

## ÍNDICE

1. Resumo/Abstract.....	2
2. Objectivos.....	6
3. Métodos.....	6
4. Introdução.....	7
5. Vigilância.....	9
6. Prostatectomia radical.....	10
7. Radioterapia Externa.....	16
8. Braquiterapia.....	19
9. Criocirurgia.....	22
10. Ultra-sons de alta intensidade (HIFU).....	24
11. Conclusões.....	27
12. Bibliografia.....	29

## 2. OBJECTIVOS:

Avaliar as opções terapêuticas do tratamento do cancro da próstata localizado, analisando as várias opções em relação às suas vantagens, desvantagens e indicações.

## 3. MÉTODOS

Para a realização do trabalho consultei artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/ PubMed, entre os anos de 1980 e 2009 e/ou existentes nas bibliotecas da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e/ou do Serviço de Urologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. A pesquisa foi realizada com base nos termos: vigilância do cancro da próstata, prostatectomia radical, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia e HIFU (High-intensity focused ultrasound) no tratamento do cancro da prostata.

#### 4. INTRODUÇÃO

O cancro da próstata é um problema de saúde pública com tendência a agravar-se nos tempos mais próximos. O número de carcinomas está a aumentar, em números absolutos, devido ao aumento da longevidade masculina. Esta neoplasia, além da intensa morbidade, é responsável por uma de cada dez mortes por cancro nos países desenvolvidos, sendo que na Europa e nos Estados Unidos da América é, entre as neoplasias masculinas, a segunda causa de morte <sup>1</sup>(Jemal, Siegel 2008).

Quinn et al realizaram comparações internacionais relativamente à incidência, sobrevivência, prevalência e mortalidade do cancro da próstata. Os resultados do estudo comparativo, desde a década de 60 até aos inícios dos anos 90, indicaram o aumento progressivo da incidência, com crescimento em cada década. Nos anos 90 a incidência aumentou mais significativamente, provavelmente devido ao diagnóstico mais precoce, graças ao uso mais generalizado do PSA. O diagnóstico precoce pode ter contribuído para a ligeira diminuição da mortalidade devida ao cancro da próstata verificada recentemente<sup>2</sup>(Quinn and Babb 2002).

A classificação TNM (Tumor Node Metastasis) foi actualizada em 2009, encontrando-se representada na tabela 1 <sup>3</sup>(Ch 2009).

T- Tumor primitivo	
Tx	Tumor primitivo não pode ser avaliado
T0	Não existe evidência de tumor primitivo
T1	Tumor clinicamente inaparente: não palpável, não visível em exames de imagem  T1a – Descoberta incidental do tumor com alteração histológica de 5% ou

	<p>menos da peça ressecada</p> <p>T1b - Descoberta incidental do tumor com alteração histológica de mais de 5% da peça ressecada</p> <p>T1c- Tumor identificado por biópsia</p>
<b>T2</b>	<p>Tumor confinado à próstata</p> <p>T2a – Tumor confinado a metade de um lobo ou menos</p> <p>T2b – Tumor envolve mais do que metade de um lobo, mas não os dois lobos</p> <p>T2c – Tumor envolve os dois lobos</p>
<b>T3</b>	<p>Tumor estende-se através da cápsula da próstata</p> <p>T3a – Extensão extra-capsular (unilateral ou bilateral)</p> <p>T3b – Tumor invade as vesículas seminais</p>
<b>T4</b>	<p>Tumor fixo, que invade outras estruturas adjacentes além das vesículas seminais</p>
<b>N – Gânglios linfáticos regionais</b>	
<b>Nx</b>	Não é possível demonstrar a existência de metástases
<b>N0</b>	Não existem metástases nos gânglios regionais
<b>N1</b>	Existem metástases nos gânglios regionais
<b>M – Metástases à distância</b>	
<b>Mx</b>	Não é possível demonstrar a existência de metástases à distância
<b>M0</b>	Não existem metástases à distância
<b>M1</b>	<p>Existem metástases à distância</p> <p>M1a – Gânglios regionais não invadidos</p> <p>M1b – Metástases no(s) osso(s)</p> <p>M1c – Metástases noutros locais</p>

O *score* de Gleason é o método mais rotineiramente usado para a classificação do adenocarcinoma da próstata. Só é possível determinar este score através de material de biópsia da próstata, material resultante da ressecção transuretral da próstata ou material de prostatectomia. O score de Gleason é o somatório dos dois padrões mais comuns do tumor em crescimento (graduados de 1 a 5). Este score vai de 2 a 10, correspondendo o 2 ao padrão menos agressivo e o 10 ao padrão mais agressivo <sup>4</sup>(Amin, Boccon-Gibod 2005).

Diversas opções podem ser usadas no tratamento do cancro da próstata, dependendo da vontade do doente, do estágio do tumor, do score de Gleason e da disponibilidade do centro de tratamento. Nos capítulos seguintes serão descritas algumas dessas opções: a vigilância, a prostatectomia radical, a radioterapia externa, a braquiterapia, a crioterapia e HIFU (High-intensity focused ultrasound).

## 5. VIGILÂNCIA

Segundo Carter et al, a vigilância pode ser utilizada nos doentes com cancro da próstata que obedecem aos seguintes critérios: estágio do tumor T1c, ausência de padrão 4/5 de Gleason primário, menos de 3 biópsias positivas em 12, nenhum fragmento com mais de 50% comprometido e densidade de PSA <0,15. Os doentes em regime de observação devem realizar toque rectal e dosear o PSA semestralmente, e devem realizar biópsia anualmente. No estudo tiveram progressão da doença 31% dos doentes, levando em consideração a progressão para padrão 4/5 de Gleason, ou mais de 3 fragmentos positivos em 12 biópsias, ou mais de 50% do fragmento envolvido em biópsias subsequentes <sup>5</sup>(Carter, Walsh 2002).

Apesar de ser possível a escolha, ao analisar 15 anos de seguimento sobre doentes em vigilância, um estudo verificou que a percentagem de doentes livres de progressão bioquímica da doença decresceu de 45% para 36%. Foi também relatado que a sobrevivência livre de metástases decresceu de 76,9% para 51,2% e que a sobrevivência específica relativamente ao cancro da próstata decresceu de 78,7% para 54,4%<sup>6</sup>(Johansson, Andren 2004). Albertsen et al avaliaram 767 homens entre os 55 e os 74 anos, demonstrando que a probabilidade de um doente morrer devido a progressão da doença, após 15 anos, aumenta de forma proporcional com o score de Gleason, sendo de 4 a 7% para um score de Gleason entre 2 e 4, de 6 a 11% para um score de Gleason 5, 18 a 30% se o score for 6, 42 a 70% se o score for 7 e 60 a 87% para um score entre 8 a 10. Ambos os estudos permitiram chegar à conclusão de que são precisos longos anos de seguimento para observar os benefícios de um diagnóstico e tratamento precoce, assim como que a vigilância para homens com uma esperança de vida superior a 10 anos pode ser perigosa<sup>7</sup>(Albertsen, Hanley 1998).

