicados e activados aos pares, são requisitos necessários para execução da técnica. Como o tamanho de cada zona de ablação é relativamente pequeno, na prática são necessários múltiplos eléctrodos (Figura 2).<sup>59</sup> É imprescindível que se crie um campo eléctrico necessário à obtenção do efeito terapêutico, cuja magnitude do mesmo será influenciada pelo espaçamento e posicionamento relativo dos vários eléctrodos,<sup>59</sup> bem como pelo número, duração e intervalo entre os pulsos eléctricos.<sup>63</sup> Igualmente, interferem na formação do campo eléctrico o tamanho das células e densidade tecidual.<sup>61</sup>



**Figura 2: Diagrama ilustrativo do plano de tratamento para a EI.** A imagem esquerda e direita representam o plano axial e sagital da EcoTR, respectivamente. Os eléctrodos (azul) são posicionados em volta da lesão a ser tratada (vermelho). (Adaptado: Valerio, *et al.*<sup>64</sup>)

Durante o procedimento são formadas zonas de ablação rigorosamente delineadas, permitindo uma monitorização imediata da região tratada com RMN e ecografia.<sup>62</sup>

O desencadeamento de intensas contrações musculares geradas pelos pulsos eléctricos de alta voltagem exige a realização de anestesia geral com bloqueio neuromuscular completo.<sup>59</sup> Mesmo assim, a presença de pequenas contrações musculares exige que se verifique constantemente a localização dos eléctrodos<sup>59</sup> a fim de evitar lesões nas estruturas saudáveis.<sup>1,16</sup> É também obrigatória uma monitorização do ritmo cardíaco e a sincronização dos pulsos da EI com o electrocardiograma. Embora as arritmias sejam uma complicação rara, quando graves podem ter repercussões hemodinâmicas significativas.<sup>59</sup>

Uma vez que a EI não está limitada pelas desvantagens decorrentes do aquecimento ou arrefecimento, esta estratégia terapêutica poderá virtualmente colmatar algumas das deficiências inerentes às outras técnicas.<sup>59,60</sup> Os resultados dos estudos pré-clínicos e clínicos já publicados tornam esta técnica bastante promissora no tratamento de uma variedade considerável de tumores, designadamente massas hepáticas peri-portais, tumores do pâncreas, tumores renais peri-hilares, CaP e tumores de tecidos moles.<sup>59</sup>

As limitações e contra-indicações da EI não estão ainda completamente descortinadas. A incapacidade de destruir quantidades significativas de tecido constitui a mais importante limitação da técnica, problema que eventualmente poderia ser suplantado com a utilização de múltiplas sondas<sup>59,60</sup> ou pela adição de agentes citotóxicos/químio-terapêuticos.<sup>60</sup> De modo semelhante, lesões de difícil acesso não podem ser tratadas por esta via.<sup>59</sup> Este procedimento está contra-indicado em pacientes com arritmias cardíacas ou qualquer condição que favoreça o seu desenvolvimento (ex.: distúrbios hidroelectrolíticos) bem como naqueles que não possam ser submetidos a anestesia geral.<sup>59</sup>

Tendo em conta a particularidades aqui descritas, esta técnica constitui uma alternativa aceitável no tratamento primário do CaP.<sup>63</sup>

### 3.6.2. Resultados de Estudos Clínicos

A experiência clínica relativa à aplicação da EI no tratamento do CaP em humanos ainda é escassa.

Um estudo desenvolvido por Brausi *et al.*<sup>65</sup> em 2011 revelou os resultados provisórios relativos à aplicação da EI em 11 homens com uma idade média de 70,2 anos. Todos tinham doença de baixo risco, dos quais 10 estavam no estadio T1c e 1 no estadio T2a. O valor médio de PSA pré-operatório foi de 6,43 ng/mL. Não foram registadas quaisquer complicações durante o procedimento. O *follow-up* durou cerca de 19 meses, com doseamento de PSA e monitorização dos sintomas urinários e função eréctil ao 14.º, 30.º, 90.º, 180.º e 525.º dias. Durante este período não foram registadas complicações *major*, tendo-se verificado 1 caso de retenção urinária aguda e 3 de incontinência urinária de urgência transitória. Os valores médios de PSA nas respectivas avaliações foram 3,5; 2,9; 3,3; e 3,12 ng/mL. A continência urinária foi de 100%. Os valores do IPSS foram reduzindo para 7,72; 7; 6,12; 4,28 e 4, enquanto que os valores do IIEF foram 13,18; 10,45; 10,5; 11 e 17,3, respectivamente. As

biopsias efectuadas 30 dias após EI foram negativas em 8 (73%) doentes e positivas em 3 (27%).

Em 2013 Dickinson *et al.*<sup>66</sup> publicaram um estudo retrospectivo desenvolvido entre 2011 e 2012, no qual 15 homens com doença de baixo (7%), intermédio (80%) e elevado risco (13%) foram submetidos a EI. Em 9 indivíduos a EI foi recebida como terapêutica primária, ao passo que nos restantes esta afigurou-se como terapêutica de resgate. A média de idades foi de 65 anos e a média de PSA foi de 5,9 ng/mL. Durante a realização do procedimento não se registaram quaisquer complicações. Quatro (27%) homens exibiram um evento adverso de grau 1 e 3 (20%) um evento adverso de grau 2. A continência e a função eréctil foram preservadas em todos os pacientes.

Valerio *et al.*<sup>67</sup> apresentaram em 2014 um estudo piloto onde foi avaliada segurança e viabilidade clínica da EI no tratamento focal do CaP. Este estudo retrospectivo multicêntrico incluiu 34 pacientes com doença de baixo (26%), intermédio (71%) e elevado risco (3%). Todos os pacientes receberam EI como terapêutica primária. A média de idades dos participantes era de 65 anos e o valor médio de PSA era de 6,1 ng/mL. Durante o *follow-up*, com duração mediana de 6 meses, não foram relatados casos de toxicidade grave. Em 12 (35%) e 10 (29%) indivíduos registaram-se complicações de grau 1 e 2, respectivamente. A existência de detritos na urina e/ou a hematúria (18%), a disúria (15%) e a infecção do tacto urinário (15%) foram as complicações mais frequentes. Apenas 2 indivíduos (6%) desenvolveram retenção urinária. Neste mesmo período de seguimento, a RMNmp evidenciou doença residual em 6 homens, 2 dos quais permaneceram em vigilância. Os restantes 4 homens foram submetidos a tratamento secundário, tendo sido utilizada a EI num e o HIFU em 2. O outro paciente foi tratado com recurso à PR. Do ponto de vista funcional, 100% (24/24) dos indivíduos estavam continentemente ao passo que a função eréctil foi preservada em 95% (19/20).

**Tabela 6: Resumo dos estudos clínicos onde a electroporação irreversível foi utilizada como terapêutica primária**

Estudo	n	Idade (anos)	PSA pré-operatório (ng/mL)	Score de Gleason	Classificação de Risco	Tipo de ablação	Duração follow-up	Sobrevida livre de recidiva bioquímica (Critérios)	Biopsia comprovando existência de Cap	Complicações	Continência urinária (Questionário)	Função erétil (Questionário)
Brausi et al. <sup>65</sup>	11	Média 70,2 (60-78)	Média 6,43 (2,7-9,75)	≤6: 11 (100%)	Baixo: 11 (100%)	Focal	19 meses	-	1 mês: 3/11 (27%)	Incontinência urgência transitória: 3/11 (27,3%) Retenção urinária aguda: 1/11 (9,1%)	11/11 (100%) (-)	Média IIEF-5 Antes tratamento: 16,8; 525.º dia após tratamento: 17,3
Dickinson et al. <sup>66</sup>	9	Média 65 (48-73) (n=15)	Média 5,9 (1,2-12,2) (n=15)	-	Baixo: 1 (7%) Intermédio: 12 (80%) Elevado: 2 (13%) (n=15)	Focal	-	-	-	Grau 1: 4/15 (27%) Grau 2: 3/15 (20%) (n=15)	-/- (100%) (-)	-/- (100%) (IIEF-5)
Valerio et al. <sup>67</sup>	34	Média 65 (σ=6,6)	Média 6 Variação inter-quartil (4,3-7,7)	3+3: 9 (26%) 3+4: 19 (56%) 4+3: 5 (15%) 4+4: 1 (3%)	Baixo: 9 (26%) Intermédio: 24 (71%) Elevado: 1 (3%)	Focal	Mediana 6 (1-24) meses	-	6/34 (17,7%) área tratada	Detritos e/ou hematúria: 6/34 (18%) Disúria: 5/34 (15%) ITU: 5/34 (15%) Retenção urinária: 2/34 (6%)	S/ pensos: 24/24 (100%) (-)	19/20 (95%) (-)

Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado Presente ou Futuro?

## 4. Seleção dos Candidatos a Terapêutica Focal

Apesar da seleção dos pacientes para as terapêuticas focais ser considerada de máxima importância, não existe unanimidade na definição dos candidatos ideais. Em 2006, um grupo de consenso estabeleceu como candidatos elegíveis todos os que apresentassem uma esperança média de vida no mínimo de 5 anos, doença no estadio clínico T1 a T3 e um PSA <15 ng/mL. Contudo, este mesmo grupo de *experts* considerava que o SG, a ploidia, o tempo de duplicação e a densidade do PSA não deveriam interferir na seleção dos candidatos.<sup>8</sup> No ano seguinte, o *International Task Force on Prostate Cancer and Focal Lesion Paradigm*<sup>9</sup> propôs critérios mais rígidos, nomeadamente: PSA <10 ng/mL; densidade do PSA <0,15 ng/mL/cm<sup>3</sup>; velocidade de PSA <2 ng/mL/ano; ausência do padrão histológico de Gleason 4 ou 5; percentagem máxima de cancro em cada fragmento de 20%; extensão máxima ocupada pela neoplasia em cada fragmento de 7 mm; máximo de 33% de fragmentos com cancro; tamanho máximo da lesão de 12 mm; extensão máxima do contacto capsular de 10 mm; e ausência de extensão extraprostática ou invasão das vesículas seminais. No sentido de uniformizar metodologias entre ensaios clínicos e, conseqüentemente, facilitar a comparação de resultados, muito recentemente foram estabelecidos novos critérios pelo *International Multidisciplinary Consensus on Trial Design*.<sup>68</sup> Pacientes com PSA <15 ng/mL, no estadio clínico T1c-T2a e com expectativa de vida superior a 10 anos podem integrar qualquer ensaio clínico. Tumores com SG 3+3 são elegíveis desde que tenham pelo menos um fragmento com presença substancial de cancro. Nas mesmas circunstâncias, podem ser submetidos a tratamento focal indivíduos que apresentem tumores com SG 3+4 localmente confinados à próstata. Adicionalmente, estabeleceu-se um volume prostático máximo de 40 mL para os candidatos a tratamento focal com HIFU. Por outro lado, o mesmo grupo de consenso definiu como critérios de exclusão: tratamento prévio do cancro primário; terapêutica hormonal nos 6 meses que antecedem a realização do estudo; irradiação prévia da pélvis; infecção do trato urinário activa; *score* PI-RADS <3; extensão extracapsular ou invasão das vesículas seminais; e metástases linfáticas ou ósseas.<sup>68</sup> A seleção dos candidatos a BTBD focal exige critérios um pouco diferentes. Embora sobreponíveis em alguns pontos, foram estabelecidos os seguintes: expectativa de vida superior a 10 anos; PSA ≤15 ng/mL; lesão unilateral; tamanho da lesão ≤0,5 mL com ou sem doença insignificante no lado contralateral; SG da lesão índice de 6 ou 7 (3+4); estadio ≤T2b; e volume da próstata ≤60 mL.<sup>54</sup>

Nos estudos analisados verificou-se uma notável heterogeneidade nos critérios de elegibilidade, nomeadamente localização da lesão tumoral, valores de PSA, SG, estadiamento clínico e classificação de risco (Tabela 7). Em 2 estudos não foram mencionados quaisquer critérios de seleção.<sup>51,52</sup> À margem destas particularidades, tanto a média como a mediana do PSA apresentadas nos diferentes estudos situaram-se abaixo dos 10 ng/mL. Quanto ao SG,

1737 (74,3%) indivíduos apresentaram um valor inferior ou igual a 6, 521 (22,3%) tinham um SG igual a 7 e 79 (3,4%) superior a 7, isto de acordo com a informação disponibilizada pelos os estudos onde foi efectuada esta subdivisão. Nos 27 estudos onde os participantes foram estratificados consoante a classificação de risco D'Amico, 1396 (59,1%), 787 (33,3%) e 178 (7,5%) indivíduos tinham doença de baixo, intermédio e elevado risco, respectivamente.

