



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NÁDIA NETO FERRAZ

Cancro da próstata: uma abordagem à terapia focal

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA - UROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. CARLOS JORGE DE CASTILHO RABAÇA CORREIA CORDEIRO

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

ABRIL/2019

Cancro da próstata: uma abordagem à terapia focal

Artigo de Revisão

Nádia Neto Ferraz¹

Carlos Jorge De Castilho Rabaça Correia Cordeiro²

Anabela Mota Pinto³

^{1,2,3} Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Professor Auxiliar Convidado da Unidade Curricular de Fisiopatologia - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

³ Professora Catedrática da Unidade Curricular de Fisiopatologia - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Diretora do Instituto de Patologia Geral

Laboratório de Patologia Geral

Faculdade de Medicina de Coimbra – Pólo I

Rua Larga,

3004-504 Coimbra, Portugal

2

(crabaca@fmed.uc.pt)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Fisiopatologia - Urologia

RESUMO

Segundo os dados da *European Association of Urology (EAU)* o cancro da próstata (CaP) tem uma incidência na Europa de aproximadamente 417 000 casos/ano e uma mortalidade de 92 300/ano. Em Portugal, a incidência é de cerca de 12 415 casos/ano (2.98% dos casos Europeus) e a mortalidade de 3 643/ano segundo dados da DGS. A taxa de sobrevivência aos 5 anos depende, essencialmente, do estadió da doença, sendo extremamente elevada na doença localizada e 29% na disseminada. Torna-se assim crucial diagnosticar o mais prematuramente possível esta patologia investindo na prevenção e deteção precoce desta doença, tendo em conta que é das doenças oncológicas com melhor prognóstico. No entanto, o seu sobrediagnóstico e conseqüente sobretratamento tornaram-se num problema sério e que urge o aparecimento de novas ferramentas de combate a esta “epidemia”.

Dependendo do estadió tumoral e da esperança média de vida do paciente, as diferentes *guidelines* internacionais recomendam como principais abordagens ao CaP localizado a vigilância ativa, a prostatectomia radical ou a radioterapia. Estas terapias são associadas a complicações e riscos significativos como debilidades físicas causadas pelo excesso de tratamento invasivo, quer fragilidades psicológicas devido à ausência de tratamento “efetivo”, que se encontram bem documentadas na literatura. Tendo isto em conta, a terapia focal revela-se como uma ponte de equilíbrio entre estas diferentes abordagens, oferecendo tratamento com baixa morbidade associada.

Este trabalho pretende então estudar e apresentar algumas das abordagens focais ao CaP tentando definir também quais as técnicas de diagnóstico, de seleção de candidatos e follow-up mais indicados. Para tal foi usada a base de pesquisa *PubMed* em que, através de vários filtros e das palavras *MESH: Prostate; Prostatic Neoplasms; Biopsy; Therapeutics*, foram seleccionados um total de 42 artigos.

Existe, contudo, uma grande escassez na literatura quer de dados quer de estudos, acerca das técnicas focais direccionadas ao CaP, bem como comparações entre as mesmas e entre estas e uma abordagem mais radical, o que tornou as conclusões deste trabalho um pouco subjetivas.

Palavras-chave: Cancro da próstata; Diagnóstico; Tratamento Focal; Adaptabilidade terapêutica

ABSTRACT

According to data from the *European Association of Urology* (EAU), prostate cancer (PCa) has an incidence in Europe of approximately 417,000 cases / year and a mortality of 92,300 / year. In Portugal, the incidence is around 12 415 cases / year (2.98% of European cases) and mortality of 3 643 / year according to data from the *DGS*. The survival rate at 5 years, depends primarily on the stage of the disease, being extremely high in the localized disease and 29% in the disseminated one. It becomes crucial to diagnose this disease as early as possible by investing in prevention and early detection of this pathology, considering that it is one of the oncological diseases with the best prognosis. However, its overdiagnosis and consequent overtreatment have become a serious problem and it urges the emergence of new tools to combat this "epidemic."

Depending on the tumor stage and the average life expectancy of the patient, the different international guidelines recommend active surveillance, radical prostatectomy or radiotherapy as the main approaches to localized PCa. These therapies are associated with significant complications and risks such as physical weaknesses, caused by excessive invasive treatment, or psychological weaknesses due to the absence of "effective" treatment, which are well documented in the literature. Focal therapy proves to bridge the gap between these different approaches, offering treatment with associated low morbidity.

This work intends to study and present some focal approaches to the PCa and tries to define also the diagnostic techniques, the selection of candidates and the follow-up more indicated. To accomplish this, was used the PubMed search base in which, through several filters and the words MESH: *Prostate; Prostatic Neoplasms; Biopsy; Therapeutics*, a total of 42 articles were selected.

There is, however, a great shortage in the literature of both, data and studies, about focal techniques directed to PCa, as well as comparisons between them and between the focal approach and a more radical one, which made the conclusions of this work somewhat subjective.

Keywords: Prostate Cancer; Diagnosis; Focal Treatment Approach; Therapeutic Treatment

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	9
MÉTODOS	10
CANCRO DA PRÓSTATA.....	10
DIAGNÓSTICO DO CANCRO DA PRÓSTATA.....	13
TOQUE RECTAL.....	13
ANTIGÉNIO PROSTÁTICO ESPECÍFICO	14
TÉCNICAS DE IMAGEM.....	15
ECOGRAFIA	15
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	17
BIÓPSIA.....	20
ESTADIAMENTO	22
CINTIGRAFIA ÓSSEA.....	22
TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	23
TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA POR EMISSÃO DE POSITRÕES.....	24
TRATAMENTO DO CANCRO DA PRÓSTATA	25
TRATAMENTO CONVENCIONAL.....	25
VIGILÂNCIA ATIVA	25
PROSTATECTOMIA RADICAL	26
RADIOTERAPIA.....	27
BRAQUITERAPIA.....	28
TRATAMENTO FOCAL.....	29
CRIOCIRURGIA	30
HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND	32
BRAQUITERAPIA.....	33
CONCLUSÃO.....	36
BIBLIOGRAFIA	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidência e Mortalidade do CaP nas diferentes etnias.....	11
Figura 2. Número de mortes por CaP em 2018 e 2040 em Portugal e na Europa	12
Figura 3. Número de casos de CaP em 2018 e 2040 em Portugal e na Europa	12
Figura 4. Representação de um Toque retal.	13
Figura 5. Imagem de TRUS mostrando uma lesão "band-like shape"	16
Figura 6. Seleção de sequência dominante em relação à área anatómica.	18
Figura 7. Glândula prostática dividida por zonas de intervenção de biópsia	21
Figura 8. Diferentes tipos de abordagem na Braquiterapia focal	35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de risco do CaP e respectiva relevância	11
Tabela 2. Número estimado de algumas neoplasias em Portugal e na Europa	12
Tabela 3. PIRADS score	18
Tabela 4. Pré-requisitos para a realização de Braquiterapia focal	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AUA	American Urological Association
BT	Braquiterapia
BTAD	Braquiterapia de Alta Dose
CaP	Cancro da Próstata
CDUS	Color Doppler Ultrasound
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CO	Cintigrafia Óssea
COLD	Cryo Online Data
DCE	Dynamic Contrast Enhanced
DGS	Direção Geral de Saúde
DWI	Diffusion Weighted Image
EAU	European Association of Urology
EUS	Son elastography
GLUT-1	Glucose Transporter 1
HBP	Hiperplasia Benigna Da Próstata
HC	História Clínica
HIFU	High Intensity Focal Ultrasound
ITUs	Infeções do Trato Urinário
mpMRI	Multiparametric Magnetic Resonance Imaging
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PET	Positive Emission Tomography
PET/CT	Positive Emission Tomography/ Computed Tomography
PIRADS	Prostate Imaging Reporting And Data System
PR	Prostatectomia Radical
PSA	Prostate Specific Antigen
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
RM	Ressonância Magnética
RT	Radioterapia
SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography/ Computed Tomography
TC	Tomografia Computorizada

TF	Terapia Focal
TNM	TNM Classification of Malignant Tumors
TPUS	Transperineal Ultrassound
TR	Toque Retal
TRUS	Transrectal Ultrassound
US	Ultrassom
WHO	World Health Organization

INTRODUÇÃO

O cancro da próstata (CaP) faz parte do top das neoplasias com maior incidência e mortalidade de todo o mundo. A sua prevalência na população masculina é tão alta que pode ser considerada um fenómeno típico do avançar da idade, sendo que há um aumento do risco bastante elevado a partir dos 55 anos. Atualmente têm-se observado um aumento do número de casos diagnosticados com CaP que advém de um real aumento da patologia, não só devido ao envelhecimento e evolução dos meios de diagnóstico, bem como também de uma maior consciência da população face aos riscos e comportamentos da doença.[1]

Autópsias e estudos recentes mostraram que 1 em cada 3 homens com idade superior a 50 anos apresentam evidência histológica de CaP e que cerca de 94% dos diagnosticados com CaP de baixo risco, receberam tratamento radical de toda a glândula, muitas vezes não por ser a melhor oferta mas, porque a ansiedade crescente associada ao diagnóstico de uma doença oncológica assim o exigia. [2] Torna-se assim emergente oferecer novas abordagens a estes pacientes a fim de diminuir quer a ocorrência de doença, quer a morbilidade associada às terapêuticas radicais instituídas.