## 6. PROSTATECTOMIA RADICAL

A prostatectomia radical já é realizada há muitos anos, sendo por isso uma técnica com a qual a maior parte dos cirurgiões já se encontra familiarizado. Com início na década passada, a técnica sofreu evoluções, encontrando-se largamente descrita na literatura, sendo preconizada como foi descrito por Walsh et al<sup>8</sup>(Walsh, Lepor 1983), conseguindo este método uma redução significativa das perdas hemáticas, bem como um aumento das taxas de continência e potência<sup>9</sup>(Walsh PC 1982). Trata-se de um procedimento cirúrgico com objectivo terapêutico no tratamento do cancro da próstata: remoção de toda a próstata entre a uretra e a bexiga, juntamente com as vesículas seminais. Em doentes com cancro da próstata localizado com esperança de vida superior

a dez anos, o objectivo da prostatectomia radical deve ser sempre a cura da doença<sup>10</sup>(Murphy G 1997).

Corral et al, ao analisar os resultados do seguimento de doentes submetidos a prostatectomia radical no seu centro cirúrgico, concluíram que a maioria dos homens submetidos a prostatectomia radical durante a oitava década de vida não morreram devido a intercorrencias do cancro da próstata, sendo que estes doentes apresentaram taxas de morbidade e mortalidade aceitáveis. Por isso, concluíram que a prostatectomia radical não deve ser negada a nenhum doente tendo em conta apenas a idade <sup>11</sup>(Corral and Bahnson 1994). Aliás, com o aumento das co-morbilidades que tipicamente acontecem aos indivíduos mais idosos, o risco de mortalidade devido a causas relacionadas com o cancro da próstata aumenta muito <sup>12</sup>(Tewari, Johnson 2004).

Apesar de todo o conhecimento existente actualmente sobre a técnica, ela continua a ser alvo de discussão. A maioria dos autores defende que os pacientes que tenham PSA < 10 e score de Gleason < 7 na biópsia não necessitam de linfadenectomia de rotina. A prostatectomia pode ser realizada por via retropúbica, perineal ou laparoscópica, não existindo, no entanto, evidências científicas que demonstrem a superioridade de uma técnica sobre a outra, no que diz respeito ao controle do cancro da próstata <sup>13</sup>(Weldon, Tavel 1995). A literatura descreve que a maioria dos cirurgiões prefere a via retropúbica pela maior experiência com a técnica e por permitir a realização de linfadenectomia no mesmo tempo cirúrgico. Além disso, esta técnica não necessita também da utilização de instrumentos de difícil manuseamento, nem exige um longo tempo de treino como a realização do mesmo procedimento por via laparoscópica <sup>14</sup>(Kattan, Zelefsky 2003). Um estudo sugeriu que a realização de prostatectomia por via perineal permite uma maior segurança nas margens cirúrgicas, quando comparando com os resultados obtidos na prostatectomia radical por via retropúbica <sup>15</sup>(Boccon-Gibod, Ravery 1998).

Recentemente o procedimento passou a ser realizado por via laparoscópica robótica. Os resultados funcionais e oncológicos da prostatectomia radical robótica, parecem ser sobreponíveis com os obtidos pela prostatectomia radical por via laparoscópica a curto prazo. No entanto, ainda não estão disponíveis resultados oncológicos a longo prazo<sup>16</sup>(Ficarra, Novara 2009).

Holmberg et al, num estudo prospectivo randomizado, compararam a mortalidade específica por cancro da próstata, em doentes submetidos a prostatectomia radical com doentes sob vigilância. O estudo teve um tempo mediano de seguimento de 6,2 anos, e avaliou o desenvolvimento de metástases, ficando demonstrado que a ocorrência foi de 13,4% para a prostatectomia radical e de 27,3% para o esquema de vigilância. (p=0.03). O risco de morte após 8 anos é de 7,1% e 13,6% (p=0,02) para os doentes que realizaram prostatectomia radical e para os que foram mantidos sob vigilância, respectivamente. Não houve, no entanto, diferença significativa entre a sobrevivência global dos dois grupos. O estudo concluiu que a técnica cirúrgica tem maiores taxas de cura do que o regime de vigilância<sup>17</sup>(Holmberg, Bill-Axelsson 2002).

Um estudo comparativo, não randomizado<sup>18</sup>(Kupelian, Elshaikh 2002), envolvendo 1682 pacientes que realizaram prostatectomia radical e radioterapia externa, relatou que não existem diferenças significativas entre a sobrevivência global quando comparando os dois grupos. A sobrevivência livre de recorrência bioquímica aos cinco anos foi de 80% para o grupo de doentes que realizou prostatectomia radical e de 72% para o grupo que realizou radioterapia externa. Aos 8 anos a taxa de recorrência bioquímica era já diferente, sendo de 73% e 70% (p=0,01) para o grupo que realizou prostatectomia radical e radioterapia externa, respectivamente.

Os resultados de sobrevivência após a realização de prostatectomia radical, estão amplamente relatados em diversos estudos, envolvendo grupos mais ou menos



numerosos e atendendo à especificidade para o cancro da próstata. Valores descritos na tabela seguinte, tem em conta o número de doentes seguidos no estudo e o tempo mediado de seguimento, apresentando a percentagem de recorrência bioquímica, mediante a especificidade de cada estudo:

Resultados da sobrevivência após prostatectomia radical				
	Nº de doentes	Tempo mediano de seguimento	Doentes livres de recorrência bioquímica (%)	Especificidade (%)
Rohel et al, 2004 <sup>19</sup> (Roehl, Han 2004)	3478	10	68	97
Freeland et al, 2004 <sup>20</sup> (Freedland, Aronson 2004)	1582	3	84	-
Han et al, 2003 <sup>21</sup> (Han, Cohen 2003)	2091	5	84	-
		10	72	-
		15	61	-
Ward et al, 2003 <sup>22</sup> (Ward, Blute 2003)	3903	8,8	77	92
Holmberg et al, 2002 <sup>17</sup> (Holmberg, Bill-Axelsson)	695	5	-	97,4
		8	-	92,9