Tabela 7: Critérios de elegibilidade dos diferentes estudos analisados

Estudo	Critérios de elegibilidade				
	Localização espacial	PSA (ng/mL)	Score de Gleason	Estadiamento clínico	Classificação de risco
Muto <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Unilateral	-	-	-	-
Murat <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Unilateral	-	-	-	Baixo a intermédio
Ahmed <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Unilateral	≤15	≤4+3	≤T2b	Baixo a intermédio
El Fegoun <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Unilateral	≤10	≤3+4	≤T2a	Baixo a intermédio
Ahmed <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Unilateral e bilateral	≤15	≤4+3	≤T2	Baixo a elevado
Dickinson <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Unilateral e bilateral	<20	≤4+3	-	Baixo a intermédio
Chopra <i>et al.</i> <sup>24</sup>	-	≤15	≤4+3	T1 ou T2a	Baixo a intermédio
Barret <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Unilateral	<10	≤3+3	≤T2a	Baixo
Napoli <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Unilateral ou unifocal	-	≤3+4	-	-
Van Velthoven <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Unilateral	<15	S/ restrição	T1c-T2bN0M0	Baixo a elevado
Bahn <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Unilateral	-	-	-	-
Lambert <i>et al.</i> <sup>30</sup>	Unilateral	-	3+3 ou 3+4	-	-
Ellis <i>et al.</i> <sup>31</sup>	-	-	-	T1-T3N0M0	-
Onik <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Unilateral	-	-	-	-
Truesdale <i>et al.</i> <sup>33</sup>	Unilateral	-	-	-	-
Ward & Jones <sup>34</sup>	S/ restrição	S/ restrição	S/ restrição	S/ restrição	S/ restrição
Bahn <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Unilateral	≤20	≤4+3	T1-T2b	Baixo a intermédio
Hale <i>et al.</i> <sup>36</sup>	-	≤10 (preferencial)	≤3+3 (preferencial)	<T2b (preferencial)	Baixo (preferencial)
Onik <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Unilateral	-	-	-	-
Durand <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Unilateral	<10	≤3+3	T1c-T2a	-
Barqawi <i>et al.</i> <sup>39</sup>	-	-	≤3+4	T1-T2b	Baixo
Moore <i>et al.</i> <sup>43</sup>	Confinada à próstata	≤15	≤3+3	T1c-T2c	-
Arumainayagam <i>et al.</i> <sup>44</sup>	-	-	-	-	Baixo

Tabela 7: Critérios de elegibilidade dos diferentes estudos analisados (Continuação)

Estudo	Critérios de elegibilidade				
	Localização espacial	PSA (ng/mL)	Score de Gleason	Estadiamento clínico	Classificação de risco
Azzouzi <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Unilateral e bilateral	≤10	≤3+4	≤T2b-N0/Nx-M0/Mx	Baixo
Moore <i>et al.</i> <sup>46</sup>	-	≤10	≤3+4	≤T2b	Baixo
Atri <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Foco único	-	≤3+3	NM	Baixo
Lindner <i>et al.</i> <sup>50</sup>	1/12 fragmento c/ CaP	<10	≤3+3	T1c-T2a	Baixo
Raz <i>et al.</i> <sup>51</sup>	-	-	-	-	-
Lindner <i>et al.</i> <sup>52</sup>	-	-	-	-	-
Oto <i>et al.</i> <sup>53</sup>	≤3/12 fragmentos c/ CaP	<10	≤7	T1c-T2a	-
Nguyen <i>et al.</i> <sup>58</sup>	Unilateral e bilateral	<15	≤3+4	T1c	-
Cosset <i>et al.</i> <sup>57</sup>	Unilateral	<10	≤3+4	T1c-T2a	Baixo
Brausi <i>et al.</i> <sup>65</sup>	Unilateral	<10	≤3+3	T1c-T2a	-
Dickinson <i>et al.</i> <sup>66</sup>	-	-	-	-	Baixo a elevado
Valerio <i>et al.</i> <sup>67</sup>	-	-	-	-	Baixo a elevado

O sucesso das terapêuticas focais está dependente de uma selecção criteriosa dos pacientes, exigindo-se por isso ferramentas diagnósticas exactas que possam excluir cancro significativo fora da área que se pretende remover.<sup>69</sup> Técnicas como a ecografia em modo B, a ecografia contrastada, o *doppler* a cores e a elastografia têm sido avaliadas, podendo constituir um precioso auxílio na localização do CaP.<sup>54</sup>

A elastografia apresenta-se como uma ferramenta imagiológica emergente, barata e não invasiva. Esta, ao permitir uma avaliação das propriedades elásticas dos tecidos, em teoria poderá identificar correctamente o CaP, que caracteristicamente apresenta uma rigidez acrescida motivada pela elevada densidade de células e de vasos sanguíneos comparativamente com o tecido normal circundante. Todavia, verifica-se que a sua capacidade diagnóstica apresenta algumas limitações face a lesões tumorais de reduzidas dimensões. Em termos de estadiamento local, os resultados obtidos têm sido um pouco díspares entre os diferentes estudos. Comparando este método de diagnóstico com a RMNmp, apesar de alguns estudos terem evidenciado sensibilidade e especificidade equiparáveis, verificou-se que as taxas mais elevadas de detecção tumoral ocorriam entre os tumores volumosos e com SG mais elevado, comprometendo por isso a utilidade desta técnica na selecção dos indivíduos para as terapêuticas focais.<sup>70</sup>

Além das técnicas mencionadas, destaca-se o papel da RMN, mais concretamente a RMNmp, que actualmente constitui o *gold standard* no diagnóstico do CaP. A biopsia prostática,

particularmente a *Template Prostate Mapping Biopsy* (TPMB), possui igualmente um valor inquestionável.

#### 4.1. Ressonância Magnética Nuclear

A utilização da RMN tem ganho popularidade não só no diagnóstico da patologia prostática, mas também no planeamento do seu tratamento. Actualmente, a RMN constitui o único método de imagem que descreve a anatomia prostática em detalhe. Por sua vez, a RMNmp, a qual resulta da combinação de imagens de alta resolução (ponderadas em T1 ou T2) com técnicas de RMN funcionais e metabólicas (contraste dinâmico, espectroscopia e difusão ponderada), tem possibilitado uma melhor detecção e caracterização dos tumores.<sup>54,55,71</sup> Com efeito, a RMN contrastada dinâmica pode providenciar uma imagem precisa do contorno tumoral bem como uma avaliação exacta do volume dessa lesão.<sup>72</sup> Esta modalidade de RMNmp apresenta uma sensibilidade e especificidade para focos com tamanho superior a 0,5 mL que varia de 86% a 90% e 88% a 94%, respectivamente.<sup>72,73</sup> Adicionalmente, Villers *et al.*<sup>72</sup> documentaram uma sensibilidade de 77% e uma especificidade de 91% para lesões com mais de 0,2 mL. Aliás, utilizando o *array* pélvico faseado, concluiu-se que RMN contrastada dinâmica assume-se como uma técnica apurada na detecção e quantificação de lesões maiores que 0,2 mL localizadas na transição intracapsular ou na zona periférica.<sup>72</sup> A boa correlação entre os resultados imagiológicos e os histopatológicos fazem da RMNmp um exame com elevada capacidade discriminativa, permitindo detectar, bem como excluir, lesões clinicamente significativas.<sup>72,74,75</sup> Dado o elevado valor preditivo negativo (VPN) (acima de 95% para tumores clinicamente significativos),<sup>68</sup> a RMNmp pode ser utilizada como teste de triagem na população com níveis de PSA crescentes ou persistentemente elevados, com o intuito de evitar biopsias prostáticas desnecessárias.<sup>74</sup> Também, o *International Multidisciplinary Consensus on Trial Design*, considera a RMNmp uma ferramenta bastante útil na detecção de tumores agressivos (ex.: SG igual ou superior a 4+3), que na sua óptica deverão ser excluídos de qualquer abordagem focal.<sup>68</sup> Por sua vez, a combinação das imagens de RMN com a EcoTR permite com algum rigor a obtenção de amostras dos tumores potencialmente agressivos.<sup>75</sup> Efectivamente, o *International Multidisciplinary Consensus on Trial Design*<sup>68</sup> preconiza a realização de biopsias orientadas pela imagem da RMN, em vez da realização sistemática de biopsias transrectais guiadas por ecografia.

A RMN-espectroscopia constitui uma ferramenta adicional na detecção do CaP. No estudo consultado obteve-se uma sensibilidade de 91,9% e especificidade de 98,3% quando comparados retrospectivamente os resultados imagiológicos com os histológicos.<sup>76</sup> Quando realizada a 3 T com um *coil* endorectal, a RMN-espectroscopia permite avaliar a agressividade do CaP com base nos diferentes rácios metabólicos (colina+creatina/citrato).<sup>77</sup>

A RMNmp é considerada como um dos requisitos essenciais na selecção dos candidatos a BTBD focal.<sup>54</sup> Por sua vez, o Grupo Consenso Delphi<sup>78</sup> recomenda, sempre que possível, a sua realização com um dispositivo de 3 T. Quando apenas o dispositivo de 1,5 T está disponível,

considera-se essencial a utilização de um *coil* endorectal.<sup>78</sup> Idealmente, quando utilizada antes da biopsia, esta técnica proporciona de forma exacta uma estratificação do risco ao eliminar algumas dificuldades na interpretação das imagens decorrentes de artefactos hemorrágicos da biopsia.<sup>54</sup> Se tal não for possível, recomenda-se um intervalo de pelo menos 4 a 8 semanas entre a biopsia e a RMN.<sup>68</sup>

## 4.2. Biopsia Prostática

A biopsia guiada por EcoTR, comumente utilizada na prática clínica, permite a recolha de pelo menos 12 fragmentos de diferentes partes da próstata.<sup>54,71</sup> Usada essencialmente para localizar a glândula, a EcoTR possui um papel *minor* na orientação do processo de biopsia. Consequentemente, ocorrem erros aleatórios devido ao desconhecimento de quais as áreas acometidas pelo cancro.<sup>71</sup> Apenas a zona periférica posterior é alvo de biopsia. Assim, tumores localizados na zona periférica anterior e zona de transição podem não ser diagnosticados.<sup>71</sup> Para além dos erros aleatórios e sistemáticos inerentes ao próprio processo de biopsia, constata-se que a acuidade deste método de diagnóstico pode ser influenciada pela *performance* do urologista (extensão da biopsia, localização e número de fragmentos obtidos), mas também pela análise efectuada pelo anatomopatologista (corte dos espécimes, processamento e interpretação).<sup>54</sup>

A biopsia de 6 fragmentos, quando detecta doença unilateral de acordo com os resultados de PR, tem um VPN elevado (91%). Contudo, este método apresenta um valor preditivo positivo (VPP) de 28%, com uma elevada taxa de falsos positivos (72%). Assim, a biopsia de 6 fragmentos não providencia uma informação confiável e precisa sobre a unilateralidade das lesões.<sup>79</sup>

A sensibilidade e a especificidade do método aumentam quando o número de fragmentos passa de 6 para 12.<sup>80</sup> Ainda assim, a biopsia de 12 fragmentos (duplo sextante) não constitui o exame de diagnóstico por excelência na selecção dos pacientes para terapêuticas focais.<sup>80,81</sup> A maioria dos homens com biopsias positivas unilaterais apresenta CaP bilateral após PR.<sup>81-83</sup> Nestas condições, a realização da hemiablação pode falhar na erradicação de lesões tumorais clinicamente significativas em 40%<sup>81</sup> a 44,9%<sup>82</sup> destes indivíduos. Porém, esta discrepância pode ser minimizada pela interpretação conjunta dos dados da biopsia com os dados clínicos e imagiológicos.<sup>80</sup> Num estudo multicêntrico, quando comparada a sensibilidade e a especificidade das biopsias de 12 fragmentos efectuadas por via transperineal e transrectal, verificou-se que não houve diferença significativa entre ambas no que diz respeito à sua capacidade de predizer de forma concordante com a PR a lateralidade do CaP.<sup>83</sup> No estudo de Lecornet *et al.*<sup>84</sup> todas as glândulas que continham cancro foram virtualmente reconstruídas. A partir desta reconstrução foram efectuadas várias simulações de biopsia, tendo-se constatado que a biopsia de 12 fragmentos guiada por EcoTR é insuficiente na detecção de cancro clinicamente significativo quando comparada com a TPMB. Melhorias marginais podem

ser alcançadas quando são obtidos fragmentos adicionais, embora a *performance* alcançada pela TPMB seja ótima.