O CaP é o último tipo de neoplasia sólida, ao contrário do rim e da mama, para qual a terapia de eleição é direcionada ao tratamento de toda a glândula e não de apenas locais onde a doença se encontra.[3] Devido à heterogeneidade da doença torna-se extremamente difícil definir um tratamento standard de abordagem à mesma, no entanto, é sabido que, apesar de ser uma doença multifocal, grande parte desses focos são considerados indolentes e com baixa probabilidade de afetar quer a progressão da doença, quer a qualidade de vida do doente. Tendo em conta as complicações que um tratamento radical traz ao homem que é submetido ao mesmo, torna-se imperativo optar por terapias menos agressivas em que os efeitos secundários sejam transitórios ou praticamente inexistentes.[4]

A deteção do CaP hoje em dia é feita, maioritariamente, com base na junção dos resultados do toque retal (TR), doseamento do antigénio prostático específico (PSA), ressonância magnética multiparamétrica (mpMRI) e posterior biópsia. A introdução do PSA nas décadas de 80-90s levou a um aumento crescente na deteção desta patologia e, conseqüentemente, ao tratamento excessivo da mesma, nomeadamente de casos em que a doença era indolente e não necessitaria de abordagens tão radicais. Hoje em dia, com as novas técnicas de biópsia e a emergência de novos biomarcadores, o PSA, embora continue a ser o primeiro sinal identificativo de CaP e a sua medição seja de extrema importância, pode ser complementado, por exemplo, com recurso a técnicas de imagem, como a ressonância magnética (RM) e ultrassom transretal (TRUS), tornando o diagnóstico da doença mais fidedigno e permitindo uma melhor abordagem da mesma, nomeadamente na identificação dos doentes passíveis de serem submetidos a terapia focal. [5], [6]

A terapia focal tem como principal objetivo tratar a doença da forma menos invasiva e agressiva possível tomando assim menor o risco de possíveis complicações para o doente. Existem várias abordagens de terapia focal que podem ser usadas, tais como técnicas termoablativas, HIFU e crioterapia, ou técnicas de radiação como a braquiterapia. Neste trabalho pretende-se explorar não só as técnicas mais usadas numa abordagem focal ao CaP, bem como tentar definir qual o perfil dos candidatos que poderão tirar proveito deste tipo de abordagem tentando também explorar qual a melhor técnica de diagnóstico na seleção dos mesmos.

Uma vez que o CaP, por norma, responde bem à terapêutica, que, quando localizado, pode ter elevadas taxas de cura e que, mais de 25% destes, são tumores solitários e unilaterais [7], constituindo ótimos candidatos à abordagem focal, torna-se emergente um diagnóstico precoce e cada vez mais sensível, a fim de que possamos travar o excesso de tratamentos desnecessários que podem culminar em efeitos secundários arrasadores na qualidade de vida do homem.

MÉTODOS

Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma pesquisa exaustiva do tema “*Prostatic Cancer: Focal Therapy Approach*” na base de dados Pubmed. Os termos *MESH* usados foram: *PROSTATE; PROSTATIC NEOPLASMS; BIOPSY; THERAPEUTICS*. Foram encontrados, numa primeira pesquisa ao tema supracitado, 1366 artigos que, após colocação de filtro temporal para os últimos 10 anos, ficaram reduzidos a 1032. Desses foi, posteriormente, implementada outra restrição, “Estudos em humanos”, sendo que a amostra ficou limitada a 827 exemplares. Após filtro que selecionava apenas artigos disponíveis com acesso total e gratuito ao conteúdo, o número ficou restringido a 275 artigos que depois da seleção da linguagem contida nos mesmos, português e inglês, reduziram-se a 271. De seguida, foram lidos todos os títulos dos artigos em causa e, foram selecionados, pela relevância do mesmo, 142 exemplares. Após leitura do resumo a amostra ficou reduzida a 42, artigos esses que serviram como base para a elaboração deste artigo de revisão.

CANCRO DA PRÓSTATA

A próstata é uma glândula exócrina, do tamanho aproximado de uma castanha, constituinte do sistema genito-urinário masculino, exercendo relações estreitas com a uretra, bexiga e reto. Tem como principais funções o armazenamento e secreção do fluido seminal, constituinte do esperma, sendo crucial não só para o transporte bem como para a nutrição dos espermatozoides e participação ativa no processo de ejaculação. Além disso serve também de mecanismo de continência e proteção contra infeções. Deste modo antevemos

que problemas nesta estrutura tenham como consequência dificuldades ejaculatórias, impotência sexual, distúrbios urinários, entre outros.

As principais patologias que atingem este órgão são a hiperplasia benigna da próstata (HBP) e o CaP.

O CaP é definido como uma neoplasia que, maioritariamente, tem uma apresentação multifocal e bastante heterogénea, apesar de grande parte dos focos poderem ser considerados indolentes. No entanto, esta patologia, é a 2ª maior causa de morte, de cancro, no sexo masculino sendo que, em todo mundo são diagnosticados com CaP 1,6 milhões de pessoas anualmente e morrem cerca de 366 000, sendo mais prevalente nos países mais desenvolvidos.[8] Um facto importante de reter é que, o diagnóstico de CaP, também tem aumentado nas regiões onde os métodos de diagnóstico ainda não estão muito em voga, o que salienta a ideia de que questões ambientais, etnias (o CaP é mais prevalente na raça negra), e estilos de vida poderão ter um impacto crucial na progressão da doença não devendo ser descurados, embora esse não faça parte do tema principal deste estudo. [1]

Tabela 1. Fatores de risco do CaP e respectiva relevância. Adaptada com autorização de Claire H.Pernar, et al.; The Epidemiology of Prostate Cancer; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2018, pág 5 [1]

Risk factor	Strength of evidence
Increased risk	
Older age	Strong
African descent	Strong
Family history	Strong
Genetic risk loci	Strong
Taller height	Probable

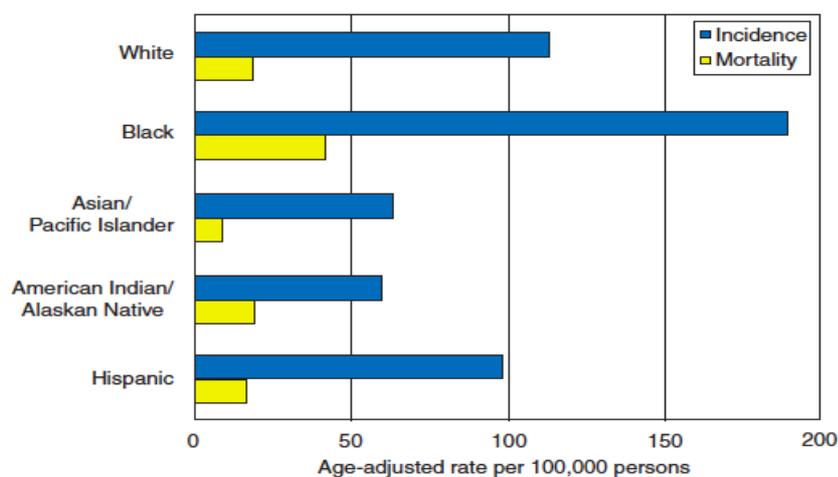


Figura 1. Incidência e Mortalidade do CaP nas diferentes etnias. Reproduzida com autorização de Claire H.Pernar, et al.; The Epidemiology of Prostate Cancer; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2018, pág 6 [1]

Atualmente o CaP é a 3ª causa de mortalidade no sexo masculino, quer na Europa quer em Portugal, segundo os dados mais recentes da *World Health Organization (WHO)*[8], no entanto, o CaP é a neoplasia que apresenta maior taxa de incidência tornando emergente o seu diagnóstico precoce e rápida intervenção. Estima-se que em Portugal morreram, no ano de 2018, 1 879 homens devido a CaP e, prevê-se que esse número aumente para 2 937 em 2040, acompanhando assim o comportamento da doença tanto a nível europeu como mundial.