As complicações urinárias são complicações da prostatectomia radical. A incontinência urinária ocorre em 7,7% dos doentes <sup>23</sup>(Murphy, Mettlin 1994) , as fístulas urinárias são observadas em 1,2% a 4% dos doentes <sup>24</sup>(Hautmann, Sauter 1994). Entregando questionários em 23 instituições, um estudo que incluiu 232 doentes com cancro da próstata T1-T2, demonstrou que os doentes submetidos a prostatectomia radical, realizadas por cirurgiões com vasta experiência, apresentam menores taxas de complicações pós-operatórias e menos complicações urinárias tardias <sup>25</sup>(Van Poppel, Collette 2001) . Begg et tal, concluiu o mesmo ao realizar um estudo com o objectivo de determinar a influência dos cirurgiões e dos hospitais na morbidade pós prostatectomia. Estes resultados utilizando a base de dados da Medicare, indicam também que a morbidade foi mais baixa nos hospitais de grande volume do que nos de baixo volume. <sup>26</sup>(Begg, Riedel 2002).

A incidência de disfunção eréctil após prostatectomia é variável na maioria dos estudos, podendo ser devida a secção nervosa unilateral ou bilateral, mostrando tendência para diminuir ao longo dos anos. Parte desses dados encontram-se descritos na seguinte tabela:

Incidência de disfunção eréctil após a realização de prostatectomia radical em doentes com cancro da próstata				
	Nº de doentes	Tempo mediano de seguimento (meses)	Disfunção eréctil (%)	Tipo de secção nervosa
Siegel et al,	315	-	14	Bilateral

2001 <sup>27</sup> (Siegel, Moul 2001)				
Madalinska et al, 2001 <sup>28</sup> (Madalinska, Essink-Bot 2001)	278	12	32	Bilateral
Walsh et al, 2000 <sup>29</sup> (Walsh 2000)	62	18	53	Unilateral
Catalona et al, 1999 <sup>30</sup> (Catalona, Carvalhal 1999)	798	18	56	Bilateral
Stanford et al, 2000 <sup>31</sup> (Stanford, Feng 2000)	1291	18	58,6	Unilateral
Kao et al, 2000 <sup>32</sup> (Kao, Cruess 2000)	1069	-	88,4	-
Siegel et al,	392	-	90	-

2001		
Rabbani et al,	45	Bilateral
2000	79	Unilateral
<sup>33</sup> (Rabbani, Stapleton 2000)		

Estudos demonstraram que a administração precoce de injeção de alprostadil, uma terapêutica intracavernosa, pode melhorar as taxas de potência permanente <sup>34</sup>(Montorsi, Guazzoni 1997). Ficou também demonstrado que não existem benefícios do uso diário de vardenafil, quando comparado com o uso a pedido do doente no pós-operatório <sup>35</sup>(Montorsi, Brock 2008).

## 7. RADIOTERAPIA EXTERNA

A radioterapia externa é normalmente realizada em aceleradores lineares, utilizando frações dos 180-200 cGy, em cinco frações semanais, habitualmente em quatro campos (Antero-posteriores e latero-laterais) ou em campos rotacionais <sup>36</sup>(Kestin, Goldstein 2002). A técnica tridimensional configuracional utiliza diferentes técnicas e campos não ortogonais, entre 3 e 6 campos, e a modulação de intensidade do feixe utiliza habitualmente uma disposição de campos fixa, habitualmente cinco campos. Existem algumas evidências de que a técnica de radioterapia tridimensional configuracional tem menores taxas de toxicidade rectal tardia e toxicidade anal aguda, quando comparada com técnicas que não utilizam volumes configuracionais <sup>37</sup>(Nilsson, Norlen 2004).

Inicialmente, a dose de radiação necessária na radioterapia externa para o controlo da doença estava relacionada com o volume de doença, sendo de 6400 cGy, 6800 a 7000 cGy e 7100 a 7200 cGy para doença de estágio I, II e III, respectivamente <sup>36</sup>(Kestin, Goldstein 2002). No entanto, ficou demonstrado, em estudos mais recentes, que o escalonamento da dose é significativo na resposta ao tratamento, existindo menos recorrência com doses em excesso de 7200 cGy <sup>38</sup>(Kupelian, Kuban 2005). Um estudo concluiu que não existem indícios de que a irradiação profilática dos gânglios adjacentes tenha um impacto significativo na sobrevivência global <sup>39</sup>(Asbell, Martz 1998).

Nilsson et al sistematizaram os efeitos da radioterapia no tratamento do cancro da próstata, relatando que existe uma forte evidência de que os doentes com cancro localizado, risco intermédio e alto risco (valor de PSA antes do início do tratamento igual ou superior a 10, score de Gleason igual ou superior a 7 e/ou > T2), beneficiam mais de doses altas do que de doses convencionais <sup>37</sup>(Nilsson, Norlen 2004).

Pollack et al, levou a cabo um estudo randomizado onde comparou a eficácia do uso de diferentes doses no controlo do cancro da próstata localizado. Foram seguidos 305 doentes, por um período de cinco anos, utilizando radiações de 7000 cGy e 7800 cGy. Em pacientes de baixo risco não houve diferenças de resultados entre as duas doses (apresentando-se 75% sem recidiva bioquímica após cinco anos). Nos grupos de doentes de risco intermédio e alto apresentavam-se sem recidiva bioquímica, após cinco anos, 43% e 62% para doses de 7000 cGy e 7800 cGy, respectivamente. Foi relatado que a toxicidade vesical era semelhante nos dois grupos, sendo que a toxicidade rectal foi maior no grupo que recebeu dose de 7800 cGy, ocorrendo em 26% dos doentes, contra os 12% dos que receberam doses de 7000 cGy <sup>40</sup>(Pollack, Zagars 2002).