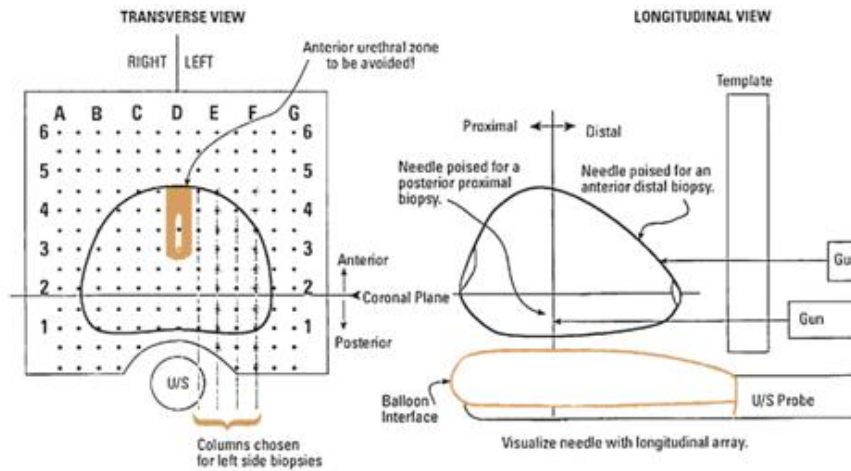
Mesmo que as biopsias de saturação aumentem as certezas na localização unilateral do tumor e reduzam deste modo a probabilidade de existência de CaP não diagnosticado no lado contralateral, Falzarano *et al.*<sup>85</sup> verificaram que mais de 90% dos indivíduos com envolvimento unilateral na biopsia de saturação tinham cancro bilateral após PR. Destes, 31% tinham CaP clinicamente significativo não diagnosticado.

Em suma, biopsias prostáticas de 10 a 12 fragmentos, frequentemente utilizadas na prática clínica, não podem prever a unifocalidade e unilateralidade do CaP de maneira confiável, pelo que se consideram insuficientes na selecção dos pacientes para terapêutica focal,<sup>86,87</sup> sendo por isso necessárias ferramentas mais precisas para avaliar o crescimento tumoral intraprostático.<sup>87</sup>

A RMNmp a 3 T detém grande capacidade na identificação de lesões neoplásicas clinicamente suspeitas dentro da próstata, como já foi mencionado. Com necessidade de menos punções, a biopsia guiada por RMN permite a obtenção de amostras dessas mesmas lesões com elevada exatidão.<sup>88</sup> Este método permite detectar CaP clinicamente significativo em homens com biopsias persistentemente negativas e com PSA elevado.<sup>89</sup> No estudo de Hambrock *et al.*<sup>89</sup> obteve-se uma taxa de detecção de 59% nos homens com biopsia guiada por EcoTR negativa.

#### **4.2.1. Template Prostate Mapping Biopsy**

A TPMB, também denominada de *Three-Dimensional Prostate Mapping Biopsy*, é indubitavelmente o método mais detalhado no mapeamento *in vivo* da próstata.<sup>71</sup> Este método de biopsia é efectuado por via transperineal com o auxílio da grelha de braquiterapia, na qual os orifícios se encontram espaçados com um intervalo de 5 mm.<sup>71,90</sup> A fim de evitar erros na localização dos fragmentos, os orifícios desta grelha estão referenciados por uma letra (eixo dos x) e por um número (eixo dos y) (Figura 3).<sup>69,90</sup> Sob orientação da EcoTR, uma agulha com calibre de 18 G permite a obtenção de fragmentos de tecido prostático com cerca de 2 cm de comprimento a cada 5 mm ao longo de todo o volume da glândula.<sup>71,90,91</sup> Nestas circunstâncias, o número de biopsias obtidas é ditado pelo volume da próstata.<sup>90</sup> Quando o comprimento da próstata é superior a 2 cm, é necessário realizar biopsias adicionais nesse local com o intuito de obter uma amostra representativa de toda a extensão da glândula.<sup>90</sup> Na linha média são obtidas amostras na região posterior, evitando-se ao máximo a punção da uretra.<sup>90</sup> A monitorização simultânea por ecografia assegura o correcto posicionamento da agulha de biopsia evitando que a bexiga seja puncionada.<sup>90</sup> Igualmente, verificações periódicas asseguram que as amostras sejam obtidas nas coordenadas correctas.<sup>90</sup>



**Figura 3: Diagrama esquemático da realização da TPMB.** São obtidos fragmentos do tecido prostático a cada 5 mm, usando para tal a grelha de braquiterapia (Adaptado de Singh *et al.* <sup>69</sup>)

À semelhança da RMNmp, a TPMB constitui um requisito essencial na selecção dos pacientes para as terapêuticas focais.<sup>54,90</sup> Dados iniciais atribuíam a este método de diagnóstico uma sensibilidade e um VPN de 95% para CaP clinicamente significativos, quando avaliados espécimes de PR.<sup>71</sup> Comparada com a biópsia guiada por EcoTR, a TPMB permite um estadiamento fiável dos pacientes com CaP.<sup>90,92</sup> TPMB simuladas em modelos 3D reconstruídos a partir de cada glândula, nos quais eram incluídas representações da respectiva lesão tumoral, permitiram concluir que este método é consideravelmente eficaz na estratificação do risco em homens com CaP localizado.<sup>93</sup> No estudo de Barqawi *et al.*,<sup>94</sup> a TPMB confirmou que 27,2% dos homens inicialmente classificados como tendo doença de baixo risco tinham efectivamente CaP clinicamente significativo, com necessidade de terapêutica mais agressiva. Similarmente, a partir da comparação dos resultados da TPMB e das biópsias guiadas por EcoTR efectuadas nos mesmos indivíduos, concluiu-se que a TPMB exclui efectivamente pacientes com CaP clinicamente significativo não suspeito fora da área destinada a ser removida, aparenta ser mais eficaz que a repetição da biópsia guiada por EcoTR e é capaz de localizar com exactidão o local da neoplasia a ser selectivamente removida.<sup>95</sup> Adicionalmente, esta técnica é particularmente eficaz no diagnóstico de CaP com localização anterior e apical.<sup>91</sup>

Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado  
Presente ou Futuro?

## 5. Seguimento após Terapêutica Focal

A duração de um período de *follow-up* define-se em função da necessidade de determinar a eficácia de qualquer tratamento. No caso das terapêuticas focais, foi estabelecido pelo Grupo Consenso Delphi uma duração mínima de 5 anos.<sup>96</sup>

Encontrar um método fiável para monitorizar a recorrência de doença nos indivíduos submetidos a terapêuticas focais afigura-se como um enorme desafio. Ao contrário das abordagens tradicionais, nas terapêuticas focais a utilidade do PSA ainda é incerta. Mesmo que o tempo de duplicação pareça ser o parâmetro mais capaz de indicar a falência terapêutica, ainda não existe consenso na definição de recorrência bioquímica.<sup>96</sup> Na maioria dos estudos analisados foram utilizados os critérios de Phoenix (PSA nadir + 2 ng/mL) ou os da *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) (3 elevações consecutivas do PSA acima do nadir). Originalmente usados para monitorização do tratamento após aplicação de radiação a toda a glândula, estes critérios não se afiguram como uma ferramenta válida e apropriada na definição de recidiva bioquímica no âmbito das terapêuticas focais.<sup>97</sup> Aliás, as diferentes técnicas causam lesões celulares por mecanismos diferentes da radiação, daí que a cinética do PSA possa ser marcadamente diferente.<sup>97</sup> Van Velthoven *et al.*<sup>27</sup> reconhecem que os critérios de Phoenix não devem ser considerados como critérios de resposta para definir falência bioquímica, mas sim como um limiar para oferecer biopsia. Os critérios de Stuttgart (PSA nadir + 1,2 ng/mL), propostos para definir recidiva bioquímica após tratamento de toda a glândula com HIFU,<sup>3</sup> foram utilizados apenas num dos estudos analisados.<sup>23</sup> Para além destes, noutros estudos definiu-se como recidiva bioquímica a existência de um valor de PSA  $\geq 50\%$  do valor pré-operatório<sup>30</sup> ou a elevação do PSA 0,5 ng/mL acima do nadir.<sup>36</sup> Por fim, apenas um estudo utilizou simultaneamente os critérios de Phoenix e uma velocidade de PSA maior que 0,75 ng/mL/ano, estratégia que na perspectiva dos investigadores melhora a especificidade na detecção de CaP.<sup>58</sup>

Após as terapêuticas focais, a monitorização da resposta, detecção de doença residual ou recorrência com base na concentração de PSA constitui claramente um método com valor limitado,<sup>55,97</sup> na medida em que o parênquima preservado continuará a produzir algum PSA.<sup>97</sup> O nadir de PSA pode ser usado para prever de forma mais precisa o sucesso ou recorrência após as terapêuticas focais. Uma vez que o tecido tumoral secreta quantidades excessivas de PSA, será de esperar uma diminuição significativa na sua concentração, mesmo que este decréscimo após tratamento não seja directamente proporcional à quantidade de tecido destruído.<sup>97</sup> Outro ponto controverso é o tempo necessário para alcançar o nadir de PSA. Embora uma diminuição significativa do valor de PSA constitua uma indicação de que a lesão índice foi eliminada com sucesso, esta observação não pode ser tomada como uma garantia.<sup>97</sup> Barret *et al.*<sup>97</sup> sugerem uma redução de 50% no valor de PSA a alcançar nos primeiros 3 meses após terapêutica focal. À margem destas particularidades, alterações significativas no PSA

deverão ser usadas como indicador da necessidade de testes adicionais para excluir recorrência.<sup>55</sup>

Independentemente da inexistência de consenso acerca da papel do PSA no âmbito das terapêuticas focais, o Grupo Consenso Delphi<sup>96</sup> recomenda a sua determinação a cada 3 meses no primeiro ano e, posteriormente, a cada 6 meses. Esta estratégia foi adoptada em 5 estudos analisados,<sup>27,30,31,57,58</sup> ainda que em 2 destes estudos tenha sido efectuada uma determinação antes dos 3 meses, num na 4.<sup>a</sup> semana<sup>27</sup> e noutra na 6.<sup>a</sup> semana.<sup>31</sup>

Actualmente ainda em estudo, novos biomarcadores poderão tornar-se úteis no seguimento dos pacientes submetidos a tratamento parcial da próstata.<sup>54,55</sup> Estes incluem o produto da fusão dos genes TMPRSS2-ERG, o PCA-3 (*prostate cancer antigene 3*) e a proteína EN-2 (*engrailed-2*).

O produto da fusão de genes TRPRSS2-ERG é encontrado na maioria das vezes no CaP moderado a pouco diferenciado. Com efeito, esta peculiaridade atribui-lhe o potencial de estratificar o risco de forma clinicamente significativa, facilitando, por conseguinte, a identificação dos CaP com prognóstico relevante.<sup>98,99</sup> O produto da fusão destes genes pode ser identificado na urina após massagem prostática. Dada a elevada especificidade (>90%) e elevado VPP (94%), este marcador permite confirmar e excluir a existência de CaP de forma confiável.<sup>99</sup>

O PCA-3, um RNA não-codificante, constitui até à data o marcador mais específico para o CaP. A sua expressão está restrita ao tecido prostático, não sendo expresso por mais nenhum tecido normal ou tumoral. Em 95% dos CaP, o PCA-3 é expresso em altos níveis comparativamente com o tecido prostático normal e com a HBP.<sup>99</sup> Tal como o anterior, pode ser mensurado numa amostra de urina após massagem prostática.<sup>99</sup> Os valores de PCA-3 não são afectados pelo número de biopsias prévias,<sup>99</sup> volume da próstata,<sup>99,100</sup> ou pelos níveis de PSA.<sup>100</sup> Por sua vez, correlaciona-se com as características de CaP clinicamente significativo, tais como volume tumoral, SG e extensão extracapsular.<sup>100</sup> Apesar de lhe serem reconhecidas algumas limitações, este biomarcador assume um papel fulcral na tomada de decisão sobre a necessidade de realização de biopsia. Embora um *score* baixo não exclua CaP, na maioria das vezes está associado a tumores indolentes.<sup>99</sup> As particularidades aqui descritas permitem que este marcador seja utilizado na decisão terapêutica bem como no *follow-up*.<sup>100</sup>

Por último, a proteína EN-2, codificada pelo gene EN-2, é expressa e apresentada pelas células cancerígenas do CaP, mas não pelo tecido normal ou estroma. A existência de proteína EN-2 na urina é altamente preditiva de CaP, com uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 88,2% (*cut-off* de 42,5 ng/mL).<sup>101</sup>

Uma vez que apenas parte do tecido prostático é removido, o toque rectal assume-se como uma estratégia útil na detecção de alterações na região não tratada, permitindo novas abordagens diagnósticas adicionais, designadamente a biopsia. Todavia, semelhante ao que ocorre no tratamento de toda a glândula, o toque rectal pode ser difícil de interpretar devido

às modificações registadas na consistência dos tecidos após tratamento, tais como a fibrose.<sup>55</sup> Independentemente do fraco valor deste acto, o Grupo Consenso Delphi reconhece que o mesmo poderá ter alguma utilidade na avaliação de sintomas intestinais, especialmente nos indivíduos cujo tratamento foi efectuado por via transrectal.<sup>96</sup> Esta estratégia foi utilizada somente em 5 estudos.<sup>25,36,53,57,58</sup>