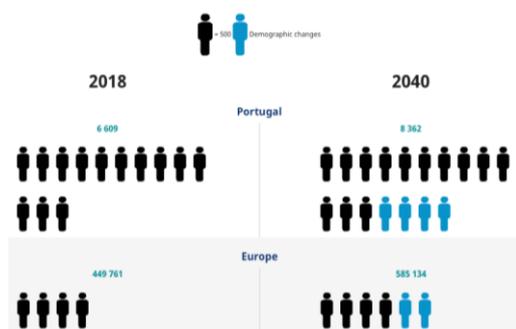


Figura 3. Número de casos de CaP em 2018 e 2040 em Portugal e na Europa [8]

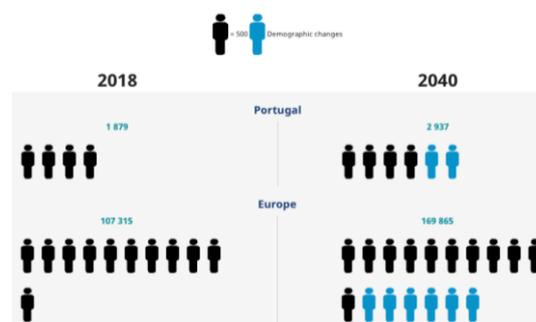


Figura 2. Número de mortes por CaP em 2018 e 2040 em Portugal e na Europa [8]

Tabela 2. Número estimado de algumas neoplasias em Portugal e na Europa [8]

	Portugal		Europe	
	Incidence	Mortality	Incidence	Mortality
Prostate	6 609	1 879	449 761	107 315
Colorectum	6 104	2 497	271 600	129 706
Lung	3 998	3 654	311 843	267 316
Bladder	1 765	819	153 849	49 309
Stomach	1 717	1 382	81 611	61 880
Non-Hodgkin lymphoma	1 118	561	62 387	26 304
Liver	983	980	55 825	50 365
Pancreas	894	877	67 206	65 016
Kidney	791	304	84 928	35 092
Brain, nervous system	729	603	35 276	29 150

Segundo [9] a idade média de diagnóstico do CaP é de aproximadamente 68,8 anos e, cerca de 50% dos cancros detetados estão localizados. Pensa-se que a idade possa estar bastante correlacionada com o estadiamento da doença, sendo que, estádios T₁N₀M₀ ou mesmo CaP de graus mais elevados, mas sem metástases, são significativamente mais frequentes em idades mais precoces (± 66anos).

Apesar de nos estádios mais baixos a doença ser maioritariamente assintomática, as estratégias de diagnóstico tais como PSA e, maioritariamente, as mais recentes novas técnicas de marcadores moleculares e técnicas de imagem, podem ajudar a estabelecer um

diagnóstico mais fidedigno levando a uma intervenção mais precoce e melhor adaptada a cada doente.[7]

O tratamento standard do CaP continua a ser, no nosso país, a prostatectomia radical ou radioterapia radical, com ou sem hormonoterapia adjuvante.[9] Este tipo de abordagem mais agressiva aumenta as consequências a nível geniturinário e diminui, consideravelmente, a qualidade de vida dos doentes submetidos à mesma. Apesar de ainda não existirem estudos suficientemente fundamentados ou que realmente demonstrem a eficácia da terapia focal, torna-se crucial fazer com que esta possa estar disponível para determinados grupos de indivíduos, em que o tratamento radical peque por exagero de intervenção, e a vigilância ativa transmita elevada insegurança e níveis de ansiedade crescentes ao doente. A terapia focal é vista então como um tratamento de “meio termo” que pode ser curativo e potenciar, em grande escala, a qualidade de vida do possível candidato à mesma. O grande desafio continua a ser identificar, com clareza, quem pode, ou não, ser submetido a estas técnicas e qual a mais adequada a utilizar face a cada doente. No entanto, sem dúvida, que a terapia focal é um passo necessário e cada vez mais aliciante na abordagem a esta patologia.

DIAGNÓSTICO DO CANCRO DA PRÓSTATA

TOQUE RECTAL

O toque retal (TR) é um exame minimamente invasivo que permite, de forma rápida, e sem custos associados, avaliar a morfologia de algumas estruturas pélvicas que se encontram em relação direta com a ampola rectal, permitindo ao clínico identificar patologia das mesmas. Este era o método usado para diagnóstico do CaP antes da emergência do PSA. No entanto, a pesar do seu valor, por vezes, ainda existe alguma relutância da realização do exame quer pelo doente, quer pelo médico clínico geral.

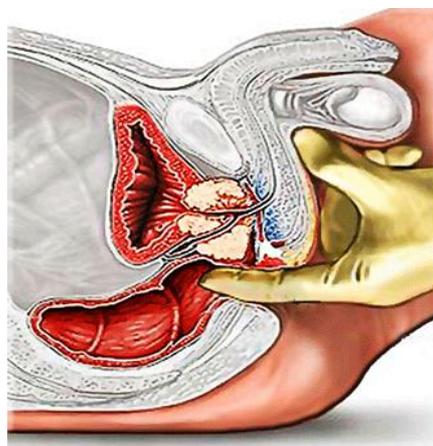


Figura 4. Representação de um Toque retal realizado na posição preferida dos urologistas. Doente deitado em posição anatómica com as pernas dobradas e assentes na maca.

O exame deve ser realizado anualmente, em todos os homens, a partir dos 40-45 anos e, o principal objetivo do exame, no caso específico da avaliação da próstata, é de analisar a consistência, simetria, mobilidade, volume e se há, ou não, queixas de dor aquando da sua realização.

Esta técnica permite identificar algumas patologias sendo que está indicada na suspeita, por exemplo, de hemorroidas, prostatite, hiperplasia da próstata, CaP, condilomas anais, obstipação, para além da elevada importância no diagnóstico do cancro colo-rectal.

Apesar de não existirem quase nenhuma contraindicações à sua realização, esta técnica deve ser realizada com extremo cuidado na presença de abscessos prostáticos, doentes severamente neutropénicos ou na presença de fissuras anais.

Segundo a velha máxima das escolas de medicina, *“The only reason not to do a digital rectal examination is if the patient is without a rectum or the clinician is without a finger”* traduzindo, esta frase, a importância intemporal desta técnica.

ANTIGÉNIO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

O antígeno prostático específico (PSA) é uma glicoproteína, regulada por androgénios, que atua como protease, sendo produzida por células epiteliais de secreção que, posteriormente, a drenam no sistema ductal prostático. Esta protease tem como função a lise do coágulo de sêmen e os seus valores são considerados normais se $<4\text{ng/mL}$, sendo que estes variam de acordo com idade, raça, entre outros.[2] O doseamento do PSA torna-se de elevada importância em indivíduos afro-americanos, em doentes com história familiar de CaP e em pacientes que estejam a tomar inibidores da 14α redutase, sendo que nestes, os valores de PSA encontrados, devem ser duplicados, uma vez que estes grupos apresentam maiores fatores de risco para desenvolvimento de CaP[10]

Apesar dos níveis de PSA se correlacionarem com o risco associado de CaP, não podemos esquecer que existem várias situações que podem ser responsáveis pelo aumento deste: prostatite, hiperplasia, medição após toque retal ou após biópsia prostática, entre outros. [2] A análise do PSA também é de extrema importância para avaliar a recorrência do CaP após tratamento sendo que, o aumento deste valor, pode indicar uma recidiva da patologia.

Para aumentar a eficácia deste marcador tumoral e, evitar a quantidade elevada de falsos positivos, começaram a ser utilizados vários tipos de PSA e a serem analisadas as suas correlações, uma vez que, alterações em determinados marcadores sugerem mais patologia benigna em prol da maligna ou vice-versa. Dos diferentes tipos de PSA destacam-se: O PSA livre e o PSA total, sendo que desta correlação pode advir o diagnóstico que nos permita suspeitar mais de uma hiperplasia ou do CaP, a velocidade de PSA, que é importante na

avaliação da recorrência da doença, e a densidade do PSA que é calculado em função do volume da próstata. [7] O tempo de duplicação de PSA também é um parâmetro largamente usado no prognóstico da doença, sendo que uma duplicação inferior a 3 meses pode ser indicador de doença metastática.[2]

Tendo em conta que este parâmetro pode ser um bom preditor de CaP mas, uma vez que não é específico desta patologia, a sua requisição e medição tem de ser bastante ponderada pelo clínico e baseada numa boa história clínica e exames complementares, como o TR, a fim de evitar o sobrediagnóstico.