Num estudo retrospectivo levado a cabo em 2004, foram comparados os resultados de 2991 pacientes tratados com prostatectomia radical, radioterapia externa até 7200 cGy, radioterapia externa com feixes superiores a 7200 cGy, braquiterapia com implantes permanentes e tratamento combinado, radioterapia externa e implantes permanentes. As taxas de sobrevivência de doentes livres de recorrência bioquímica após cinco anos foram de 81%, 51%, 81%, 83% e 77%, respectivamente. A análise dos dados permitiu concluir que todas as modalidades de tratamento, excepto a radioterapia externa com feixes até 7200 cGy, mostraram uma taxa de controlo local muito semelhante, não demonstrando desta forma que a modalidade de tratamento seja determinante no prognóstico <sup>41</sup>(Kupelian, Potters 2004). Um outro estudo retrospectivo multi-institucional, avaliou a recorrência bioquímica em 1765 homens, cinco anos após tratamento do cancro da próstata localizado utilizando radioterapia externa. Os resultados desta análise foram 85% de sobrevivência global, 95,1% de sobrevivência específica do cancro da próstata e 65,8% de sobrevivência livre de recorrência bioquímica <sup>42</sup>(Shipley, Thames 1999).

A proctite e os sintomas miccionais irritativos (como disúria, urgência miccional, polaquiúria e nictúria) são as complicações mais frequentes, ocorrendo em 70% a 80% dos doentes, sendo que os doentes apresentam melhoras significativas num período médio de dois meses. A ocorrência de incontinência urinária está directamente relacionada com o volume da próstata, sendo maior quanto maior o volume da glândula, levando a que, por vezes, seja necessária a recessão endoscópica <sup>43</sup>(3rd 2004).

A disfunção erétil é uma complicação bastante frequente, ocorrendo geralmente em mais de 50% dos doentes tratados com técnicas de radioterapia externa. Na tabela seguinte estão descritas as percentagens de disfunção erétil após o tratamento com radioterapia externa, tendo como variável o tempo de seguimento dos diversos estudos:

Incidência de disfunção erétil após radioterapia externa			
	Número de doentes	Meses de seguimento	Incidência de disfunção erétil (%)
Turner et al, 1999 <sup>44</sup> (Turner, Adams 1999)	146	24	60
Zalefsky et al, 1999 <sup>45</sup> (Zelevsky, Wallner 1999)	50	60	68
Seigel et al, 2001 <sup>46</sup> (Siegel T 2001)	315	-	41-85,4%
Madalinska et al, 2001 <sup>28</sup> (Madalinska, Essink-Bot 2001)	278	12	41-55%

## 8. BRAQUITERAPIA

A braquiterapia surgiu como uma técnica inovadora, pois consiste no implante homogéneo por via perineal de sementes radioactivas de iodo 125 (140-160 cGy) ou paladium 103 (115-130 cGy) <sup>47</sup>(J. E. Sylvester 2004), guiada por ecografia transrectal (fixa em posição estável), com o paciente em decúbito dorsal, em posição ginecológica, sendo realizada sob anestesia geral ou bloqueio espinhal <sup>48</sup>(Holm, Juul 2002). Trata-se

de uma técnica segura e eficaz que, normalmente, encarrega pouco mais do que um dias de internamento. Segundo as recomendações da ESTRO/EAU/EORTC, a braquiterapia pode ser efectivamente usada em doentes com tumor do estágio cT1b-T2a N0, M0, score de Gleason < 6 (associado a múltiplas biópsias), nível de PSA inicial igual ou inferior a 10 ng/dl, menos de 50% do material comprometido à biópsia, volume prostático inferior 50 cm<sup>3</sup>, e um bom score de Sintomas Prostaticos Internacional (IPSS)<sup>49</sup>(Ash, Flynn 2000).

A sobrevivência livre de doença foi relatada aos cinco anos para valores entre 71% a 93%, e aos 10 anos entre 65% a 85% <sup>50</sup>(Grimm, Blasko 2001, <sup>51</sup>(Potters, Klein 2004, <sup>52</sup>(Potters, Morgenstern 2008, <sup>53</sup>(Zelevsky, Kuban 2007, <sup>54</sup>(Potters, Morgenstern 2005). Stone et al, relataram os resultados bioquímicos e o controlo local da doença ao longo de 10 anos de doentes tratados com braquiterapia, com um tempo de seguimento mínimo de 4 anos. O resultado de biópsias positivas foi de 2,6% para os doentes que receberam radiações no mínimo de 140 cGy, e de 4,3% para os doentes que receberam doses de radiação no mínimo de 120 cGy, afirmando que o nível de radiação transmitida e a categoria de risco são importantes no sucesso terapêutico, sendo que os doentes que receberam doses, no mínimo de 140 Gy têm 90% de probabilidade de encontrarem livres de doença em 10 anos<sup>55</sup>(Stone, Stock 2005).

As complicações urinárias posteriores à braquiterapia são relativamente frequentes. Num estudo efectuado com o objectivo de confirmar se o uso profilático de tamsulosina reduz as taxas de retenção urinária aguda e/ou outras morbilidades urinárias as taxas doentes com complicações urinárias relatadas foram de 1,5 a 22% para a retenção urinária, sendo que 8,7% dos doentes necessitaram de recessão prostática por via trans-uretral após os implantes das sementes de braquiterapia e 0 a 19% dos pacientes apresentavam incontinência<sup>56</sup>(Elshaikh, Ulchaker 2005).



Chen et al, num estudo envolvendo 5621 doentes com cancro da próstata, com mais de 65 anos, seguidos por um período mínimo de dois anos, relatou que ocorreram complicações ou necessidade de realizar procedimentos invasivos em 54,5%, num período de dois anos, sendo que 14,1% necessitaram de realizar um procedimento invasivo. As taxas de morbiliade urinária, intestinal e erétil após braquiterapia foram de 33,8%, 21,0% e 16,7%, respectivamente. A necessidade de realização de procedimentos invasivos por morbilidade pós braquiterapia foi de 10,3, 0,8 e 4%, respectivamente. A disfunção erétil foi associada a idade precoce de aparecimento da doença, raça não-branca, antecedentes de disfunção erétil e uso tardio da braquiterapia<sup>57</sup>(Chen, D'Amico 2006).

Um estudo comparou a taxa de sobrevivência livre de recidiva bioquímica em doentes com cancro da próstata T1-T2 submetidos a prostatectomia radical, radioterapia externa < a 72Gy, radioterapia externa > a 72Gy, braquiterapia ou combinação de braquiterapia com radioterapia externa. Neste estudo ficou concluído que não existem diferenças significativas comparando todas estas modalidades de tratamento<sup>41</sup>(Kupelian, Potters 2004).