A utilidade da RMNmp não se esgota nas suas excelentes capacidades diagnósticas e de estadiamento, detendo igualmente um papel preponderante na monitorização do tratamento e na documentação da eficácia do mesmo durante o *follow-up*.<sup>78,97</sup> As diferentes modalidades de RMNmp têm evidenciado uma promissora *performance* na detecção de recorrência local após o tratamento com HIFU, crioterapia, braquiterapia e radioterapia externa, comparativamente com a RMN ponderada em T2.<sup>102</sup> Com efeito, o valor da RMN dinâmica com contraste e da RMN-difusão ponderada em T2 foi demonstrado na documentação de recorrências após o tratamento localizado com HIFU.<sup>103,104</sup> Verificou-se que a RMN dinâmica com contraste foi mais sensível (80-87%) que a RMN-difusão ponderada em T2 (63-70%) na detecção de recorrências, ao passo que esta última foi mais específica (73-78%) que a primeira (63-68%).<sup>104</sup> O Consenso Multidisciplinar Delphi considera a RMNmp o melhor método imagiológico no seguimento dos indivíduos submetidos a terapêutica focal. Aos 6 meses de *follow-up* preconiza-se a realização da primeira RMNmp.<sup>78,96</sup> A hemorragia relacionada com o tratamento, os artefactos ou o próprio processo inflamatório podem distorcer a imagem, pelo que o Grupo Consenso Delphi desaconselha a realização deste exame antes dos 6 meses.<sup>96</sup> A segunda avaliação deverá ter lugar aos 12 meses. Posteriormente, recomenda-se a sua realização anual e sempre em caso de suspeita de progressão. A RMN dinâmica com contraste constitui a modalidade mais importante para determinar recorrência ou doença residual. Define-se sucesso terapêutico pela imagem como a ausência de falência na área tratada após 1 ano. Sempre que houver achados positivos, deverá proceder-se à confirmação por biopsia direccionada para a área suspeita.<sup>96</sup>

A biopsia de controlo tem como objectivo demonstrar a eficácia da terapêutica focal ou diagnosticar a presença de células cancerígenas quer na área tratada, quer na não tratada, ainda antes da elevação significativa dos níveis de PSA ou evidência clínica de progressão da doença.<sup>97</sup> É mandatória a realização de biopsia bilateral devido ao risco de multifocalidade do CaP.<sup>97</sup> Uma biopsia positiva na área não tratada 12 meses após terapêutica focal pode ser decorrente de uma lesão secundária que inicialmente não foi valorizada.<sup>97</sup> O Grupo Consenso Delphi define como sucesso oncológico a existência de biopsias negativas na área tratada.<sup>96</sup>

A biopsia de 12 fragmentos é amplamente aceite como método *standard* para recolha de amostras de tecido prostático.<sup>96,97</sup> A capacidade para identificar com precisão a área inicialmente tratada constitui uma das principais limitações da técnica, conferindo um risco de subdiagnóstico da falência terapêutica.<sup>97</sup> Com o intuito de suplantar esta lacuna, a utilização das imagens da RMNmp permite orientar o processo de biopsia, aumentando a precisão na obtenção de amostras para estudo histológico.<sup>54,97</sup> Estas biopsias de controlo

deverão ser feitas preferencialmente ao 12.º mês de *follow-up*,<sup>96,97</sup> exigindo-se a realização prévia da RMNmp.<sup>54,78,97</sup> A fusão das imagens obtidas por RMNmp com os dados da EcoTR foi considerada como a melhor forma de executar essas biopsias por 70% dos elementos que compõem o Grupo Consenso Delphi.<sup>78</sup> Também, Rouvière *et al.*<sup>103</sup> confirmaram no seu estudo que as biopsias guiadas por RMNmp são mais eficazes na detecção de cancro do que as biopsias aleatórias ou aquelas guiadas por EcoTR. Ainda no que toca à obtenção de espécimes para análise histopatológica, a TPMB detêm um papel preponderante. O Grupo Consenso para a Braquiterapia Focal propôs a sua realização quer nas áreas tratadas quer nas não tratadas.<sup>54</sup> Após a realização da primeira biopsia no final do 1.º ano de *follow-up*, a re-biopsia da área tratada deverá ser efectuada apenas quando existirem suspeitas de recorrência na imagem.<sup>96</sup>

A melhor forma de avaliar a área tratada passa pela obtenção de 4 a 6 fragmentos das margens e de 1 fragmento dessa mesma área. Com intuito vigiar a área não tratada, 1 ano após o tratamento deverá efectuar-se biopsia dessa mesma zona. Quando são obtidas amostras da área tratada, o Grupo Consenso Delphi preconiza a biopsia sistemática de 12 fragmentos ecoguiada do tecido remanescente. Posteriormente, a biopsia da área não tratada deverá ser efectuada se suspeita de recorrência na imagem.<sup>96</sup>

Um dos objectivos das terapêuticas focais passa pela redução dos efeitos adversos inerentes às estratégias convencionais. Durante o *follow-up*, a qualidade de vida, os sintomas urinários, a presença de incontinência urinária, a existência de erecções suficientes para penetração vaginal e a capacidade de ejacular devem ser avaliadas a cada 3 meses (primeiro ano) e, posteriormente, a cada 6 meses (segundo ano).<sup>96</sup> No que diz respeito à qualidade de vida, parâmetros como o bem-estar físico, social/familiar, emocional e funcional deverão ser mensurados mediante aplicação do questionário FACT-P (Anexo 1). Por sua vez, o questionário IPSS (Anexo 2) combinado com a urofluxometria detêm um papel preponderante na avaliação da função urinária.<sup>96</sup> Apesar de não ter sido feita referência aos *scores* do IPSS nas respectivas tabelas de resultados, na maioria dos estudos analisados foi utilizado este parâmetro. Quanto à urofluxometria, apenas 1 estudo incluiu este procedimento na sua estratégia de seguimento.<sup>18</sup> Relativamente à continência urinária, idealmente deverá ser avaliada pelo peso ou número dos pensos usados nas últimas 24 horas.<sup>96</sup> Embora do Grupo Consenso Delphi não contemple a utilização do questionário UCLA-EPIC para avaliação da função urinária (Anexo 3), constatou-se que o mesmo foi usado em 4 estudos.<sup>18,20,21,23</sup> Ainda no âmbito da avaliação da continência urinária, apenas 2 estudos<sup>38,57</sup> utilizaram o questionário ICS (Anexo 4). O IIEF-5 (Anexo 5) deve ser empregue na avaliação da função eréctil. No entanto, o mesmo grupo consenso reconhece que a este questionário devem ser acrescentadas 2 questões (questão 9 [Nas últimas 4 semanas, quando foi estimulado sexualmente ou teve relações sexuais com que frequência ejaculou?] e questão 10 [Nas últimas 4 semanas, quando foi estimulado sexualmente ou teve relações sexuais com que frequência teve a sensação de orgasmo ou clímax (com ou sem ejaculação?)]) provenientes do IIEF-15 (Anexo 6), com vista a avaliar a preservação da função ejaculatória, razão pela qual os homens podem optar pelas

terapêuticas focais.<sup>96</sup> Para além do IPSS e IIEF, o Grupo Consenso para a Braquiterapia Focal reconheceu a utilidade de outros questionários, designadamente, UCLA-EPIC, EORTC QLQ C30, EORTC QLQ Pr25, Euro QOL e *pain score*.<sup>54</sup>

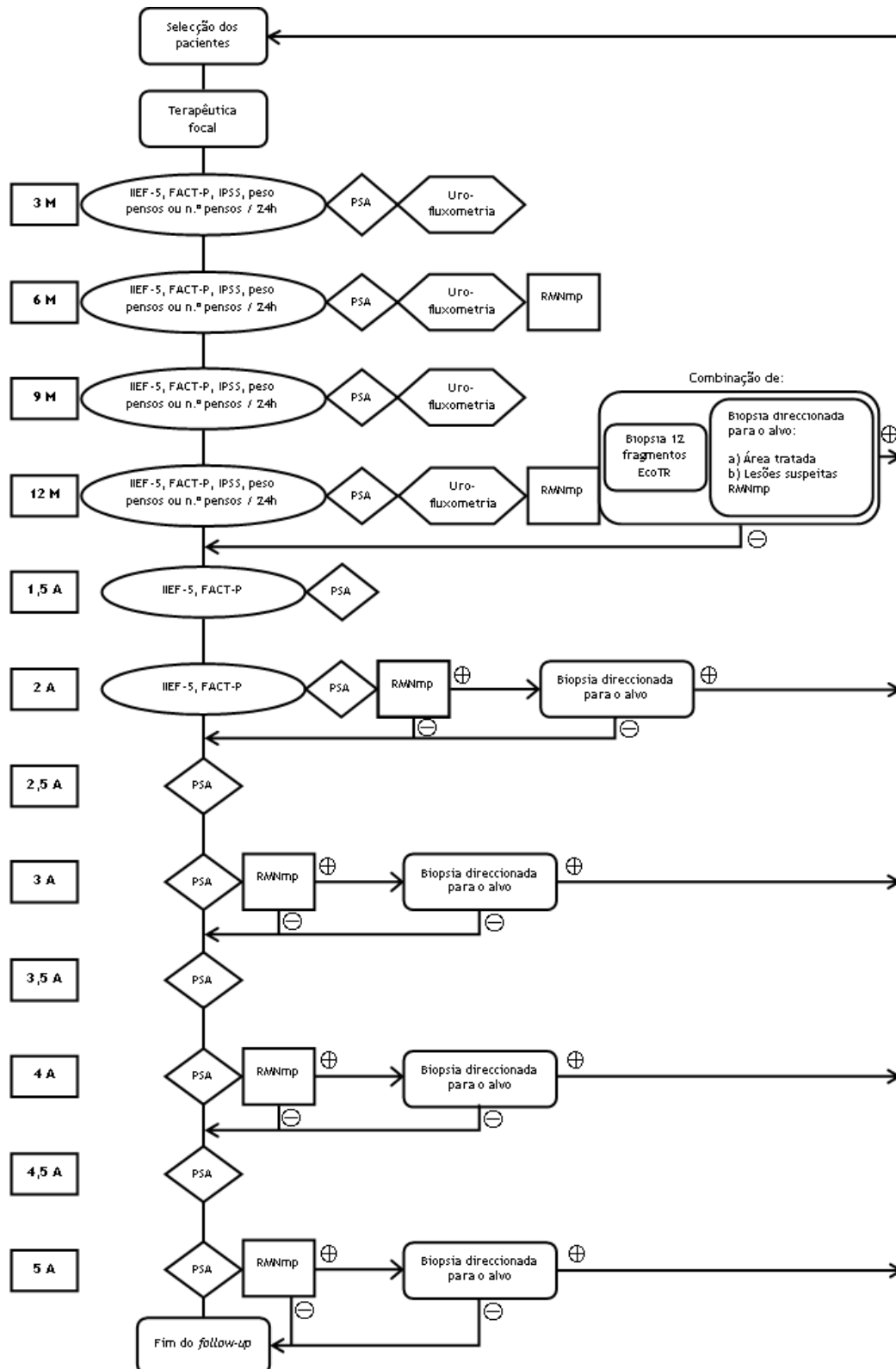


Figura 4: Algoritmo de *Follow-up*. Sempre que as biopsias provem existência de recorrência ou doença residual, devem ser avaliadas as opções de tratamento, daí a etapa "Seleção dos pacientes" (Adaptado Muller *et al.*<sup>96</sup>). **Legenda:** A - Anos; M -Meses.

Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado Presente ou Futuro?