TÉCNICAS DE IMAGEM

ECOGRAFIA

A técnica de ecografia, nomeadamente a ecografia transretal (TRUS), tornou-se crucial no diagnóstico do CaP uma vez que é mais fiável e mais preciso que o toque rectal. [11] Esta técnica permite, basicamente, avaliar a anatomia e o volume prostático, sendo largamente usada como guia na realização de biópsias prostáticas. [2]

As vantagens que merecem ser salientadas são: a facilidade da realização da técnica, embora seja bastante operador-dependente, o baixo custo, a portabilidade e a facilidade de acesso a este exame, sendo que, o mesmo, apresenta uma sensibilidade aceitável. No entanto, este exhibe algumas limitações principalmente no que respeita à diferenciação entre o tecido normal prostático e tecido neoplásico, não sendo capaz também de detetar lesões de pequenas dimensões. [11]

Segundo alguns estudos referenciados em [12] alguns autores defendem que o conhecimento ecográfico da morfologia da próstata aumenta a qualidade das biópsias realizadas sendo que, as características mais significativas, que poderão ser usadas como melhores indicadores de lesão maligna, são: localização, forma, contorno e padrão vascular, sendo que estes três últimos parâmetros, segundo um modelo de regressão multivariável usado no estudo [12], demonstraram ser os melhores preditores de CaP. Por exemplo, foi provado que uma forma em “*band-like*” de determinada lesão estaria presente maioritariamente em lesões benignas (53,2%) face às malignas (35,6%).

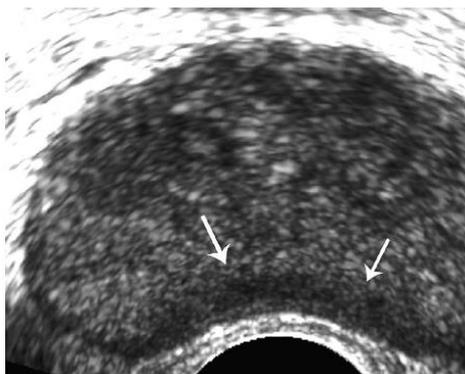


Figura 5. Imagem de TRUS mostrando uma lesão "band-like shape" Reproduzida com autorização de Ho Yun Lee, et al.; Classification of Focal Prostatic Lesions on Transrectal Ultrassound (TRUS) to Diagnose Prostate Cancer; Korean J Radiol, 2009, pág 247 [12]

No então, o grande problema da TRUS prende-se com a baixa especificidade da técnica uma vez que, lesões hipocogénicas detetadas podem significar um inúmero leque de alterações, das quais se destacam: CaP, nódulos hiperplásicos, feixes musculares anormais, fibrose, processos inflamatórios, quistos, entre outros.

Na tentativa de ultrapassar este obstáculo, da baixa especificidade, várias outras técnicas foram criadas no esforço de aumentar a diferenciação das mesmas. Uma das técnicas criadas foi o *color doppler ultrassound* (CDUS). Esta técnica assenta no facto das neoplasias serem ricas em vascularização comparativamente ao tecido normal, criando assim áreas de hipervascularização que poderiam ser distinguidas das outras. No entanto, embora teoricamente a ideia fosse muito boa, na prática, objetivou-se que muitas das lesões não desenvolviam angiogénese macroscópica, o que limitava a eficácia desta técnica. Devido a este fenómeno foi desenvolvida uma outra técnica denominada *contrast enhanced ultrassound* (CEUS) que consiste na administração de contraste para avaliar o padrão vascular de perfusão das lesões. Esta técnica, demonstrou uma sensibilidade e especificidade bastante superiores, sendo que, estas foram comprovadas pela sobreposição de resultados com imagens de ressonância magnética.[11]

Baseando-se no facto de que as lesões malignas se apresentam com uma maior densidade, traduzida por uma maior rigidez da lesão, surge a *sonoelastography* (EUS) que demonstrou, em alguns estudos realizados, em fase I, que, em combinação com técnica básica de ultrassom, aumentava para 90% a sensibilidade na deteção de CaP, podendo ser uma técnica promissora no que respeita à monitorização de doentes submetidos a terapia focal ou até mesmo na seleção prévia de candidatos passíveis a realizar este tipo de tratamento. [11]

Apesar destas evoluções não podemos esquecer que a técnica de TRUS requer que haja pessoal altamente treinado e especializado, principalmente no que remete à interpretação das imagens adquiridas, sendo uma técnica que ainda tem um número elevado de falso positivos, reduzindo substancialmente a especificidade da mesma. [12]

Podemos então concluir que a TRUS é uma ótima ferramenta guia para a realização de biópsia prostática randomizada, embora não seja recomendada na realização de biópsia alvo uma vez que, a sua capacidade de diferenciação tecidual é bastante limitada. Para além disto não podemos esquecer que, com esta técnica, a parte mais anterior da glândula não consegue ser atingida, podendo levar a que certas lesões neoplásicas não sejam identificadas.[13]

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética (RM) tornou-se a técnica de imagem de eleição no que respeita ao auxílio de diagnóstico do CaP. Isto deve-se ao facto desta permitir uma excelente visualização das diferentes estruturas anatómicas, graças à sua elevada capacidade de diferenciação de tecidos moles.[7] No entanto, mostrou-se que a imagem da RM em si, não obtinha a sensibilidade desejada na deteção tumoral, apesar de ser bastante útil na identificação, localização e gradação da lesão, não oferecia uma boa performance em termos diagnósticos. Da necessidade de ultrapassar este obstáculo, surge a RM multiparamétrica (mpRMI) que abarca a junção de diferentes sequências de RM: as morfológicas (T1 e T2) e as funcionais (*dynamic contrast – enhanced* (DCE), *diffusion weighted image* (DWI) e *apparent diffusion coefficient* (ADC)), sendo que, o maior objetivo da mpRMI, é o de estadiar uma lesão tumoral conhecida, em termos de invasão local ou locoregional [14] e também o de identificar focos ou nódulos suspeitos para posteriormente serem biopsados pela técnica de biópsia de fusão, introduzida em Portugal em 2014.

A gradação da lesão encontrada é calculada, após biópsia, através das alterações e irregularidades da mesma, ou pela perda da sua arquitetura histológica sendo que, esta é a base de fundamentação do score de Gleason. Este score, distingue as diferentes lesões consoante a diferença de padrão observada pelo anátomo-patologista, atribuindo um valor (de 1-5) aos 2 padrões mais evidentes da lesão sendo que, um valor de Gleason > 7, volumes > 0,5cc, ou então lesões com extensão extra-glandular são denominadas como “cancro significativo”. [15]

Com o objetivo de identificar, na mpMRI, e localizar lesões passíveis de serem clinicamente significativas, em termos de diagnóstico, foram criados critérios, como é exemplo a PIRADS v2. Esta atribui um determinado score (de 1-5) à lesão, consoante a probabilidade de existir “cancro significativo” na mesma. Importa referir que o PIRADS tem em conta apenas interpretações imagiológicas da lesão, não incluindo assim resultados de outros métodos de diagnóstico como TR, PSA, HC ou até mesmo a realização de tratamentos prévios. Segundo as *guidelines* é recomendável a realização de biópsia para PIRADS ≥ 3 . [15]

Tabela 3. PIRADS score [15] Adaptada com autorização de V. Catalá, et al.; Multiparametric magnetic resonance imaging and prostate cancer: What's new?; Radiología, 2017, pág 198

PIRADS score	Criterion
1	Very low probability of clinically significant cancer presence
2	Low probability of clinically significant cancer presence
3	The presence of clinically significant cancer is confusing
4	High probability of clinically significant cancer presence
5	Very high probability of clinically significant cancer presence

Das áreas da glândula prostática mais complicadas de se avaliar nesta técnica de imagem, destaca-se a área de transição, a área periférica na base da glândula e a área periférica anterior. Para tentar superar estes obstáculos há sequências que, consoante a zona, prevalecem como score final face a outras. Isto é, tendo em conta que na presença de uma lesão na área periférica, a sequência dominante é a DWI, enquanto se esta se encontrar numa área de transição, a sequência dominante é a T2, perante uma lesão na área periférica identificada com score PIRADS 4 na sequência de DWI, mesmo que nas outras sequências se obtenha uma classificação diferente, será esta que se irá impor.[15]

É de extrema importância obter a imagem da glândula em diferentes planos para que, erros na escolha da sequência dominante, sejam evitados e, conseqüentemente, se evite uma classificação errônea da lesão.