Sylvester et al e Phan et al, documentaram a mesma conclusão: a radioterapia externa combinada com braquiterapia de altas doses tem um excelente controlo bioquímico da doença. Usando braquiterapia iodo 125 e paladium 103, associado a radioterapia externa complementar, as taxas de sobrevivência livre de recorrência bioquímica foram 88%, 80% e 53% para doentes de baixo risco, risco intermédio e alto risco, respectivamente (com um intervalo de confiança 95%)<sup>58</sup>(Sylvester, Grimm 2007). O grupo de risco, o valor de PSA antes do inicio do tratamento e o score de Gleason foram preditores significantes do controlo bioquímico. No entanto, numa análise multi-variada, apenas o

grupo de risco e os valores de PSA antes do início do tratamento são significantes<sup>59</sup>(Phan TP 2007).

## 9. CRIOCIRURGIA

A criocirurgia como método de tratamento no cancro da próstata localizado utiliza a ecografia transrectal de alta resolução como guia para o procedimento: submeter a próstata a crioterapia com crio-agulhas microfinas (17-gauge), por via percutânea, transperineal. A extensão da área congelada pode ser precisamente controlada e monitorizada com aparelhos térmicos, a destruição tecidual é monitorizada com visualização da próstata e dos tecidos circundantes em tempo real, e o aquecimento uretral é usado para evitar o lesões uretrais<sup>60</sup>(Pontones Moreno, Morera Martinez 2007). A criocirurgia usa, desta forma, técnicas de congelamento que induzem a morte celular por: desidratação resultando em desnaturação proteica, ruptura directa da membrana celular por cristais de gelo, estase vascular e microtrombose, resultando em estagnação da microcirculação com consequente isquémia e indução da apoptose<sup>61</sup>(Fahmy and Bissada 2003)<sup>62</sup>(Rees, Patel 2004).

A criocirurgia para o tratamento do cancro da próstata localizado tem um papel no tratamento primário de homens com alto risco, com cancro da próstata localizado (definido como PSA >10ng/ml, score de Gleason > ou = a 7, ou estágio clínico > ou = a cT2B). A criocirurgia para o tratamento do cancro da próstata localizado tem aparentemente melhores taxas de controlo do cancro do que outros tipos de terapêuticas simples ou combinadas para o cancro da próstata de alto risco, e está associado com um conjunto aceitável de efeitos colaterais<sup>63</sup>(Benoit, Cohen 2000). Os pacientes candidatos ideais a criocirurgia são aqueles com cancro da próstata confinado ao órgão e

identificados como tendo extensão mínima além da próstata. A próstata deve ter um tamanho menor do que 40 ml. Os níveis séricos de PSA devem ser <20ng/ml e o score de Gleason na biópsia deve ser <7 <sup>62</sup>(Rees, Patel 2004) <sup>64</sup>(Han and Beldegrun 2004).

Han et al, após um ano de follow up concluiu que a terceira geração de criocirurgia para o tratamento do cancro da próstata localizado, é bem tolerada e minimamente invasiva <sup>21</sup>(Han, Cohen 2003). Numa retrospectiva de 5 anos, com um follow up médio de 24 meses, Long et al, estratificaram os doentes em 3 grupos de risco com base nas características clínicas (sobrevivência livre de doença, biópsias pós criocirurgia e morbilidades pós-cirurgia). Para um limiar de PSA inferior a 0,5mg/ml e inferior a 1,0mg/ml, a taxa de sobrevivência sem doença aos 5 anos foi de 76% e 60%, respectivamente, para o grupo de baixo risco, 71% e 45%, respectivamente, para o grupo de risco intermédio, e 61% e 36%, respectivamente para o grupo de alto risco. <sup>65</sup>(Long, Bahn 2001)

No estudo acima referido, Han et al, num relataram que um total de 96 (81%) dos pacientes atingiram um valor de PSA mínimo de 0,4ng/ml ou menor, ao terceiro mês de follow up, enquanto 79 de 106 (75%) mantiveram-se livres de recorrência bioquímica ao final de 12 meses. Um total de 42 (78%) de pacientes de baixo risco (score de Gleason inferior a 7 e valores de PSA sérico igual ou menor que 10ng/ml) mantiveram-se com um valor de PSA igual ou menor que 0,4ng/ml após 12 meses de follow up, comparado com 37 (71%) dos doentes com alto risco <sup>21</sup>(Han, Cohen 2003). Numa outra análise, utilizando o valor de PSA sérico pós-tratamento (mínimo e estado de evolução) e resultados de biópsias, consideraram a criocirurgia foi bem sucedida se o PSA mínimo atingisse um valor de 0,5ng/ml e não aumentasse mais do que 0,2ng/ml em duas análises consecutivas. O valor mínimo de PSA foi indetectável em 88 pacientes (46%), entre 0,1ng/ml e 0,4ng/ml em 39 pacientes (21%) e maior ou igual que 0,5ng/ml em 54

pacientes (30%), após a criocirurgia. A biópsia prostática foi realizada no seguimento de 167 procedimentos e foi positiva após 64 (38%)<sup>66</sup>(Koppie, Shinohara 1999).

Numa meta-análise mais recente de 566 publicações de criocirurgia para o tratamento localizado do cancro da próstata, ficou demonstrado que a criocirurgia apresenta uma sobrevivência livre de doença de 36 a 92% (projectada em dados de um a sete anos), dependendo do enquadramento quanto aos grupos de risco e à definição de falência do tratamento. Biópsias negativas pós-criocirurgia foram encontradas em 72 a 87% dos casos, mas os dados de biópsias realizadas após criocirurgia utilizando máquinas de terceira geração não estavam disponíveis <sup>67</sup>(Aus 2006).

A utilização da criocirurgia para o tratamento do cancro da próstata localizado tem taxas de morbilidades modestas, e não foram observadas complicações severas<sup>68</sup>(Bahn, Lee 2002). A disfunção erétil parece ser a complicação mais frequente, tendo sido de 93% num estudo, que refere que incontinência urinária em 7,5%, fístula retrouretral em 0,5% e recessão transuretral da próstata em 13% dos pacientes<sup>65</sup>(Long, Bahn 2001). Han et al, referiram que as complicações incluíram lesão tecidual circundante à área do tumor tecidual (5%), incontinência urinária (3%), incontinência de urgência (5%), retenção urinária transitória (3,3%) e desconforto rectal (2,6%). Não foram relatados casos de fístulas ou infecções. A taxa de disfunção erétil pós-operatória foi de 87% em pacientes previamente potentes <sup>21</sup>(Han, Cohen 2003).