## 6. Discussão

O conceito de terapêutica focal é controverso. Se para alguns autores esta abordagem engloba apenas o tratamento do foco,<sup>36</sup> para outros qualquer abordagem que preserve parte do tecido prostático (ex.: ablação "hockey stick", hemiablação ou ablação focal) é considerada terapêutica focal.<sup>6</sup> Foi com base nesta última definição de terapêutica focal que foram seleccionados os diferentes estudos relativos a cada uma das técnicas abordadas neste trabalho. Independentemente da definição aceite, as terapêuticas focais afiguram-se como uma modalidade de tratamento emergente no tratamento do CaP clinicamente localizado,<sup>6</sup> embora sejam consideradas abordagens meramente experimentais pela *European Urology Association*.<sup>3</sup>

Na era do PSA o número de casos de CaP diagnosticados numa fase incipiente passou a ser uma realidade. Nos estudos analisados, a maioria indivíduos (59,1%) apresentava doença de baixo risco (SG  $\leq 6$ ; PSA  $\leq 10$  ng/mL e cT1-T2a), pelo que, nestes casos, se poderia aplicar a vigilância activa (grau de recomendação A, nível de evidência 2a).<sup>3</sup> Todavia, as terapêuticas focais constituem uma alternativa nos indivíduos cuja vigilância activa traz bastante ansiedade e, por esta razão, requerem uma abordagem terapêutica mais interventiva.<sup>105</sup> Actualmente, as abordagens radicais, tais como a PR, a radioterapia externa ou a braquiterapia, constituem o *Gold Standard* no tratamento da CaP.<sup>1</sup> A morbilidade considerável associada a tais estratégias fomentou o interesse crescente da comunidade científica em torno das terapêuticas focais.<sup>1,6,7</sup> Apesar das melhorias nas técnicas cirúrgicas, a incontinência urinária não é incomum após a PR, variando entre 0,8% e 87% nos primeiros 3-6 meses e entre 5% e 44,5% aos 12 meses. Por sua vez, a frequência de disfunção eréctil após PR e radioterapia oscila entre os 30% e 90%. Em particular, nos pacientes submetidos a radioterapia a possibilidade de disfunção eréctil pode alcançar os 75%, mesmo com o advento do tratamento com radiação de intensidade modulada. Por último, problemas intestinais estão intrinsecamente relacionados com a radioterapia. Nos doentes submetidos a tal tratamento, 59% relatam alterações gastrointestinais. Inclusivamente, a braquiterapia convencional tem impacto na função intestinal.<sup>106</sup> Deste modo, com esta estratégia é possível destruir o tumor poupando-se o tecido não-cancerígeno bem como outras estruturas, tais como feixes neurovasculares e esfíncter urinário externo, conseguindo-se aquilo a que se denomina *Trifecta Outcome* (controlo da doença no final do *follow-up*, continência urinária e erecções suficientes para penetração com ou sem inibidores da fosfodiesterase).<sup>6</sup> Assim, as terapêuticas focais apresentam-se como uma abordagem intermédia entre a vigilância activa e as abordagens terapêuticas convencionais.<sup>105</sup>

A lesão índice, a qual é geralmente definida como a lesão de maior tamanho e de maior grau, constitui o alvo de qualquer terapêutica focal. Postula-se que eliminando tal lesão previne-se a progressão do cancro.<sup>105</sup> No entanto, permanece por explicar se duas lesões concomitantes,

uma de baixo grau com grandes dimensões e outra de grau elevado com dimensões mais reduzidas são consideradas ambas lesões índice.<sup>105</sup> De outro modo, a avaliação do comportamento biológico de uma lesão tumoral mediante o seu volume apresenta-se como estratégia algo redutora, mesmo que lesões de reduzidas dimensões caracteristicamente apresentem melhor prognóstico.<sup>106</sup> Embora o CaP seja considerado uma doença multifocal, os múltiplos pequenos focos podem representar doença clinicamente insignificativa e, por isso, com baixo impacto na progressão da doença.<sup>106</sup> Surpreendentemente, o estudo de Haffner *et al.*<sup>107</sup> comprova o contrário ao revelar que o clone letal provém de um foco pequeno e de baixo grau no tumor primário. Aliás, num estudo mais antigo já se questionava se os depósitos metastáticos derivavam realmente de uma lesão índice.<sup>108</sup> Independentemente destas observações colocarem em causa a teoria da lesão índice, reforça-se a necessidade de efectuar-se uma caracterização de qualquer lesão tumoral do ponto de vista genético, a fim de seleccionar condignamente os candidatos a terapêuticas focais.

A selecção dos candidatos constituiu indubitavelmente um dos maiores desafios. A localização e caracterização da(s) lesão(ões) por intermédio da biopsia e das técnicas imagiológicas afigura-se como o alicerce de todo este processo. A biopsia prostática guiada por EcoTR constitui a modalidade frequentemente utilizada no diagnóstico de CaP, ainda que a mesma não possa prever com fiabilidade suficiente a extensão do tumor e, por esta razão, seja considerada inadequada para efeitos de selecção de candidatos para as terapêuticas focais.<sup>109</sup> Inclusivamente, as biopsias de saturação falham quando se pretende uma caracterização mais aprofundada da extensão da doença.<sup>85</sup> Efectivamente, a TPMB constitui a modalidade amplamente aceite por vários grupos consenso e com valor assumidamente comprovado em vários estudos.<sup>106,109</sup> Todavia, esta modalidade não está isenta de riscos e complicações, destacando-se a retenção urinária aguda e o risco de infecção. Adicionalmente, naqueles indivíduos que pelas características histológicas não sejam candidatos a terapêutica focal, a TPMB aumenta a morbidade da PR. Além da necessidade de anestesia geral para a sua realização, o elevado custo do procedimento são factores a ter em consideração.<sup>106</sup> Tal como foi mencionado no capítulo dedicado a esta temática, a RMNmp poderá ter um papel importante na localização e caracterização das lesões suspeitas e, conseqüentemente, permite direccionar as biopsias para as referidas lesões. Contudo, mesmo que identificadas pelos mais sofisticados métodos imagiológicos, lesões localizadas na parte anterior ou apical, por limitações técnicas, não podem ser adequadamente tratadas.<sup>22,109</sup>

Actualmente não existem critérios *standard* para definir a persistência ou progressão da doença.<sup>105</sup> O Grupo Consenso Delphi<sup>96</sup> com intuito de facilitar a comparação entre estudos delineou um esquema de *follow-up* padrão que se assemelha aos protocolos de vigilância activa.<sup>3</sup> Contrariamente a estes, a realização do toque rectal ganha pouca utilidade neste tipo de abordagem. Embora esteja preconizada a mensuração do PSA ao longo do *follow-up*, o papel deste biomarcador ainda não está decretado, uma vez que a definição de recorrência bioquímica ainda não está estabelecida.<sup>6,96,106</sup> Embora com valor questionável, 8 estudos

definiram a recidiva bioquímica em função dos critérios de Phoenix e 5 em função dos critérios da ASTRO. Adicionalmente, noutros estudos foram adoptadas definições de recidiva bioquímica diferentes. A discrepância na apresentação destes dados dificulta a realização de uma análise comparativa quer entre estudos e, de uma forma mais global, entre técnicas. Tendo em conta o parâmetro em discussão, faz todo o sentido concentrar a atenção em estudos que tiveram um *follow-up* mais prolongado. El Fegoun *et al.*<sup>22</sup> obtiveram uma BDFS aos 5 e 10 anos de 90% e 38%, respectivamente. Por sua vez, no estudo de Onik *et al.*,<sup>37</sup> com uma média de *follow-up* de 10,1 anos, 89% dos pacientes submetidos a crioterapia focal encontravam-se livres de recidiva bioquímica. Ainda, no estudo de Nguyen *et al.*,<sup>58</sup> com uma média de 5,1 anos de seguimento, a BDFS, definida pela combinação dos critérios de Phoenix e velocidade de PSA maior que 0,75 ng/mL, foi de 91,9% e 86,2% aos 5 e 8 anos, respectivamente. Correlacionando o risco com o resultados em termos BDFS, verificou-se que os piores resultados foram obtidos junto dos indivíduos com doença de intermédio e, principalmente, de elevado risco.<sup>18,37,58</sup>

A confirmação histológica de ablação completa na área tratada considera-se como uma medida essencial nos homens submetidos a terapêutica focal. Contudo, devido aos erros aleatórios e sistemáticos inerentes à biopsia transrectal, a TPMB surge como o método mais eficaz na confirmação da eficácia do tratamento.<sup>6</sup> A RMN, mais concretamente a RMNmp, assume um papel preponderante nesta mesma vigilância, suplantando a abordagem convencional baseada apenas nos estudos histológicos.<sup>78,96</sup>

Na literatura não há consenso sobre o que se considera controlo da doença no âmbito das terapêuticas focais, permanecendo a dúvida se deve ser considerado na ausência de qualquer cancro ou apenas cancro clinicamente significativo, em qualquer localização ou simplesmente confinado à área tratada.<sup>27</sup> No estudo de Van Velthoven *et al.*,<sup>27</sup> considerou-se apenas recorrência a existência de biopsia positiva na área tratada ou nos casos em que fosse necessário terapêutica de resgate ou terapêutica hormonal durante o *follow-up*. Valerio *et al.*<sup>6</sup> definem falência terapêutica quando existe alteração na estratégia terapêutica, de focal para ablação de toda a glândula, permitindo assim uma comparação realística com os tratamentos *standard*. Por sua vez, na óptica do *International Multidisciplinary Consensus on Trial Design*,<sup>68</sup> a existência de cancro com SG de alto grau, a persistência de CaP com grau semelhante ou inferior na mesma área ou sempre que seja necessário tratamento adicional para além das terapêuticas focais deverá ser interpretado como falência terapêutica. Focos de baixo grau (3+3) e de volume reduzido (<3 mm) encontrados fora da área tratada não são considerados definidores de falência terapêutica. Ademais, a existência destes focos tumorais deverá ser intitulada de "falência de selecção".<sup>68</sup> Talvez devido à indefinição sobre aquilo que se considera controlo da doença, a exposição dos resultados nos diferentes estudos relativamente a este parâmetro foi um pouco heterogénea. Nalguns estudos foi feita a distinção entre a localização das lesões, enquanto noutros apenas foi mencionada a totalidade de casos com biopsia positiva. Tendo em conta a definição de recorrência

adoptada pelo *International Multidisciplinary Consensus on Trial Design* e, considerando apenas os estudos onde foi feita esta diferenciação, entre 0% e 33,3% dos indivíduos tiveram recorrência local. Globalmente, considerando o lado tratado e o não tratado, a recorrência variou entre 3,7% e 100%, apesar do estudo onde se verificou a recorrência em todos os homens<sup>43</sup> tenha apenas incluído 6 participantes. Como o número de estudos não é muito significativo, as amostras são reduzidas e existe uma discrepância na forma de apresentação de resultados quanto a este parâmetro, sugere-se a consulta das respectivas tabelas de resultados (Tabela 1)(Tabela 2)(Tabela 3)(Tabela 4)(Tabela 5)(Tabela 6).

De um modo generalista, quando comparadas com as abordagens convencionais, as terapêuticas focais são rotuladas como sendo mais inócuas sob o ponto de vista dos efeitos secundários. Contudo, no estudo de Barret *et al.*<sup>25</sup>, após 12 meses de tratamento, assistiu-se ao agravamento do *score* IIEF-5 em qualquer uma das modalidades terapêuticas estudadas e do *score* IPSS entre os indivíduos submetidos a HIFU e braquiterapia. Por outro lado, Cosset *et al.*<sup>57</sup> constataram que, embora se tenha registado uma redução inicial no *score* IIEF-5, a recuperação foi mais rápida no grupo submetido a terapêutica focal.

A infecção e a retenção urinárias, a estenose uretral, a disúria e a hematúria foram as complicações mais frequentemente reportadas nos estudos analisados.

A continência urinária foi avaliada em alguns estudos mediante a aplicação de questionário padronizado, enquanto que na maioria este parâmetro foi mensurado sem utilização desta ferramenta. Em 15 estudos consideram-se continentes todos pacientes que não utilizavam penso, ao passo que apenas 1 estabeleceu como continência a inexistência de perdas de urina. Outros 4 apresentaram simultaneamente dados relativos a estes dois parâmetros. Em 8 estudos foram mencionados os resultados obtidos independentemente da inexistência de qualquer referência ao que os investigadores consideraram como continência. Ainda, em 10 estudos não foram apresentados quaisquer valores relacionados com este parâmetro. Tendo em conta a última avaliação realizada em cada estudo, entre 60% a 100% dos indivíduos não utilizava penso. Mantendo o mesmo critério, dos 1194 indivíduos que inicialmente eram considerados continentes, 1181 (98,9%) não utilizavam penso. Por outro lado, a percentagem de indivíduos que não manifestava qualquer perda oscilou entre 83% e 100%. Verificou-se que dos 185 indivíduos que inicialmente estavam sem perdas, 170 (91,9%) mantinham inalterado este parâmetro.

Em relação à função eréctil, em 18 estudos foi utilizado o questionário IIEF-5, em 3 o IIEF-15 e noutros 2 o *Brief Male Sexual Function Inventory* (BMSFI) (Anexo 7). Em 7 estudos foram apresentados resultados relativos ao parâmetro em análise, mesmo sem utilização de qualquer questionário padronizado. Nestes, com excepção do estudo de Ward & Jones<sup>34</sup> onde apenas foram considerados potentes os homens com erecções espontâneas, classificou-se como não tendo disfunção eréctil qualquer homem capaz de ter erecções suficientes para penetração vaginal, independentemente da utilização de agentes orais. Nos estudos onde foi feita aplicação de questionário, de um modo geral, 84,7% (383/452) dos homens mantiveram

inalterada esta função. Entre os indivíduos avaliados com o questionário IIEF-5, 192 dos 242 (82,3%) foram considerados potentes. Quando analisados os resultados obtidos em cada um dos estudos onde foi aplicado questionário padronizado, os valores oscilaram entre 33% e 100%, embora o estudo com valor mais baixo<sup>43</sup> tenha integrado apenas 6 pacientes. Já entre aqueles onde não foi utilizado qualquer tipo de questionário, a percentagem de indivíduos com preservação da função erétil variou entre 55,2% e 95%. Considerando apenas os melhores resultados de cada estudo, dos 507 indivíduos, 343 (67,7%) foram categorizados como potentes.