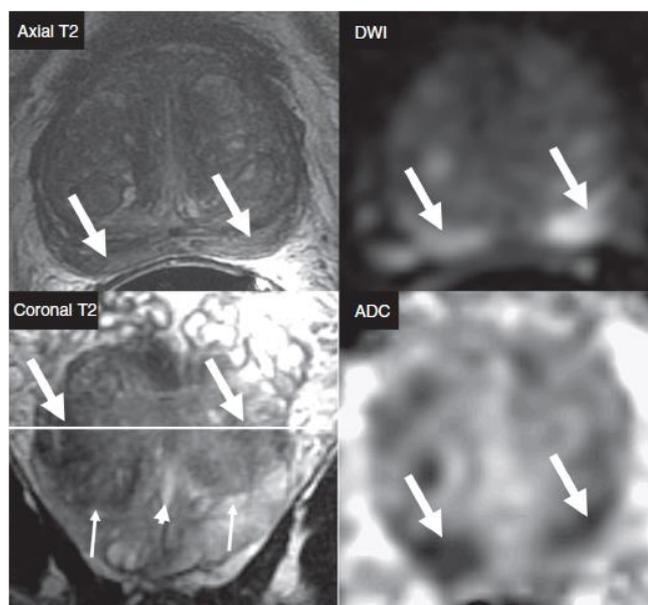


Figura 6. Seleção de sequência dominante em relação à área anatómica. É denotado Iso / hipossinal posterior difuso na sequência axial ponderada em T2 (setas) com hipersinal bilateral focal em DWI e hipossinal em ADC (setas). Tendo em conta estas imagens, levaria à identificação incorreta da localização da lesão, escolhendo, erroneamente a sequência DWI como dominante, uma vez que é esta a aconselhada para lesões periféricas atribuindo assim um PIRADS de categoria 4. No entanto, os achados estão localizados na área central, na base posterior proximal da glândula. Na imagem coronal encontra-se referenciado o plano axial (linha branca), permitindo identificar a lesão na área central (base glandular), e não na área periférica como primeiramente pensado. Anatomicamente, a área central, em geral, não se estende distalmente ao verumontarum (seta curta), posteriormente à glândula. A fatia coronal permite avaliar a transição entre a área central (setas finas) e a área periférica distal posterior. A localização correta da área central estabelece assim a sequência T2 como dominante (e não DWI) – a lesão apresenta um padrão isointenso homogêneo normal em T2 da área central. A restrição da difusão da área central é fisiológica, apresentando aspecto bilateral relativamente simétrico, descrito como sinal de bigode, devido à sua aparência no plano axial em ADC ou DWI (setas). Reproduzida com autorização V. Catalá, et al.; Multiparametric magnetic resonance imaging and prostate cancer: What's new?; Radiología, 2017, pág 199 [15]

Neste momento a mpMRI é usada quer para diagnóstico, quer como guia de biópsia, principalmente devido ao facto de avaliar zonas de mais difícil acesso à TRUS, nomeadamente a zona anterior da glândula. O seu alto valor preditivo negativo torna-a numa ferramenta bastante útil, especialmente, em pacientes que possam ter biópsias prévias de valor negativo, mas que continuam com o PSA elevado de forma persistente. Outros possíveis usos desta técnica são: estadiamento tumoral, avaliação de candidatos para vigilância ativa, avaliação de recorrência tumoral e planos de tratamento de terapia focal. No entanto, embora este último parâmetro seja cada vez mais falado na literatura médica, ainda não é abordado em *guidelines*. [15]

Segundo o estudo *Delphi* [14], realizado em 2013, ainda há uma taxa de consenso baixa ($\approx 41\%$), entre os diferentes especialistas, no que respeita à terapia focal (TF) e técnicas de imagem, nomeadamente mpMRI, provando assim que ainda há uma grande taxa de incerteza face a esta questão. De acordo com outro estudo *Delphi* [16], realizado posteriormente, em 2016, foi atingido um consenso maioritário de que a mpMRI deveria ser realizada principalmente em doentes com biópsias negativas prévias, em que a suspeição clínica continuasse, mas sem nunca descartar os valores de PSA, nem utilizando a técnica de mpMRI como técnica única de diagnóstico.

Hoje em dia, numa tentativa de evitar que pacientes, com doença clinicamente significativa, sejam submetidos a vigilância ativa, segundo as *European Urology Guidelines*, a mpMRI deve ser realizada para que se evitem casos em que o CaP possa ter escapado no processo de biópsia sistemática. [15] No entanto, segundo alguns estudos, a RM continua a apresentar limitações no que respeita à identificação de lesões clinicamente significativas de baixo volume ($<0,5\text{cc}$).

Quanto à TF, a mpMRI tem elevada importância no que respeita à localização efetiva da lesão, na definição do padrão de crescimento da mesma, bem como na sua uni ou bilateralidade, parâmetros cruciais na avaliação da possibilidade de se submeter alguém a esta forma de tratamento. Não devemos esquecer, porém, que a decisão final face à escolha deste tratamento, tem de ser baseada tendo em conta a histopatologia da lesão e, não apenas os resultados obtidos por técnicas de imagem e *scores*. [16]

De realçar que o tratamento a que o doente foi submetido previamente, a informação clínica e a histopatologia da lesão, são dados cruciais no auxílio de uma boa interpretação das imagens de mpMRI. [15]

Uma vez que muitos estudos, de onde se tiram elações acerca do valor preditivo da mpMRI, são feitos em clínicas com tecnologia avançada e pessoal extremamente especializado, temos de ter em conta que estes resultados poderão não retratar, de forma realista, a realidade global. No entanto, é irrefutável a necessidade de garantir a elevada qualidade da

técnica de imagem, bem como, a sua interpretação por técnicos altamente especializados, antes de a tornar como técnica diagnóstica isolada ou como “*standard care*”. [16]

BIÓPSIA

Antes da TRUS (década de 70s), as biópsias prostáticas eram guiadas por palpação direta. Após a evolução tecnológica, e a entrada da TRUS na prática clínica, as biópsias começaram a ser guiadas por esta tecnologia e realizadas em esquema “sextante” até que, por volta do ano 2000, passaram a ter 12-18 *cores* por biópsia sistemática. [10]

Hoje em dia as biópsias são maioritariamente realizadas, por urologistas, com recurso á sonda transretal. Estas assentam na obtenção, aleatória, de doze amostras das diferentes regiões da glândula. No entanto, esta técnica deteta CaP em apenas 27-44% das vezes, uma vez que, não é realizada numa zona específica e é operador dependente, não conseguindo, também, obter amostras da porção anterior da glândula por fraca visualização da mesma. Isto leva a uma percentagem considerável de falsos negativos, cerca de 20%, e cerca de 30-45% de *upstaging* ou *downstaging* da lesão. [17]

A próstata não consegue ser totalmente abrangida pela dúzia de amostras retiradas, através da biópsia sistemática usual, daí que, somando ao facto da parte anterior da mesma não ser avaliada, a inclusão da RM como guia tenha ajudado no combate a este défice. A fusão das duas modalidades, RM e US, embora ainda não seja totalmente exata, apresentando um erro de $2,4 \pm 1,2$ mm, tornou a técnica de biópsia ainda mais eficiente, apesar de que, pequenas lesões ainda possam passar despercebidas. [17]

Existem três tipos de biópsia de fusão: *in bore*, *cognitive registration* e *software registration based MRI-TR/TPUS fusion*, sendo que destas, a última, obtém melhores resultados mas, a primeira, é a que é usada, atualmente na TF. Existe ainda a possibilidade de haver uma observação do órgão em tempo real, denominada “tracking” que, através do uso de geradores de campos magnéticos externos, registos de TRUS 3D em tempo real, e deteção angular, colocada em braços robóticos, permite uma avaliação extremamente completa da próstata. [17]

A próstata divide-se, anatomicamente, em três zonas: periférica (70%), transição (5%) e zona central (25%). Os 12 *core*, que atualmente se fazem, são efetuados de acordo com os diferentes sextantes sendo que são obtidas 2 amostras por cada região. [10]

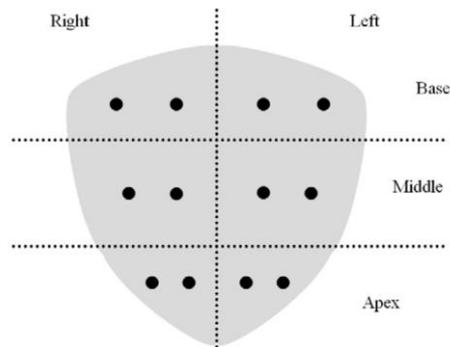


Figura 7. Glândula prostática dividida por zonas de intervenção de biópsia (12 core). Reproduzida com autorização de W. H. Cheng, et al; Prostate Biopsy for the Interventional Radiologist; J Vasc Inter Radiol, 2014, pág 16[10]