## 10. ULTRA-SONS DE ALTA INTENSIDADE FOCALIZADOS (HIFU – HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND)

Apesar das recentes evoluções técnicas, continua a tratar-se de uma técnica recente que ainda se encontra apenas na sua fase de “infância”. A maior experiência clínica no uso

terapêutico com HIFU actualmente é para a hiperplasia prostática inicial e cancro da próstata. <sup>69</sup>(Madersbacher and Marberger 2003).

Não existem dados suficientes para uso das técnicas de HIFU como alternativa às terapêuticas estabelecidas (cirurgia e radiação) para o cancro da próstata localizado, referiu Aus G., na sua revisão. Não existiam estudos controlados, nem dados de sobrevivência aquando da realização deste estudo. No entanto, referiu que as técnicas de HIFU mostram uma sobrevivência livre de progressão do tumor (com base nos níveis de PSA +/- resultados das biópsias), de 63-87% (projectado em dados de 3 a 5 anos). O follow-up médio foi de 12 a 24 meses. <sup>67</sup>(Aus 2006). Estes dados foram projectados com base no resultado negativo das biópsias em 82-94% dos doentes. Neste estudo referem também que as complicações foram reduzidas pela combinação de HIFU com a recessão transuretral da próstata.

As técnicas de HIFU consistem na emissão focalizada de ultrassons a partir de um transductor, com o objectivo de provocar lesão nos tecidos através de efeitos mecânicos e térmicos, bem como por cavitação. <sup>69</sup>(Madersbacher and Marberger 2003). As técnicas de HIFU são efectuadas sob anestesia geral ou epidural, com o doente em posição lateral (Ablatherm) ou supina (Sonablate). É um procedimento moroso, sendo tratados 10g de próstata numa hora <sup>67</sup>(Aus 2006). HIFU transmite alta energia, causando necrose coagulante rápida aos tecidos dentro da área alvo, não lesando no entanto os tecidos circundantes. <sup>70</sup>(Blana, Walter 2004)

Poissonnier et al, ao avaliar 227 doentes com cancro da próstata localizado T1-T2, referiram que as técnicas de HIFU com o dispositivo de Ablatherm oferecem um grande controlo da doença localizada, com baixa morbilidade, sendo a possibilidade de repetição do tratamento um aspecto de grande interesse <sup>71</sup>(Poissonnier, Chapelon 2007).

De notar que todos envolvidos neste estudo tinham valores de PSA menor ou igual que 15 ng/ml, apresentavam com score de Gleason menor ou igual a 7 e um volume prostático  $<$  ou  $=$  a 40cc. A sobrevivência sem recidiva a 5 anos referida é 66%. Ficou também claro neste estudo que existe uma forte relação entre a sobrevivência sem recidiva e o valor de PSA inicial: 90% quando PSA inicial  $<$  ou  $=$  4ng/ml, 57% quando PSA inicial entre 4,1-10 ng/ml e 61% quando PSA inicial entre 10,1-15 ng/ml.

Gelet et al , sugeriu que as técnicas de HIFU devem representar uma alternativa válida para os pacientes com cancro da próstata localizado sem possibilidade de realização de cirurgia. No seu estudo dividiu os 50 doentes seguidos durante um período médio de 24 meses em 4 grupos. No grupo 1 (resposta completa: doentes sem cancro residual e PSA  $<$  ou  $=$  4ng/dl) incluiu 28 pacientes (56%).No grupo 2 (falência bioquímica: doentes sem cancro residual, com PSA  $=$  ou  $>$  a 4 ng/dl), incluiu 3 pacientes (6%),.No grupo 3 (controlo bioquímico: doentes com cancro residual e PSA  $<$  ou  $=$  a 4ng/), incluiu 9 pacientes (18%), dl. No grupo 4 (falência completa: doentes com tumor residual e PSA  $=$  ou  $>$  a 4ng/dl) com 10 pacientes (20%),. O controlo do cancro da próstata localizado foi conseguido nos grupos 1, 2 e 3 (80%).<sup>72</sup>(Gelet, Chapelon 1999)

Num estudo multi-intitucional, que envolveu 402 pacientes com cancro da próstata localizado (estádio T(1-2)N(0-x)M(0)), não candidatos para prostatectomia radical, tratados com HIFU sob anestesia geral ou epidural, refere que a taxa de biópsias negativas observadas em doentes com tumor T1-2 é de 87,2%, pelo que conclui que os resultados a curto prazo do tratamento com HIFU nos pacientes com doença localizada é uma opção a ser considerada como tratamento primário.<sup>73</sup>(Thuroff, Chaussy 2003)

Existe uma associação clara e intuitiva entre o valor de PSA mínimo e o risco de falência do tratamento por HIFU, concluíram Uchida et al, num estudo envolvendo 115

do hospital Hachioji em Tóquio. Usando o sistema de HIFU transrectal, relataram que o valor mínimo de PSA está proporcionalmente associado com as taxas de falência do tratamento ( $P < 0,001$ ). Pacientes com um PSA mínimo entre 0,0 e 0,2 ng/ml tiveram uma taxa de insucesso terapêutico de apenas 11% (4 de 36 doentes), comparando com os 46% (17 de 37 doentes) nos doentes com valor de PSA mínimo de 0,21-1,00 ng/ml e 48% (20 de 42 doentes) entre os doentes com valor de PSA mínimo  $> 1,0$  ng/ml. Estes dados podem ser usados para prever o risco de doença residual nos doentes com cancro da próstata submetidos a tratamento com HIFU. <sup>74</sup>(Uchida T 2006). Num follow up de 4,8 +/-1,2 anos, um estudo incluindo 163 pacientes, relatou que nenhum morreu devido a cancro da próstata. Dos 163 pacientes 84,6 atingiram um valor mínimo de PSA  $< 1,00$  ng/ml e 92,7% tiveram biópsias negativas pós-tratamento. A taxa de sobrevivência sem recidiva aos 5 anos era de 66%. Em análise, o valor de PSA antes do tratamento foi o único factor preditivo estatisticamente significante da recidiva ( $P = 0,005$ ) <sup>75</sup>(Blana, Rogenhofer 2008).

A morbidade associada com o tratamento do cancro da próstata localizado com HIFU é mínima actualmente <sup>72</sup>(Gelet, Chapelon 1999). No estudo acima referido, dos 146 pacientes acompanhados por Blana et al, 12% foram submetidos a recessão transuretral após tratamento com HIFU devido a obstrução, mas não foi observado incontinência urinária de stress grave (grau 2 a 3), ficando a função erétil preservada em 47,3% dos pacientes <sup>70</sup>(Blana, Walter 2004). A retenção urinária parece ser um dos efeitos colaterais mais comuns, desenvolvendo-se na maioria dos pacientes <sup>69</sup>(Madersbacher and Marberger 2003) <sup>71</sup>(Poissonnier, Chapelon 2007, <sup>72</sup>(Gelet, Chapelon 1999).