Apesar dos bons resultados aqui evidenciados a curto prazo, o tempo de *follow-up* bastante reduzido em alguns estudos analisados não permite saber com grau de certeza suficiente se estas estratégias terão a longo prazo resultados igualmente satisfatórios, quer em termos oncológicos quer do ponto de vista funcional. Excluindo os 3 estudos onde o efeito da ablação foi confirmado mediante análise dos espécimes resultantes da PR,<sup>24,26,52</sup> a duração do *follow-up* variou entre 0 meses<sup>33</sup> até um máximo de 18 anos.<sup>37</sup> Juntamente, o número de participantes bastante reduzido de alguns estudos não permite uma extrapolação de resultados para a população em geral. Esta situação foi mais frequente entre as técnicas mais recentes e por isso ainda muito pouco estudadas, designadamente a terapia fotodinâmica, a terapia a laser e a EI. Efectivamente, os estudos sinalizados com menor número de participantes utilizaram o laser como modalidade terapêutica. Entre os mesmos, o estudo de menores dimensões tinha apenas 1 indivíduo,<sup>49</sup> ao passo que o de maiores dimensões tinha 12.<sup>50</sup> Opondo-se a este cenário, a crioterapia foi a modalidade terapêutica que integrou estudos com maior número de participantes. Aliás, de um universo de 2595 indivíduos distribuídos pelos 35 estudos analisados, 1737 (66,9%) foram submetidos a crioablação focal.

Os estudos clínicos sobre terapêuticas focais em humanos não são muito numerosos e as diferentes metodologias adoptadas em cada um tornam praticamente impossível fazer uma comparação de resultados entre as diferentes abordagens terapêuticas, quer do ponto de vista oncológico, quer do ponto de vista funcional. Nos estudos analisados, embora apenas um tenha reunido quatro técnicas diferentes, não foram individualizados dados relativos aos parâmetros em causa.<sup>25</sup>

Em 2 estudos foi efectuada uma análise comparativa entre aquilo que se denomina abordagem focal e o tratamento de toda a glândula.<sup>18,34</sup> Relativamente à BDFS e percentagem de biopsias positivas, em ambos obtiveram-se resultados sobreponíveis entre as duas abordagens. Por outro lado, no estudo de Muto *et al.*<sup>18</sup> constatou-se que a frequência de estenose uretral e infecção urinária foi maior no grupo que recebeu tratamento de toda a glândula. No entanto, quando comparadas as médias do *score* IPSS aos 6 e 12 meses após tratamento, não se registou diferença estatisticamente significativa entre as duas abordagens ( $p=0,1935$  e  $p=0,6827$ , respectivamente). Por sua vez, Ward & Jones<sup>34</sup> concluíram que a percentagem de disfunção erétil "de novo" foi mais elevada naqueles submetidos a

tratamento de toda a glândula (67,6%) comparativamente com os que receberam tratamento focal (41,9%).

Finalmente, a eficácia de cada terapia deve ser balanceada com os seus custos a fim de estabelecer comparações com as abordagens convencionais. Mesmo na ausência de protocolos padronizados, os custos potenciais associados às terapêuticas focais não devem ser subestimados. A realização da RMNmp, a TPMB, o tratamento em si e o *follow-up* meticuloso são actividades por si só bastante onerosas.<sup>105</sup>

À semelhança do que ocorre na vigilância activa, o *follow-up* prolongado e bastante exaustivo poderá ser causa de ansiedade. Deste modo, não será despropositado que os níveis de ansiedade sejam um parâmetro a avaliar em futuros estudos alvo.

## 7. Conclusão

As terapêuticas focais assumem-se como uma resposta intermédia entre a vigilância activa e o tratamento de toda a glândula.

Inerentes a esta abordagem terapêutica existem algumas controvérsias e indefinições, principalmente no que concerne à selecção dos candidatos ideais e ao *follow-up*. Nestas circunstâncias, exige-se que num futuro próximo sejam desenvolvidos estudos que possam evidenciar quais as melhores estratégias. Da mesma forma, as definições de sucesso ou falha terapêutica, bem como a necessidade re-tratamento ainda não estão estabelecidas.

O *International Multidisciplinary Consensus on Trial Design* já propôs um conjunto de directrizes com o intuito de padronizar estudos futuros e, conseqüentemente, facilitar a comparação de resultados entre os mesmos, sobretudo entre técnicas.

Actualmente, as técnicas mais estudadas são o HIFU e a crioterapia. Os resultados apresentados neste trabalho são bastante encorajadores, principalmente os relativos às técnicas em causa. Aliás, um estudo de grandes dimensões referente a pacientes submetidos a crioterapia focal vem dar alguma consistência a esta observação.

Dado o estado da arte, impõem-se num futuro próximo a realização de estudos prospectivos, preferencialmente multicêntricos, que comparem as abordagens convencionais com qualquer uma das terapêuticas aqui mencionadas, com o intuito fomentar a mudança de paradigma no que diz respeito ao tratamento do CaP localizado de baixo grau.

As terapêuticas focais ainda estão a dar os seus primeiros passos. Todavia, estou convicto de que num futuro muito próximo as mesmas serão alvo de muito mais estudos e, quiçá, uma abordagem terapêutica frequentemente utilizada.

Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado  
Presente ou Futuro?

## Bibliografia

1. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013;31(2):155-67.
2. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013.
3. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Bergh RCNvd, Bolla M, Casteren NJv, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2014. In: *European Association of Urology Guidelines - 2014 [Internet]*. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology. Available from: <http://www.uroweb.org/guidelines/>.
4. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Medical care*. 2013;51(4):295-300.
5. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):23-34.
6. Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, Lawrentschuk N, Lazzeri M, Montironi R, et al. The Role of Focal Therapy in the Management of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology*. 2014;66(4):732-51.
7. Lecornet E, Ahmed HU, Moore CM, Emberton M. Conceptual basis for focal therapy in prostate cancer. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2010;24(5):811-8.
8. Bostwick DG, Waters DJ, Farley ER, Meiers I, Rukstalis D, Cavanaugh WA, et al. Group consensus reports from the Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinoma, Celebration, Florida, February 24, 2006. *Urology*. 2007;70(6 Suppl):42-4.
9. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, et al. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Critical Appraisal of Rationale and Modalities. *The Journal of urology*. 2007;178(6):2260-7.
10. Taneja SS, Mason M. Candidate selection for prostate cancer focal therapy. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2010;24(5):835-41.
11. 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. *Surgical Oncology*. 2009;18(3):219-32.

12. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(1):191-9.
13. Haar GT, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2007;23(2):89-104.
14. Lecornet E, Moore C, Ahmed HU, Emberton M. Focal therapy for prostate cancer: Fact or fiction? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2010;28(5):550-6.
15. Jácome-Pita FX, Sánchez-Salas R, Barret E, Amaruch N, Gonzalez-Enguita C, Cathelineau X. Focal therapy in prostate cancer: the current situation. *ecancermedicalscience*. 2014;8:435.
16. Marien A, Gill I, Ukimura O, Betrouni N, Villers A. Target ablation--image-guided therapy in prostate cancer. *Urologic oncology*. 2014;32(6):912-23.
17. Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, Coleman JA, Hricak H, Scardino PT, et al. New treatments for localized prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6 Suppl):S36-43.
18. Muto S, Yoshii T, Saito K, Kamiyama Y, Ide H, Horie S. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38(3):192-9.
19. Murat FJ, Cherasse A, Poissonnier L, Pricaz E, Kulisa M, Chapelon JY, et al. Focal Therapy of Prostate Cancer (PCA) with HIFU: Influence on Erectil Dysfunction (ED). *European Urology Supplements*. 2009;8(4):334.
20. Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, Sahu M, Scott R, Allen C, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. *The Journal of urology*. 2011;185(4):1246-54.
21. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(6):622-32.
22. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, Soon S, Cathelineau X, Rozet F, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2011;37(2):213-9; discussion 20-2.
23. Dickinson L, Ahmed HU, McCartan N, Freeman A, Kirkham A, Allen C, et al. Medium term outcomes following primary focal therapy using HIFU for localised prostate cancer. *BJU international*. 2012;109:6-.
24. Chopra R, Colquhoun A, Burtnyk M, N'Djin W A, Kobelevskiy I, Boyes A, et al. MR imaging-controlled transurethral ultrasound therapy for conformal treatment of prostate tissue: initial feasibility in humans. *Radiology*. 2012;265(1):303-13.

25. Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, Galiano M, Cosset JM, Validire P, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63(4):618-22.
26. Napoli A, Anzidei M, De Nunzio C, Cartocci G, Panebianco V, De Dominicis C, et al. Real-time Magnetic Resonance-guided High-intensity Focused Ultrasound Focal Therapy for Localised Prostate Cancer: Preliminary Experience. *European Urology.* 2013;63(2):395-8.
27. Van Velthoven R, Aoun F, Limani K, Narahari K, Lemort M, Peltier A. Primary Zonal High Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: Results of a Prospective Phase IIa Feasibility Study. *Prostate cancer.* 2014;2014:756189.
28. Gomez-Veiga F, Martinez-Breijo S, Solsona-Narbon E, Hernandez C, Ciudin A, Ribal MJ, et al. Focal therapy for prostate cancer. Alternative treatment. *Actas urologicas espanolas.* 2014;38(7):465-75.
29. Bahn DK, Silverman P, Lee F, Sr., Badalament R, Bahn ED, Rewcastle JC. Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2006;20(9):688-92.
30. Lambert EH, Bolte K, Masson P, Katz AE. Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology.* 2007;69(6):1117-20.
31. Ellis DS, Manny TB, Jr., Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology.* 2007;70(6 Suppl):9-15.
32. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J. "Male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation. *Urology.* 2007;70(6 Suppl):16-21.
33. Truesdale MD, Cheetham PJ, Hruby GW, Wenske S, Conforto AK, Cooper AB, et al. An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral nerve-sparing cryoablation for prostate cancer: recommendations for follow up. *Cancer journal (Sudbury, Mass).* 2010;16(5):544-9.
34. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU international.* 2012;109(11):1648-54.
35. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, Hung AJ, Silverman P, Gross ME, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol.* 2012;62(1):55-63.
36. Hale Z, Miyake M, Palacios DA, Rosser CJ. Focal cryosurgical ablation of the prostate: a single institute's perspective. *BMC urology.* 2013;13:2.
37. Onik G, Barrie K, Miessau M, Bostwick D, Vaughan D, Brady J, et al. Long-Term Results of Optimized Focal Therapy for Prostate Cancer: Average 10-Year Follow-Up in 70 Patients. *Journal of Men's Health.* 2014;11(2):64-74.

38. Durand M, Barret E, Galiano M, Rozet F, Sanchez-Salas R, Ahallal Y, et al. Focal cryoablation: a treatment option for unilateral low-risk prostate cancer. *BJU international*. 2014;113(1):56-64.
39. Barqawi AB, Stoimenova D, Krughoff K, Eid K, O'Donnell C, Phillips JM, et al. Targeted Focal Therapy for the Management of Organ Confined Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2014;192(3):749-53.
40. Bozzini G, Colin P, Betrouni N, Nevoux P, Ouzzane A, Puech P, et al. Photodynamic therapy in urology: What can we do now and where are we heading? *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2012;9(3):261-73.
41. Arumainayagam N, Moore CM, Ahmed HU, Emberton M. Photodynamic therapy for focal ablation of the prostate. *World journal of urology*. 2010;28(5):571-6.
42. Eggener SE, Coleman JA. Focal Treatment of Prostate Cancer with Vascular-Targeted Photodynamic Therapy. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2008;8.
43. Moore CM, Nathan TR, Lees WR, Mosse CA, Freeman A, Emberton M, et al. Photodynamic therapy using meso tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer. *Lasers in surgery and medicine*. 2006;38(5):356-63.
44. Arumainayagam N, Allen C, Moore CM, Barber N, Hindley R, Muir G, et al. Tookad® soluble (Padeliporfin) second generation vascular targeted photodynamic therapy (VTP) for prostate cancer: Safety and feasibility. *European Urology Supplements*. 2010;9(2):294.
45. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, Villers A, Allen C, Scherz A, et al. TOOKAD((R)) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU international*. 2013;112(6):766-74.
46. Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir G, Barber N, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localized prostate cancer using WST11-Vascular Targeted Photodynamic (VTP) therapy. *BJU international*. 2014.
47. Colin P, Mordon S, Nevoux P, Marqa MF, Ouzzane A, Puech P, et al. Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Definition, Needs, and Future. *Advances in Urology*. 2012;2012:10.
48. Lee T, Mendhiratta N, Sperling D, Lepor H. Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials, and our initial experience. *Reviews in urology*. 2014;16(2):55-66.
49. Atri M, Gertner MR, Haider MA, Weersink RA, Trachtenberg J. Contrast-enhanced ultrasonography for real-time monitoring of interstitial laser thermal therapy in the focal treatment of prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal*. 2009;3(2):125-30.