As indicações para a realização de biópsia são: TR positivo (rigidez, assimetria, palpação de nódulo), PSA ou velocidade de PSA elevados e, casos em que, no *follow-up*, alguma lesão adquira características malignas. Quanto às contraindicações desta técnica há que ressaltar a presença de coagulopatia, dores anorretais, imunossupressão significativa, prostatite aguda e a ausência de reto.[10]

Antes da realização de qualquer biópsia deve ser feita antibioterapia profilática para que se possa prevenir o risco de infeções associadas à realização da técnica. A escolha do antibiótico prende-se com a capacidade de penetração no tecido prostático e com o seu espectro de ação, sendo que, este deve ser largo e incluir ação contra a *E.Coli*. Tendo isto em conta, o grupo de antibióticos mais usado são as fluoroquinolonas.[10]

A biópsia de fusão aumenta a deteção de CaP de alto risco e diminui a deteção de lesões clinicamente insignificantes face às biópsias ecoguiadas. No entanto, segundo as *guidelines* internacionais em vigor : *PI-RADS v2 (American College of Radiology, European Society of Urogenital Radiology Guidelines; e AdMeTech Foundation)*, a TRUS deve ser o método standard na realização da primeira biópsia, sendo que, o uso da biópsia por mp-MRI ou fusão, deve ser ponderado apenas em situações em que a biópsia se tenha de repetir.[18]

Uma forma de aumentar a capacidade de deteção de CaP nas biópsias é adicionar uma série de biópsias aleatórias, posteriormente às biópsias alvo, ou repetir a biópsia alvo passado algum tempo (6-8 semanas).[18]

Uma vez que a biópsia de fusão obtém resultados significativamente melhores face à biópsia “tradicional”, o uso desta deve ser incentivado. Apesar da técnica de mpMRI ser dispendiosa, comparativamente ao ultrassom, se tivermos em conta os diagnósticos falhados com outras técnicas, ou até mesmo o tratamento administrado, erroneamente, a lesões indolentes, bem como a quantidade de biópsias sistemáticas a que os doentes são submetidos num tratamento de vigilância ativa, provavelmente o parâmetro custo-benefício será, sem dúvida positivo.[17]

ESTADIAMENTO

Quando o CaP se encontra confinado à próstata, as taxas de cura são excelentes sendo, estas situações, as que se caracterizam como candidatas ideais a uma abordagem de terapia focal. No entanto, a presença de possíveis metástases, ganglionares ou à distância, levam a um prognóstico bem mais desfavorável da doença, sendo de extrema importância saber, de antemão, o estadiamento da mesma uma vez que este terá impacto quer no planeamento, quer na monitorização do tratamento a realizar.

A disseção cirúrgica dos gânglios, linfadenectomia, e respetivo exame histológico são os métodos clássicos de análise do compromisso ganglionar. No entanto, esta técnica é demasiado invasiva, tendo havido necessidade de explorar outros métodos que pudessem obter informação semelhante ou, pelo menos, que orientassem na decisão da realização, ou não desta disseção.[19]

O CaP tende a metastizar para o esqueleto, sendo que, a presença de metástases neste componente, também influencia o manuseamento do doente e influencia as suas taxas de sobrevivência a esta patologia.[20]

A maioria dos homens que morre de CaP é, tendo em conta a classificação TNM, N+ ou M+ sendo que, a proporção de M+ tem diminuído ao longo do tempo, traduzindo a provável crescente deteção precoce e rápida intervenção nesta doença. Hoje em dia, mais de 50% dos homens diagnosticados com CaP apresentam doença localizada, constituindo assim, possíveis candidatos à terapia focal.[21]

CINTIGRAFIA ÓSSEA

A cintigrafia óssea (CO) continua a ser o alicerce, segundo as diferentes *guidelines*, no estadiamento do CaP uma vez que, apresenta uma sensibilidade aceitável, está amplamente acessível e acarreta um baixo custo comparativamente com outras técnicas.[22]

Segundo os autores de [20], a realização da CO é redundante numa grande parte dos doentes que têm de ser submetidos à mesma podendo, muitas vezes, este exame ser omitido sem prejudicar a segurança e sobrevida do doente.[20]

Atualmente, não está preconizada a realização de CO em doentes assintomáticos e com PSA <20ng/mL e, apesar de as diferentes *guidelines* concordarem que a CO não deve ser realizada em doentes diagnosticados com CaP de baixo risco, o problema prende-se na ambiguidade em identificar os mesmos.[20] Por exemplo, em alguns estudos, incluindo um realizado em Portugal [23], foram detetadas metástases ósseas em doentes com valores de PSA bem mais inferiores ($\pm 9,5$ ng/mL). Assume-se, por norma que os valores de PSA possam correlacionar-

se com o risco de extensão extra-glandular do CaP, no entanto, e tendo em conta a informação supracitada, não devemos afirmar tal de forma inequívoca.[23]

Apesar da dose de radiação de uma CO ser baixa e inofensiva para o doente, os custos a ela associados, tendo em conta os resultados redundantes que muitas vezes se obtêm, acabam por não justificar, muita das vezes, o seu uso.[20] Urge assim a necessidade de melhorar a performance desta técnica, juntando imagens SPECT/CT que, combinadas com a mesma, permitem uma reconstrução anatómica tridimensional, permitindo uma localização mais exata das lesões. No entanto, este género de *upgrade* à CO não é mencionada em nenhuma guideline exceto na NCCN *guidelines*. [22]

Existem outras técnicas passíveis de serem usadas no estadiamento do CaP e, que apresentam, face à CO, sensibilidade superior. No entanto é preciso ter em conta que as técnicas alternativas acarretam custos mais elevados e, por exemplo, embora a CO face a um exame PET obtenha um número muito elevado de falsos negativos, as melhorias que este novo exame apresenta podem não justificar o investimento que o mesmo exige, devendo realizar-se mais estudos, para avaliar o custo/benefício, desta possível alteração.[20]

TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

As técnicas de imagem convencionais para estagiar a doença prostática são a TC e a MRI. Estas baseiam-se, essencialmente, no parâmetro do diâmetro ($\pm 10\text{mm}$ no menor eixo do nódulo), para inferir se este é ou não uma lesão suspeita de malignidade. De forma a standardizar estes limites, foram criados critérios de imagem denominados *Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)*. No entanto, o uso exclusivo destes critérios leva a muitos erros de estadiamento, traduzindo-se numa fraca sensibilidade destas técnicas, uma vez que, pequenos nódulos podem comportar propriedades malignas microscópicas que, segundo estes parâmetros, são desvalorizados.[19] Segundo [23], estima-se que a grande maioria das metástases ganglionares do CaP sejam de pequenas dimensões ($< 8\text{mm}$ no menor eixo), o que apoia a informação anterior.

Vários estudos afirmam que a TC e MRI possuem uma fraca sensibilidade na deteção nodular, não devendo ser usados, por essa mesma razão, para efeitos de estadiamento.[19]

De forma aumentar a sensibilidade das técnicas, a implementação de mais critérios, para além do tamanho, poderia ser uma abordagem promissora podendo avaliar-se assim o padrão heterogéneo da lesão, os contornos da mesma, entre outras características diferenciadoras. No entanto, estas iriam sempre depender, em grande escala, da interpretação do técnico que realizasse o exame.[19]

No que respeita a MRI, têm-se demonstrado que o uso de agentes de contraste que contenham nanopartículas de *ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)* aumentam a

eficácia desta técnica, tornando possível a identificação de modificações microscópicas, devido à (micro)infiltração do contraste nas células, mesmo antes que estas alterações sejam traduzidas com modificações de tamanho. Esta nova e promissora técnica demonstrou obter sensibilidade na ordem dos 90% e especificidade de 95% no entanto, devido aos seus efeitos adversos e, ao facto destes produtos não se encontrarem amplamente distribuídos e acessíveis nos diferentes países, as suas aplicações clínicas, e o seu papel na tomada de decisão, necessita de ser melhor explorado e fundamentado com novos estudos.[19]

Além destas funcionalidades, a MRI de corpo inteiro pode ser também usada como estadiamento de metástases ósseas, sendo inclusive o melhor método para fazê-lo. Apesar de vantajosa, devido ao seu elevado custo, difícil acesso e tempo de execução, na prática este tipo de abordagem não é amplamente realizado.

TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA POR EMISSÃO DE POSITRÕES

A PET em combinação com TC é usada essencialmente no estadiamento e monitorização tumoral. Em termos de deteção, e no que respeita ao CaP, este método não é o mais adequado uma vez que, devido à sua baixa especificidade, torna-se incapaz de distinguir doença maligna da benigna e até mesmo tecido glandular normal. No entanto, este exame, assume um lugar cada vez mais de relevo no que toca a estadiamento da doença em pacientes já previamente diagnosticados com CaP, tornando possível avaliar a extensão da doença inferindo a sua incidência loco-regional ou possível metastização à distância.[23]

O marcador mais usado nesta técnica, para as mais diversas neoplasias, é o flourodeoxiglucose (^{18}F -FDG) no entanto, este marcador, na próstata, demonstrou ser bastante limitado, muito provavelmente devido ao baixo metabolismo da glucose e baixa expressão de transportadores GLUT-1 no CaP. Além disso, este marcador, não é específico para o cancro, podendo levar a um elevado número de falsos positivos nomeadamente em casos de HBP, prostatite, linfadenite, entre outros.[19]

A molécula ^{11}C -Acetato tem demonstrado excelentes resultados em diversos estudos, uma vez que, além de apresentar um aumento de aproximadamente 60% na deteção nodular face ao FDG, os seus resultados traduzem uma informação mais fidedigna do que a imagem convencional, podendo ser usado quer no planeamento do tratamento a administrar, bem como na sua posterior monitorização. Apesar de haver unanimidade em vários estudos face à potencialidade desta molécula permitir, não só avaliar a presença de doença metastática bem como a possibilidade de deteção do CaP primário, ainda são necessários mais estudos para corroborar esta ideia.[19]

Outro progresso face a esta técnica de estadiamento prende-se com o desenvolvimento de marcadores *Prostate specific membrane antigen (PSMA)* que, no CaP, se encontram na

membrana basal, muito mais fácil de atingir do que no epitélio das células luminais, onde estes antigénios se encontram na glândula normal/sã. A expressão de PSMA vai então correlacionar-se com o grau tumoral da doença, estando significativamente desregulado no CaP, permitindo assim, não só estagiar a doença, como também detetar a atividade da mesma. A técnica de PET com recurso a radiomarcadores PSMA é, neste momento, uma área de investigação em voga, sendo que um dos marcadores mais explorados é o ⁶⁸Ga-PSMA.[19]

Apesar da PET mostrar ser uma técnica de elevado valor e, uma vez que, face à CO, técnica atualmente tida como primeira linha de estadiamento do CaP, permite não só a identificação de metástases ganglionares, mas também ósseas num só exame, podemos inferir que esta técnica seria a melhor aposta no que respeita ao estadiamento desta doença.[20] No entanto, apesar de vários estudos sistemáticos demonstrarem as vantagens da PET face à CO, a grande maioria destes é baseada na avaliação da recorrência da doença e não no estadiamento da mesma, o que coloca um entrave à colocação desta técnica como primeira opção, sendo, para tal, necessário passar de estudos de literatura para estudos clínicos.[22]

TRATAMENTO DO CANCRO DA PRÓSTATA

Neste capítulo serão abordados os tipos de tratamento mais usados no CaP fazendo a distinção entre o tratamento convencional que, ao longo do tempo, foi tido como primeira abordagem perante o diagnóstico desta patologia e o tratamento focal, base deste tema de tese, sendo que nesse item serão abordadas e discutidas as vantagens das técnicas mais utilizadas.

TRATAMENTO CONVENCIONAL

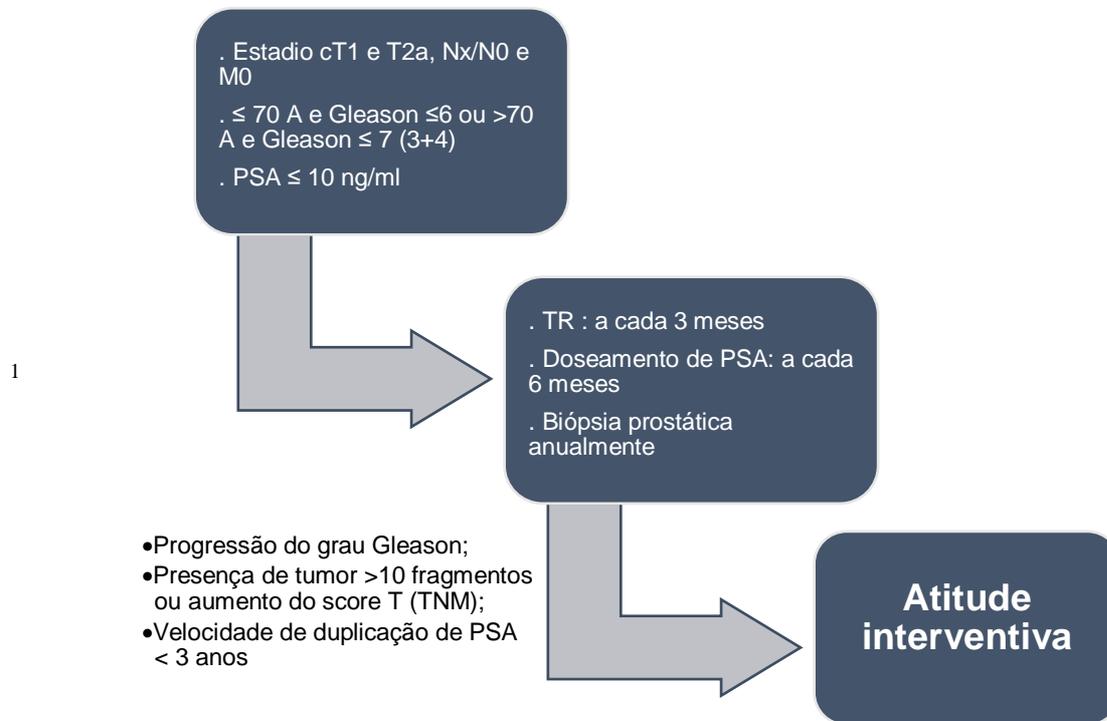
VIGILÂNCIA ATIVA

Esta é uma estratégia que, como o próprio nome indica, baseia-se na vigilância apertada, com recurso a exames clínicos, imagiológicos e serologias, do estadiamento da doença em determinado paciente, não envolvendo o tratamento da patologia até que haja alterações do quadro que o justifiquem.

Apesar das vantagens associadas, e à inibição dos riscos e efeitos laterais das terapias mais agressivas, este tipo de abordagem gera, muitas das vezes, uma ansiedade crescente e constante no homem que, associa esta abordagem à falta de tratamento necessário da patologia em causa. Saliencia-se assim a necessidade de ser discutida com o doente a possibilidade de o tratamento do CaP poder passar por cirurgia ou radioterapia caso o deseje ou até mesmo explicar que, apesar da abordagem inicial ser de vigilância ativa, a qualquer

momento, consoante alterações que o justifiquem nos exames de rotina, poderá precisar de outro tipo de abordagem no futuro. [24], [25]

O esquema seguinte pretende sintetizar no que consiste a vigilância ativa e em que pacientes, com uma esperança média de vida superior a dez anos, esta pode ser uma opção:



PROSTATECTOMIA RADICAL

É um tratamento que existe há bastante tempo no que refere à abordagem a esta patologia logo, à partida, é das opções onde existe uma maior experiência. Esta abordagem consiste na excisão da próstata, juntamente com as vesículas seminais, e uma posterior anastomose vesico-uretral. Juntamente com esta técnica pode ser realizada linfadenectomia pélvica que, quando aconselhada, deve ser alargada, ou seja, devem ser retirados os gânglios da cadeia da artéria e veia ilíaca externa, da fossa obturadora, gânglios craneais e caudais ao nervo obturador e os mediais e laterais à artéria ilíaca interna.[24]

O objetivo desta abordagem terapêutica é curativo e esta pode ser realizada quer por via aberta quer por via laparoscópica. A mortalidade associada à técnica é baixa, no entanto as sequelas que podem advir da sua realização, incontinência urinária e disfunção erétil, são as principais preocupações associadas.

Esta abordagem tem sido a técnica padrão nos estadios T2b-T2c ou Gleason 7 ou PSA=10-20ng/mL.

¹ Na biópsia anual, caso o nº de fragmentos < 10 repetir após 6 meses

Para CaP localizado de alto risco T3a, Gleason 8-10 e PSA>20ng/mL, embora não exista consenso acerca do tratamento mais adequado, a prostatectomia total pode ser uma boa opção em doentes que apresentem baixo volume tumoral e não tenham invasão de esfíncter uretral nem da parede pélvica. Para CaP localizado de muito alto risco (T3b-T4, N0 ou qualquer T, N1 ou T3b-T4N0), necessitam de uma abordagem multimodal e, embora ainda não haja consenso em relação às combinações mais eficazes, a prostatectomia é válida como opção inicial desde que o tumor tenha volume reduzido e não se encontre fixo à parede pélvica ou haja invasão uretral.[24], [25]

Todos os doentes submetidos a esta técnica devem ser avisados da perda definitiva de ejaculação, sendo que se torna crucial, em indivíduos jovens, que queiram ser pais, alertar para esta ocorrência para que possa ser oferecida a criopreservação de gâmetas.