## 11. CONCLUSÕES

O tratamento do cancro da próstata localizado deve ser individualizado, levando sempre em conta dados histológicos, valores de PSA, bem como características e vontade do doente.

A vigilância é uma opção nos doentes que apresentam uma esperança de vida mais curta (menor que 10 anos), valores baixos de PSA e padrão histológico favorável. Durante a vigilância os doentes devem ser submetidos a determinação do PSA e toque rectal a cada meio ano, e biópsia anualmente. Se existirem indícios de progressão tumoral os doentes devem a um regime de tratamento invasivo, com objectivo curativo.

A prostatectomia radical é um método de tratamento bem conhecido, com o qual a maior parte dos cirurgiões está familiarizado. Esta está indicada em todos os doentes com cancro da próstata localizado que tenham uma esperança de vida aceitável (superior a 10 anos) e se apresentem condições clínicas favoráveis à cirurgia.

A maioria dos estudos com tempo de seguimento superior a 10 anos sugerem que a cirurgia apresenta melhores resultados que a radioterapia externa. No entanto, a radioterapia externa, também se encontra indicada em todos os doentes com cancro da próstata localizado, excepto naqueles que apresentam obstrução urinária. Sempre que possível os doentes devem ser irradiados com doses elevadas, pois a taxa de morbilidades pós radioterapia são menores.

A braquiterapia, apesar de não estar disponível há tanto tempo quanto a prostatectomia e a radioterapia externa, é um excelente método de tratamento, principalmente nos doentes com tumor de estágio T1b-T2a, N0, M0; naqueles que apresentem um *score* de Gleason menor que 6, valores de PSA no início do tratamento inferiores a 10ng/dl, menos de 50% do material da biópsia envolvido por tumor, volume prostático inferior a 50 cm<sup>3</sup>, e que não apresentem sintomas urinários obstrutivos.



A crioterapia e o HIFU devem ser usados em casos bem seleccionados, pois ainda hoje são técnicas experimentais, com poucos estudos realizados e é pouca a experiência profissional na maioria dos locais.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, et al., *Cancer statistics, 2008*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96.
2. Quinn, M. and P. Babb, *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons*. BJU Int, 2002. **90**(2): p. 162-73.
3. Ch, S.L.a.W., *TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edn.* 2009, New York: Wiley-Liss:.
4. Amin, M., L. Boccon-Gibod, L. Egevad, et al., *Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005(216): p. 20-33.
5. Carter, H.B., P.C. Walsh, P. Landis, and J.I. Epstein, *Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results*. J Urol, 2002. **167**(3): p. 1231-4.
6. Johansson, J.E., O. Andren, S.O. Andersson, et al., *Natural history of early, localized prostate cancer*. JAMA, 2004. **291**(22): p. 2713-9.
7. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, D.F. Gleason, and M.J. Barry, *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. JAMA, 1998. **280**(11): p. 975-80.

8. Walsh, P.C., H. Lepor, and J.C. Eggleston, *Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations*. Prostate, 1983. **4**(5): p. 473-85.
9. Walsh PC, D.P., *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol, 1982. **128**.
10. Murphy G, D.L., Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT, Uland H. *Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2)*. Scientific Communication International, 1997.
11. Corral, D.A. and R.R. Bahnson, *Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1326-9.
12. Tewari, A., C.C. Johnson, G. Divine, et al., *Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities*. J Urol, 2004. **171**(4): p. 1513-9.
13. Weldon, V.E., F.R. Tavel, H. Neuwirth, and R. Cohen, *Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy*. J Urol, 1995. **153**(5): p. 1565-9.
14. Kattan, M.W., M.J. Zelefsky, P.A. Kupelian, et al., *Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4568-71.
15. Boccon-Gibod, L., V. Ravery, D. Vordos, et al., *Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions*. J Urol, 1998. **160**(4): p. 1383-5.

16. Ficarra, V., G. Novara, W. Artibani, et al., *Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies*. Eur Urol, 2009. **55**(5): p. 1037-63.
17. Holmberg, L., A. Bill-Axelsson, F. Helgesen, et al., *A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(11): p. 781-9.
18. Kupelian, P.A., M. Elshikh, C.A. Reddy, et al., *Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy*. J Clin Oncol, 2002. **20**(16): p. 3376-85.
19. Roehl, K.A., M. Han, C.G. Ramos, et al., *Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 910-4.
20. Freedland, S.J., W.J. Aronson, C.J. Kane, et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy among men with normal preoperative serum prostate-specific antigen levels*. Cancer, 2004. **101**(4): p. 748-53.
21. Han, K.R., J.K. Cohen, R.J. Miller, et al., *Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience*. J Urol, 2003. **170**(4 Pt 1): p. 1126-30.
22. Ward, J.F., M.L. Blute, J. Slezak, et al., *The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy*. J Urol, 2003. **170**(5): p. 1872-6.
23. Murphy, G.P., C. Mettlin, H. Menck, et al., *National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer*. J Urol, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1817-9.

24. Hautmann, R.E., T.W. Sauter, and U.K. Wenderoth, *Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases*. Urology, 1994. **43**(2 Suppl): p. 47-51.
25. Van Poppel, H., L. Collette, Z. Kirkali, et al., *Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study*. Eur J Cancer, 2001. **37**(7): p. 884-91.
26. Begg, C.B., E.R. Riedel, P.B. Bach, et al., *Variations in morbidity after radical prostatectomy*. N Engl J Med, 2002. **346**(15): p. 1138-44.
27. Siegel, T., J.W. Moul, M. Spevak, et al., *The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer*. J Urol, 2001. **165**(2): p. 430-5.
28. Madalinska, J.B., M.L. Essink-Bot, H.J. de Koning, et al., *Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(6): p. 1619-28.
29. Walsh, P.C., *Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy*. J Urol, 2000. **164**(1): p. 242.
30. Catalona, W.J., G.F. Carvalhal, D.E. Mager, and D.S. Smith, *Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies*. J Urol, 1999. **162**(2): p. 433-8.
31. Stanford, J.L., Z. Feng, A.S. Hamilton, et al., *Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study*. JAMA, 2000. **283**(3): p. 354-60.
32. Kao, T.C., D.F. Cruess, D. Garner, et al., *Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy*. J Urol, 2000. **163**(3): p. 858-64.