50. Lindner U, Weersink RA, Haider MA, Gertner MR, Davidson SR, Atri M, et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *The Journal of urology*. 2009;182(4):1371-7.
51. Raz O, Haider MA, Davidson SR, Lindner U, Hlasny E, Weersink R, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;58(1):173-7.
52. Lindner U, Lawrentschuk N, Weersink RA, Davidson SR, Raz O, Hlasny E, et al. Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: validation of focal therapy and imaging accuracy. *Eur Urol*. 2010;57(6):1111-4.
53. Oto A, Sethi I, Karczmar G, McNichols R, Ivancevic MK, Stadler WM, et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology*. 2013;267(3):932-40.
54. Langley S, Ahmed HU, Al-Qaisieh B, Bostwick D, Dickinson L, Veiga FG, et al. Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU international*. 2012;109 Suppl 1:7-16.
55. Tong WY, Cohen G, Yamada Y. Focal low-dose rate brachytherapy for the treatment of prostate cancer. *Cancer Management and Research*. 2013;5:315-25.
56. Zelefsky M. Assessing the Potential for Reduced Toxicity Using Focal Brachytherapy in Early Stage, Low Volume Prostate Cancer. United States of America: U.S. National Institutes of Health; 2014 [updated 29 Oct. 2014]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01354951>.
57. Cosset J-M, Cathelineau X, Wakil G, Pierrat N, Quenzer O, Prapotnich D, et al. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: A pilot study. *Brachytherapy*. 2013;12(4):331-7.
58. Nguyen PL, Chen M-H, Zhang Y, Tempany CM, Cormack RA, Beard CJ, et al. Updated Results of Magnetic Resonance Imaging Guided Partial Prostate Brachytherapy for Favorable Risk Prostate Cancer: Implications for Focal Therapy. *The Journal of urology*. 2012;188(4):1151-6.
59. Lu DS, Kee ST, Lee EW. Irreversible electroporation: ready for prime time? *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2013;16(4):277-86.
60. Jiang C, Qin Z, Bischof J. Membrane-targeting approaches for enhanced cancer cell destruction with irreversible electroporation. *Annals of biomedical engineering*. 2014;42(1):193-204.
61. Canatella PJ, Black MM, Bonnicksen DM, McKenna C, Prausnitz MR. Tissue electroporation: quantification and analysis of heterogeneous transport in multicellular environments. *Biophysical journal*. 2004;86(5):3260-8.

62. Kim H-B, Sung C-K, Baik KY, Moon K-W, Kim H-S, Yi J-H, et al. Changes of apoptosis in tumor tissues with time after irreversible electroporation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;435(4):651-6.
63. Rubinsky J, Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Optimal parameters for the destruction of prostate cancer using irreversible electroporation. *The Journal of urology*. 2008;180(6):2668-74.
64. Valerio M, Dickinson L, Ali A, Ramachandran N, Donaldson I, Freeman A, et al. A prospective development study investigating focal irreversible electroporation in men with localised prostate cancer: Nanoknife Electroporation Ablation Trial (NEAT). *Contemporary Clinical Trials*. 2014;39(1):57-65.
65. Brausi MA, Giliberto GL, Simonini GL, Botticelli L, Di Gregorio C. Irreversible Electroporation (IRE), a Novel Technique for Focal Ablation of Prostate Cancer (PCA): Results of a Interim Pilot Study in Low Risk Patients with PCA. *European Urology Supplements*. 2011;10(2):300.
66. Dickinson CL, Valerio M, Ahmed HU, Freeman A, Allen C, Emberton M. Early clinical experience of focal therapy for localised prostate cancer using irreversible electroporation. *European Urology Supplements*. 2013;12(1):e584.
67. Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, Dickinson L, Ponsky L, Shnier R, et al. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2014;17(4):343-7.
68. van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, Bangma CH, Barret E, Crouzet S, et al. Focal Therapy in Prostate Cancer: International Multidisciplinary Consensus on Trial Design. *European Urology*. 2014;65(6):1078-83.
69. Singh PB, Anele C, Dalton E, Barbouti O, Stevens D, Gurung P, et al. Prostate Cancer Tumour Features on Template Prostate-mapping Biopsies: Implications for Focal Therapy. *European Urology*. 2014;66(1):12-9.
70. Junker D, De Zordo T, Quentin M, Ladurner M, Bektic J, Horniger W, et al. Real-Time Elastography of the Prostate. *BioMed Research International*. 2014;2014:11.
71. Ahmed HU, Akin O, Coleman JA, Crane S, Emberton M, Goldenberg L, et al. Transatlantic Consensus Group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. *BJU international*. 2012;109(11):1636-47.
72. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic Contrast Enhanced, Pelvic Phased Array Magnetic Resonance Imaging of Localized Prostate Cancer for Predicting Tumor Volume: Correlation With Radical Prostatectomy Findings. *The Journal of urology*. 2006;176(6):2432-7.

73. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2009;74(5):1094-9.
74. Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level—Can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urologic oncology*. 2014;32(1):45.e17-45.e22.
75. Dianat SS, Carter HB, Macura KJ. Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer. *Urologic oncology*. 2014;32(1):39.e1-10.
76. Yamamura J, Salomon G, Buchert R, Hohenstein A, Graessner J, Huland H, et al. MR Imaging of Prostate Cancer: Diffusion Weighted Imaging and (3D) Hydrogen 1 (H) MR Spectroscopy in Comparison with Histology. *Radiology Research Practice*. 2011;2011:616852.
77. Kobus T, Hambrock T, Hulsbergen-van de Kaa CA, Wright AJ, Barentsz JO, Heerschap A, et al. In Vivo Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness Using Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging at 3 T with an Endorectal Coil. *European Urology*. 2011;60(5):1074-80.
78. Muller BG, van den Bos W, Brausi M, Cornud F, Gontero P, Kirkham A, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: a Delphi consensus project. *BJU international*. 2014;114(5):698-707.
79. Mayes JM, Mouraviev V, Sun L, Tsivian M, Madden JF, Polascik TJ. Can the conventional sextant prostate biopsy accurately predict unilateral prostate cancer in low-risk, localized, prostate cancer? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2011;29(2):166-70.
80. Tsivian M, Kimura M, Sun L, Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Predicting unilateral prostate cancer on routine diagnostic biopsy: sextant vs extended. *BJU international*. 2010;105(8):1089-92.
81. Sinnott M, Falzarano SM, Hernandez AV, Jones JS, Klein EA, Zhou M, et al. Discrepancy in prostate cancer localization between biopsy and prostatectomy specimens in patients with unilateral positive biopsy: implications for focal therapy. *The Prostate*. 2012;72(11):1179-86.
82. Jung AJ, Coakley FV, Shinohara K, Carroll PR, Kurhanewicz J, Cowan JE, et al. Local staging of prostate cancer: comparative accuracy of T2-weighted endorectal MR imaging and transrectal ultrasound. *Clinical imaging*. 2012;36(5):547-52.
83. Miano R, De Nunzio C, Kim FJ, Rocco B, Gontero P, Vicentini C, et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy for predicting the final laterality of prostate cancer: are they reliable enough to select patients for focal therapy? Results from a multicenter international study. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2014;40(1):16-22.

84. Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, Moore CM, Nevoux P, Barratt D, et al. The Accuracy of Different Biopsy Strategies for the Detection of Clinically Important Prostate Cancer: A Computer Simulation. *The Journal of urology*. 2012;188(3):974-80.
85. Falzarano SM, Zhou M, Hernandez AV, Moussa AS, Jones JS, Magi-Galluzzi C. Can Saturation Biopsy Predict Prostate Cancer Localization in Radical Prostatectomy Specimens: A Correlative Study and Implications for Focal Therapy. *Urology*. 2010;76(3):682-7.
86. Gallina A, Maccagnano C, Suardi N, Capitanio U, Abdollah F, Raber M, et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU international*. 2012;110(2 Pt 2):E64-8.
87. Berg KD, Toft BG, Roder MA, Brasso K, Vainer B, Iversen P. Is it possible to predict low-volume and insignificant prostate cancer by core needle biopsies? *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2013;121(4):257-65.
88. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Current opinion in urology*. 2013;23(1):43-50.
89. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SAW, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Men With Repeat Negative Biopsies and Increased Prostate Specific Antigen. *The Journal of urology*. 2010;183(2):520-8.
90. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: An essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2008;26(5):506-10.
91. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Andreini H, Taubenslag W, Curtis R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010;13(1):71-7.
92. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4321-6.
93. Ahmed HU, Hu Y, Carter T, Arumainayagam N, Lecornet E, Freeman A, et al. Characterizing Clinically Significant Prostate Cancer Using Template Prostate Mapping Biopsy. *The Journal of urology*. 2011;186(2):458-64.
94. Barqawi AB, Rove KO, Gholizadeh S, O'Donnell CI, Koul H, Crawford ED. The Role of 3-Dimensional Mapping Biopsy in Decision Making for Treatment of Apparent Early Stage Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2011;186(1):80-5.
95. Barzell WE, Melamed MR. Appropriate Patient Selection in the Focal Treatment of Prostate Cancer: The Role of Transperineal 3-Dimensional Pathologic Mapping of the Prostate—A 4-Year Experience. *Urology*. 2007;70(6, Supplement 1):S27-S35.

96. Muller BG, van den Bos W, Brausi M, Futterer JJ, Ghai S, Pinto PA, et al. Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project. *World journal of urology*. 2015.
97. Barret E, Harvey-Bryan KA, Sanchez-Salas R, Rozet F, Galiano M, Cathelineau X. How to diagnose and treat focal therapy failure and recurrence? *Current opinion in urology*. 2014;24(3):241-6.
98. Rajput AB, Miller MA, De Luca A, Boyd N, Leung S, Hurtado-Coll A, et al. Frequency of the TMPRSS2:ERG gene fusion is increased in moderate to poorly differentiated prostate cancers. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(11):1238-43.
99. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *The Journal of urology*. 2012;187(3):795-801.
100. Day JR, Jost M, Reynolds MA, Groskopf J, Rittenhouse H. PCA3: From basic molecular science to the clinical lab. *Cancer Letters*. 2011;301(1):1-6.
101. Morgan R, Boxall A, Bhatt A, Bailey M, Hindley R, Langley S, et al. Engrailed-2 (EN2): a tumor specific urinary biomarker for the early diagnosis of prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(5):1090-8.
102. De Visschere PJ, De Meerleer GO, Futterer JJ, Villeirs GM. Role of MRI in follow-up after focal therapy for prostate carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(6):1427-33.
103. Rouviere O, Girouin N, Glas L, Ben Cheikh A, Gelet A, Mege-Lechevallier F, et al. Prostate cancer transrectal HIFU ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *European radiology*. 2010;20(1):48-55.
104. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(5):1180-6.
105. Giannarini G, Gandaglia G, Montorsi F, Briganti A. Will focal therapy remain only an attractive illusion for the primary treatment of prostate cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1299-301.
106. Mearini L, Porena M. Pros and Cons of Focal Therapy for Localised Prostate Cancer. *Prostate cancer*. 2011;2011.
107. Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(11):4918-22.

108. Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nature medicine*. 2009;15(5):559-65.

109. de la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, Johansen TB, Brausi M, Emberton M, et al. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2010;24(5):775-80.

# **Anexo 1: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) - Version 4**

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the **past 7 days**.

	<b>PHYSICAL WELL-BEING</b>	Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

	<b>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</b>	Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

<b>EMOTIONAL WELL-BEING</b>		<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some-what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

<b>FUNCTIONAL WELL-BEING</b>		<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some-what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

	<b>ADDITIONAL CONCERNS</b>	<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some-what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
C2	I am losing weight	0	1	2	3	4
C6	I have a good appetite	0	1	2	3	4
P1	I have aches and pains that bother me	0	1	2	3	4
P2	I have certain parts of my body where I experience pain	0	1	2	3	4
P3	My pain keeps me from doing things I want to do	0	1	2	3	4
P4	I am satisfied with my present comfort level	0	1	2	3	4
P5	I am able to feel like a man	0	1	2	3	4
P6	I have trouble moving my bowels	0	1	2	3	4
P7	I have difficulty urinating	0	1	2	3	4
BL2	I urinate more frequently than usual	0	1	2	3	4
P8	My problems with urinating limit my activities	0	1	2	3	4
BL5	I am able to have and maintain an erection	0	1	2	3	4

## **Anexo 2: International Prostate Symptom Score (IPSS)**

Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado Presente ou Futuro?