33. Rabbani, F., A.M. Stapleton, M.W. Kattan, et al., *Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy*. J Urol, 2000. **164**(6): p. 1929-34.
34. Montorsi, F., G. Guazzoni, L.F. Strambi, et al., *Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial*. J Urol, 1997. **158**(4): p. 1408-10.
35. Montorsi, F., G. Brock, J. Lee, et al., *Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy*. Eur Urol, 2008. **54**(4): p. 924-31.
36. Kestin, L.L., N.S. Goldstein, F.A. Vicini, et al., *Pathologic evidence of dose-response and dose-volume relationships for prostate cancer treated with combined external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(1): p. 107-18.
37. Nilsson, S., B.J. Norlen, and A. Widmark, *A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer*. Acta Oncol, 2004. **43**(4): p. 316-81.
38. Kupelian, P., D. Kuban, H. Thames, et al., *Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **61**(2): p. 415-9.
39. Asbell, S.O., K.L. Martz, K.H. Shin, et al., *Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(4): p. 769-82.

40. Pollack, A., G.K. Zagars, G. Starkschall, et al., *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **53**(5): p. 1097-105.
41. Kupelian, P.A., L. Potters, D. Khuntia, et al., *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(1): p. 25-33.
42. Shipley, W.U., H.D. Thames, H.M. Sandler, et al., *Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis*. JAMA, 1999. **281**(17): p. 1598-604.
43. 3rd, R.M., *Reducing the toxicity associated with the use of radiotherapy in men with localized prostate cancer*. Urol Clin North Am, 2004.
44. Turner, S.L., K. Adams, C.A. Bull, and M.P. Berry, *Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation*. Urology, 1999. **54**(1): p. 124-9.
45. Zelefsky, M.J., K.E. Wallner, C.C. Ling, et al., *Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer*. J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 517-22.
46. Siegel T, M.J., Spevak M, Alvord WG, Costabile RA, *The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer*. J Urol, 2001: p. 165:430-5.

47. J. E. Sylvester, J.C.B., P. D. Grimm, R. Meier, J. F. Spiegel and J. A. Malmgren, *Fifteen year follow up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**.
48. Holm, H.H., N. Juul, J.F. Pedersen, et al., *Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography*. 1983. J Urol, 2002. **167**(2 Pt 2): p. 985-8; discussion 988-9.
49. Ash, D., A. Flynn, J. Battermann, et al., *ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer*. Radiother Oncol, 2000. **57**(3): p. 315-21.
50. Grimm, P.D., J.C. Blasko, J.E. Sylvester, et al., *10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(1): p. 31-40.
51. Potters, L., E.A. Klein, M.W. Kattan, et al., *Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation*. Radiother Oncol, 2004. **71**(1): p. 29-33.
52. Potters, L., C. Morgenstern, E. Calugaru, et al., *12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2008. **179**(5 Suppl): p. S20-4.
53. Zelefsky, M.J., D.A. Kuban, L.B. Levy, et al., *Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(2): p. 327-33.
54. Potters, L., C. Morgenstern, E. Calugaru, et al., *12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer*. J Urol, 2005. **173**(5): p. 1562-6.

55. Stone, N.N., R.G. Stock, and P. Unger, *Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer*. J Urol, 2005. **173**(3): p. 803-7.
56. Elshaikh, M.A., J.C. Ulchaker, C.A. Reddy, et al., *Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(1): p. 164-9.
57. Chen, A.B., A.V. D'Amico, B.A. Neville, and C.C. Earle, *Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy*. J Clin Oncol, 2006. **24**(33): p. 5298-304.
58. Sylvester, J.E., P.D. Grimm, J.C. Blasko, et al., *15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(1): p. 57-64.
59. Phan TP, S.A., Puthawala A, Sharma A, Khan F, *High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer*. J Urol, 2007. **1**.
60. Pontones Moreno, J.L., J.F. Morera Martinez, C.D. Vera Donoso, and J.F. Jimenez Cruz, *[Cryosurgery in the management of prostate cancer]*. Actas Urol Esp, 2007. **31**(3): p. 211-32.
61. Fahmy, W.E. and N.K. Bissada, *Cryosurgery for prostate cancer*. Arch Androl, 2003. **49**(5): p. 397-407.
62. Rees, J., B. Patel, R. MacDonagh, and R. Persad, *Cryosurgery for prostate cancer*. BJU Int, 2004. **93**(6): p. 710-4.
63. Benoit, R.M., J.K. Cohen, and R.J. Miller, Jr., *Cryosurgery for prostate cancer: new technology and indications*. Curr Urol Rep, 2000. **1**(1): p. 41-7.



64. Han, K.R. and A.S. Belldgrun, *Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer*. BJU Int, 2004. **93**(1): p. 14-8.
65. Long, J.P., D. Bahn, F. Lee, et al., *Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate*. Urology, 2001. **57**(3): p. 518-23.
66. Koppie, T.M., K. Shinohara, G.D. Grossfeld, et al., *The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience*. J Urol, 1999. **162**(2): p. 427-32.
67. Aus, G., *Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review*. Eur Urol, 2006. **50**(5): p. 927-34; discussion 934.
68. Bahn, D.K., F. Lee, R. Badalament, et al., *Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer*. Urology, 2002. **60**(2 Suppl 1): p. 3-11.
69. Madersbacher, S. and M. Marberger, *High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound*. J Endourol, 2003. **17**(8): p. 667-72.
70. Blana, A., B. Walter, S. Rogenhofer, and W.F. Wieland, *High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience*. Urology, 2004. **63**(2): p. 297-300.
71. Poissonnier, L., J.Y. Chapelon, O. Rouviere, et al., *Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients*. Eur Urol, 2007. **51**(2): p. 381-7.
72. Gelet, A., J.Y. Chapelon, R. Bouvier, et al., *Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results*. J Urol, 1999. **161**(1): p. 156-62.

73. Thuroff, S., C. Chaussy, G. Vallancien, et al., *High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study*. J Endourol, 2003. **17**(8): p. 673-7.
74. Uchida T, I.R., Cathcart PJ, Emberton M., *To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate?* BJU Int, 2006. **98**(3).
75. Blana, A., S. Rogenhofer, R. Ganzer, et al., *Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer*. Urology, 2008. **72**(6): p. 1329-33; discussion 1333-4.