In the past month	Not at all	Less than 1 in 5 times	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	Your score
<b>1. Incomplete Emptying</b> How often have you had the sensation of not emptying your bladder?	0	1	2	3	4	5	
<b>2. Frequency</b> How often have you had to urinate less than every two hours?	0	1	2	3	4	5	
<b>3. Intermittency</b> How often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
<b>4. Urgency</b> How often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
<b>5. Weak stream</b> How often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
<b>6. Straining</b> How often have you had to strain to start urination?	0	1	2	3	4	5	
	None	1 Time	2 Times	3 Times	4 Times	5 Times	
<b>7. Nocturia</b> How many times did you typically get up at night to urinate?	0	1	2	3	4	5	
<b>Total IPSS Score</b>							

Score:

1-7: Mild

8-19: Moderate

20-35: Severe

Quality of Life Due to Urinary Symptoms	Delighted	Pleased	Mostly Satisfied	Mixed	Mostly Dissatisfied	Unhappy	Terrible
If you were to spend the rest of your life with your urinary condition just the way it is now, how would you feel about that?	0	1	2	3	4	5	6

## **Anexo 3: University of California, Los Angeles-Expanded Prostate Cancer Index Composite (UCLA-EPIC) - Urinary Function**

## URINARY FUNCTION

This section is about urinary habits. Please consider **ONLY THE LAST 4 WEEKS**

1. Over the **past 4 weeks**, how often have you leaked urine?
  - More than once day.....1
  - About once a day .....2
  - More than once a week.....3
  - About once a week.....4
  - Rarely or never.....5
  
2. Over the **past 4 weeks**, how often have you urinated blood?
  - More than once day.....1
  - About once a day .....2
  - More than once a week.....3
  - About once a week.....4
  - Rarely or never.....5
  
3. Over the **past 4 weeks**, how often have you had pain or burning with urination?
  - More than once day.....1
  - About once a day .....2
  - More than once a week.....3
  - About once a week.....4
  - Rarely or never.....5
  
4. Which of the following best describes your urinary control **during the last 4 weeks**?
  - No urinary control whatsoever .....1
  - Frequent dribbling.....2
  - Occasional dribbling.....3
  - Total control.....4
  
5. How many pads or adult diapers per day did you usually use to control leakage **during the last 4 weeks**?
  - None.....0
  - 1 pad per day.....1
  - 2 pads per day.....2
  - 3 or more pads per day.....3

6. How big a problem, if any, has each of the following been for you **during the last 4 weeks?**

	No Problem	Very Small Problem	Small Problem	Moderate Problem	Big Problem
a. Dripping or leaking urine	0	1	2	3	4
b. Pain or burning on urination	0	1	2	3	4
c. Bleeding with urination	0	1	2	3	4
d. Weak urine stream or incomplete emptying	0	1	2	3	4
e. Waking up to urinate	0	1	2	3	4
f. Need to urinate frequently during the day					

7. Overall, how big a problem has your urinary function been for you **during the last 4 weeks?**

- No problem.....1
- Very small problem.....2
- Small problem.....3
- Moderate problem.....4
- Big problem.....5

Terapêuticas Focais no Tratamento do Carcinoma da Próstata Localizado Presente ou Futuro?

## **Anexo 4: International Continenence Score (ICS)**

1. Please write in your date of birth:

Female

Male

2. Are you (tick one):

We would like to find out about your urinary symptoms and we are very grateful that you can help us by filling in this questionnaire. Please answer each question, thinking about symptoms you have experienced in the last month.

You will see that some questions ask how often you have a symptom:

Occasionally = less than one third of the time

Sometimes = between one and two thirds of the time

Most of the time = more than two thirds of the time

Please put a tick in one box for each question

<b>V1</b> Is there a delay before you can start to urinate?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>V2</b> Do you have to strain to continue urinating?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>V3</b> Would you say that the strength of your urinary stream is...	Normal	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally reduced	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes reduced	<input type="checkbox"/>	2
	Reduced most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	Reduced all of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>V4</b> Do you stop and start more than once while you urinate?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>V5</b> How often do you feel that your bladder has not emptied properly after you have urinated?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

**ICS: Sum scores V1- V6:**

<b>I1</b> Do you have to rush to the toilet to urinate?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>I2</b> Does urine leak before you can get to the toilet?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>I3</b> Would you say that the strength of your urinary stream is...	Normal	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally reduced	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes reduced	<input type="checkbox"/>	2
	Reduced most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	Reduced all of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>I4</b> Does urine leak when you cough or sneeze?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>I5</b> Do you leak urine when you are asleep?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

<b>I6</b> How often have you had a slight wetting of your pants a few minutes after you had finished urinating and had dressed yourself?	Never	<input type="checkbox"/>	0
	Occasionally	<input type="checkbox"/>	1
	Sometimes	<input type="checkbox"/>	2
	Most of the time	<input type="checkbox"/>	3
	All of the time	<input type="checkbox"/>	4

**ICS: sum scores I1-I6:**

<b>Frequency</b> Is there a delay before you can start to urinate?	Hourly	<input type="checkbox"/>	3
	Every 2 hours	<input type="checkbox"/>	2
	Every 3 hours	<input type="checkbox"/>	1
	Every 4 hours or more	<input type="checkbox"/>	0

<b>Nocturia</b> During the night, how many times do you have to get up to	None	<input type="checkbox"/>	0
	One	<input type="checkbox"/>	1
	Two	<input type="checkbox"/>	2
	Three	<input type="checkbox"/>	3
	Four or more	<input type="checkbox"/>	4

<b>QoL</b> Overall, how much do your urinary symptoms interfere with your life?	Not at all	<input type="checkbox"/>	0
	A little	<input type="checkbox"/>	1
	Somewhat	<input type="checkbox"/>	2
	A lot	<input type="checkbox"/>	3

Please write in today's date

## **Anexo 5: International Index of Erectile Function (IIEF) - 5**

**Over the past 6 months:**

1. How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?	Very low	Low	Moderate	High	Very high
	1	2	3	4	5
2. When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration (entering your partner)?	Almost never or never	A few times (much less than half the time)	Sometimes (about half the time)	Most times (much more than half the time)	Almost always or always
	1	2	3	4	5
3. During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?	Almost never or never	A few times (much less than half the time)	Sometimes (about half the time)	Most times (much more than half the time)	Almost always or always
	1	2	3	4	5
4. During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	Extremely difficult	Very difficult	Difficult	Slightly difficult	Not difficult
	1	2	3	4	5
5. When you attempted sexual intercourse, how often was it satisfactory for you?	Almost never or never	A few times (much less than half the time)	Sometimes (about half the time)	Most times (much more than half the time)	Almost always or always
	1	2	3	4	5

**Total score:** \_\_\_\_\_

1-7: Severe ED   8-11: Moderate ED   12-16: Mild-moderate ED   17-21: Mild ED   22-25: No ED

## **Anexo 6: International Index of Erectile Function (IIEF) - 15**

**Over the past 4 weeks**

<p><b>1. How often were you able to get an erection during sexual activity?</b></p>	<p>0 No sexual activity 1 Almost always or always 2 Most times (much more than half the time) 3 Sometimes (about half the time) 4 A few times (much less than half the time) 5 Almost never or never</p>
<p><b>2. When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration?</b></p>	<p>0 No sexual stimulation 1 Almost always or always 2 Most times (much more than half the time) 3 Sometimes (about half the time) 4 A few times (much less than half the time) 5 Almost never or never</p>
<p><b>3. When you attempted sexual intercourse, how often were you able to penetrate (enter) your partner?</b></p>	<p>0 Did not attempt intercourse 1 Almost always or always 2 Most times (much more than half the time) 3 Sometimes (about half the time) 4 A few times (much less than half the time) 5 Almost never or never</p>
<p><b>4. During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?</b></p>	<p>0 Did not attempt intercourse 1 Almost always or always 2 Most times (much more than half the time) 3 Sometimes (about half the time) 4 A few times (much less than half the time) 5 Almost never or never</p>
<p><b>5. During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?</b></p>	<p>0 Did not attempt intercourse 1 Extremely difficult 2 Very difficult 3 Difficult 4 Slightly difficult 5 Not difficult</p>
<p><b>6. How many times have you attempted sexual intercourse?</b></p>	<p>0 No attempts 1 One to two attempts 2 Three to four attempts 3 Five to six attempts 4 Seven to ten attempts 5 Eleven or more attempts</p>
<p><b>7. When you attempted sexual intercourse how often was it satisfactory for you?</b></p>	<p>0 Did not attempt intercourse 1 Almost never or never 2 A few times (less than half the time) 3 Sometimes (about half the time) 4 Most times (more than half the time) 5 Almost always or always</p>
<p><b>8. How much have you enjoyed sexual intercourse?</b></p>	<p>0 No intercourse 1 No enjoyment at all 2 Not very enjoyable 3 Fairly enjoyable 4 Highly enjoyable 5 Very highly enjoyable</p>

<p><b>9. When you had sexual stimulation or intercourse how often did you ejaculate?</b></p>	<p>0 No sexual stimulation or intercourse  1 Almost never or never  2 A few times (less than half the time)  3 Sometimes (about half the time)  4 Most times (more than half the time)  5 Almost always or always</p>
<p><b>10. When you had sexual stimulation or intercourse how often did you have the feeling of orgasm or climax (with or without ejaculation)?</b></p>	<p>1 Almost never or never  2 A few times (less than half the time)  3 Sometimes (about half the time)  4 Most times (more than half the time)  5 Almost always or always</p>
<p><b>11. How often have you felt sexual desire?</b></p>	<p>1 Almost never or never  2 A few times (less than half the time)  3 Sometimes (about half the time)  4 Most times (more than half the time)  5 Almost always or always</p>
<p><b>12. How would you rate your level of sexual desire?</b></p>	<p>1 Very low or none at all  2 Low  3 Moderate  4 High  5 Very high</p>
<p><b>13. How satisfied have you been with you overall sex life?</b></p>	<p>1 Very satisfied  2 Moderately satisfied  3 About equally satisfied and dissatisfied  4 Moderately dissatisfied  5 Very dissatisfied</p>
<p><b>14. Over the past 4 weeks, how satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?</b></p>	<p>1 Very satisfied  2 Moderately satisfied  3 About equally satisfied and dissatisfied  4 Moderately dissatisfied  5 Very dissatisfied</p>
<p><b>15. How do you rate your confidence that you can get and keep your erection?</b></p>	<p>1 Very high  2 High  3 Moderate  4 Low  5 Very low</p>

## **Clinical Interpretation**

### **I. Erectile function total scores can be interpreted as follows:**

#### **Score Interpretation**

- 0-6 Severe dysfunction
- 7-12 Moderate dysfunction
- 13-18 Mild to moderate dysfunction
- 19-24 Mild dysfunction
- 25-30 No dysfunction

### **II. Orgasmic function total scores can be interpreted as follows:**

#### **Score Interpretation**

- 0-2 Severe dysfunction
- 3-4 Moderate dysfunction
- 5-6 Mild to moderate dysfunction
- 7-8 Mild dysfunction
- 9-10 No dysfunction

### **III. Sexual desire total scores can be interpreted as follows:**

#### **Score Interpretation**

- 0-2 Severe dysfunction
- 3-4 Moderate dysfunction
- 5-6 Mild to moderate dysfunction
- 7-8 Mild dysfunction
- 9-10 No dysfunction

### **IV. Intercourse satisfaction total scores can be interpreted as follows:**

#### **Score Interpretation**

- 0-3 Severe dysfunction
- 4-6 Moderate dysfunction
- 7-9 Mild to moderate dysfunction
- 10-12 Mild dysfunction
- 13-15 No dysfunction

### **V. Overall satisfaction total scores can be interpreted as follows:**

#### **Score Interpretation**

- 0-2 Severe dysfunction
- 3-4 Moderate dysfunction
- 5-6 Mild to moderate dysfunction
- 7-8 Mild dysfunction
- 9-10 No dysfunction

## **Anexo 7: Brief Male Sexual Function Inventory (BMSFI)**

<b>Sexual drive</b>					
Let's define sexual drive as a feeling that may include wanting to have a sexual experience (masturbation or intercourse), thinking about having sex, or feeling frustrated due to lack of sex.					
1. During the past 30 days, on how many days have you felt sexual drive?	No days	Only a few days	Some days	Most days	Almost every days
	0	1	2	3	4
2. During the past 30 days, how would you rate your level of sexual drive?	None at all	Low	Medium	Medium high	High
	0	1	2	3	4
<b>Erections</b>					
3. Over the past 30 days, how often have you had partial or full sexual erections when you were sexually stimulated in any way?	None at all	A few times	Fairly often	Usually	Always
	0	1	2	3	4
4. During the past 30 days, when you had erections how often were they firm enough to have sexual intercourse?	None at all	A few times	Fairly often	Usually	Always
	0	1	2	3	4
5. How much difficulty did you have getting an erection during the past 30 days?	No erections at all	A lot of difficulty	Some difficulty	Little difficulty	No difficulty
	0	1	2	3	4
<b>Ejaculation</b>					
6. In the past 30 days, how much difficulty have you had ejaculating when you have been sexually stimulated?	No sexual stimulation in past month	A lot of difficulty	Some difficulty	Little difficulty	No difficulty
	0	1	2	3	4
7. In the past 30 days, how much did you consider the amount of semen you ejaculate to be a problem for you?	Did not climax	Big problem	Medium problem	Small problem	No problem
	0	1	2	3	4
<b>Problem assessment</b>					
8. In the past 30 days, to what extent have you considered a lack of sex drive to be a problem?	Big problem	Medium problem	Small problem	Very small problem	No problem
	0	1	2	3	4
9. In the past 30 days, to what extent have you considered your ability to get and keep erections to be problem?	Big problem	Medium problem	Small problem	Very small problem	No problem
	0	1	2	3	4
10. In the past 30 days, to what extent have you considered your ejaculation to be a problem?	Big problem	Medium problem	Small problem	Very small problem	No problem
	0	1	2	3	4
<b>Overall satisfaction</b>					
11. Overall, during the past 30 days, how satisfied have you been with your sex life?	Very dissatisfied	Mostly dissatisfied	Neutral or mixed	Mostly satisfied	Very satisfied
	0	1	2	3	4