O seguimento dos doentes submetidos a este tratamento deve ser feito com recurso a exame físico, doseamento de PSA (realizado 1 mês após a cirurgia, de 6-6meses até aos 5 anos e depois anualmente), e estudos imagiológicos caso a clínica assim o justifique. No entanto, este seguimento, não implica que o mesmo seja especializado podendo o doente ser seguido no seu centro de saúde com consultas cada vez mais espaçadas no tempo.[24]

Quanto à recidiva bioquímica após cirurgia, esta pode ocorrer quer localmente, quer à distância, sendo que um aumento de PSA>0.2ng/mL em duas determinações consecutivas nos deve alertar para esse facto.

Muitas das vezes a radioterapia é usada como tratamento adjuvante associado à prostatectomia, principalmente a partir do CaP de risco ligeiro/moderado. Quanto à terapia hormonal esta não deve ser usada nem como tratamento neoadjuvante à PR, qualquer que seja o estadio, nem como adjuvante em qualquer estadio N0.

RADIOTERAPIA

Existem dois tipos de radioterapia (RT), a radioterapia externa e a braquiterapia, sendo que estes podem ainda ser divididos em vários subtipos.

Importa salientar que, quando usamos um método de radioterapia externa temos de ter noção que, em relação ao tratamento prostático, existem órgãos/volume alvo (próstata, parte ou totalidade das vesículas seminais e a região ganglionar que pode ser contabilizada consoante a recorrência da doença), ou seja, partes do corpo que queremos tratar e existem órgãos de risco circundantes que, queremos evitar ao máximo que sejam expostos a radiação (bexiga, o reto, intestino, cabeças do fémur e bulbo peniano).

A RT externa pode ser realizada através de RT de intensidade modulada, ou RT de imagem guiada. A primeira opção permite que sejam dadas doses maiores, direccionadas aos volumes alvo, ou menores, nos órgãos de risco, de radiação, na mesma sessão, sendo que o

planeamento da RT é realizado com recurso a imagens obtidas, previamente, por TC. Quanto à RT de imagem guiada esta permite a deteção diária da próstata, tendo em conta as deslocações que esta adquire consoante, por exemplo, a bexiga esteja cheia ou vazia, bem como pela presença ou ausência de fezes ou gases na ampola retal. Isto permite uma maior exatidão na localização do órgão e respetivas lesões permitindo que haja uma menor toxicidade associada ao tratamento.[24]

A toxicidade da RT face ao trato gastrointestinal e geniturinário podem aparecer tardiamente daí ser importante ter isto presente.

Tendo em conta o estágio do CaP, o tipo de tratamento adequado, segundo as *guidelines* EAU[25] é:

- CaP baixo risco: RT de intensidade modulada;
- CaP de risco intermédio: RT de intensidade modulada com dose escalada ou combinação de RT com braquiterapia;
- CaP localizado de alto risco: Modalidade combinada de RT de intensidade modulada com dose escalada e terapia hormonal de longa duração;
- CaP localmente avançado: RT associada a terapêutica hormonal.

BRAQUITERAPIA

A braquiterapia (BT), que pode ser dividida em BT de alta dose ou BT de baixa dose, consiste na colocação, temporária ou permanente respetivamente, de sementes radioativas na glândula prostática. Este tipo de abordagem permite tratar lesões alvo e preservar órgãos de risco, principalmente bexiga e reto, sendo muitas vezes usada em esquema de monoterapia:

- CT1 – cT2a, Gleason ≤ 7 (3+4) e PSA < 10ng/mL;
- $\leq 50\%$ fragmentos de próstata envolvidos;
- Volume prostático < 50cc.

A colocação das sementes é realizada através de agulhas vetores que as introduzem dentro da próstata. Estas estão carregadas radioativamente sendo que a sua atividade decai progressivamente com o tempo até atingir um estado quase inerte na BT de baixa dose ou, no caso de um tratamento com dose mais elevada (BT alta dose), são retiradas do órgão após a sessão.[24], [25]

Apesar dos riscos associados, nomeadamente o risco anestésico e de retenção urinária aguda, bem como das limitações desta técnica face à doença extraprostática, uma das grandes vantagens desta abordagem é o tratamento da lesão intraprostática sem colocar em risco órgãos circundantes, evitando assim lesões nos mesmos. Por esse motivo, esta técnica é amplamente usada na abordagem de tratamento focal do CaP sendo que, no capítulo seguinte será discutida com maior pormenor.

TRATAMENTO FOCAL

Apesar dos bons resultados em termos curativos da RT e da PR temos de ter em conta as consequências que as mesmas trazem aos homens que se submetem a estes tratamentos e é na perspectiva de evitar estes efeitos secundários que a terapia focal (TF) emergiu. Esta pretende oferecer um tratamento potencialmente curativo, direcionado apenas à lesão, sem os potenciais efeitos colaterais da terapêutica convencional.

Na maioria dos casos o CaP é uma doença multifocal, no entanto, 15% apresenta-se como unifocal. Mas será a multifocalidade do CaP um problema na abordagem da TF?

Existem inúmeros cancros, mama, rim, pâncreas, entre outros, onde a terapia radical está a ser posta de lado em prol de uma abordagem mais local e direcionada à lesão apresentada. De facto, este tipo de abordagem baseia-se na ideia de que as lesões que são deixadas por tratar, nesta abordagem menos agressiva e focal, com o tempo, ficam inertes durante longos períodos e não estão associadas a metastização.[26] Na próstata já é claro que as lesões que levam à progressão da doença, com consecutiva invasão local ou até mesmo metastização, se associam a lesões de grandes dimensões ou de elevado grau “index lesion”, sendo que, lesões satélites não são valorizáveis em termos de proposta terapêutica. Com isto podemos afirmar que o *index lesion* determina o poder metastático da doença, ou seja, lesões de baixo grau e baixo volume não necessitam de um tratamento tão agressivo.[26]

No entanto, em [26] também é referido que, apesar do supracitado, registaram-se algumas mortes associadas a tumores de baixo grau, embora estas, sejam em número muito diminuto, o que nos alerta para o facto da importância de uma seleção adequada de possíveis candidatos a uma TF.

A TF implica que haja certeza de que a lesão alvo é de grau baixo-intermédio risco e que não possui invasão extracapsular associada. O tratamento tem, no fim, de assegurar que toda a área alvo é tratada sem que residam lesões tumorais, quer na área tratada quer na envolvente.[27] Para isto torna-se crucial uma boa informação prévia da lesão quer em termos anatomopatológicos, grau de Gleason, quer em termos imagiológicos. Mas será que existe tecnologia imagiológica que consiga, com grau de certeza aceitável, identificar a maioria das lesões de CaP bem como definir margens de segurança para o tratamento do mesmo?

No que respeita à imagiologia ela torna-se crucial nas 3 fases principais da TF [27]:

- Seleção de pacientes e planeamento do tratamento²;
- Guia de tratamento;
- Follow-up da TF.

² Risco baixo-intermédio ($\leq T2$; Gleason $\leq 4+3$ e PSA < 20 ng/mL com lesão alvo confinada a um lobo prostático)

A mpMRI dada à sua elevada resolução e contraste, conseguindo assim identificar lesões que outras técnicas não conseguem, e uma vez que apresenta um VPN elevado [26], surge como melhor opção na seleção de candidatos e *follow-up*, sendo que este deve ser realizado após 6 e 12 meses do tratamento, ressalvando que qualquer alteração denotada nas imagens, deve ser alvo de biópsia. A TRUS, uma vez que apresenta facilidade na aquisição de imagem em tempo real, torna-se uma ferramenta bastante útil como guia no tratamento. No futuro espera-se que a fusão das duas técnicas, TRUS-mpMRI, seja a escolha primária em todas as fases da TF.[27]

De acordo com um consenso *Delphi* [28], ainda existem várias incertezas no que respeita à TF. Além da própria definição da abordagem focal ter mudado ao longo dos anos, não existe ainda consenso face à TF mais adequada, nem quanto à definição de sucesso terapêutico desta abordagem. Na TF não há uma definição exata de progressão da patologia como existe, por exemplo, na PR em que usam a recorrência bioquímica para avaliar a recorrência da doença. Tendo em conta este facto, os especialistas assumem que qualquer aumento do *score* de Gleason, aumento do volume da lesão nas imagens de *follow-up*, bem como, os aumentos no número positivo de biópsias realizadas devem ser tidos em conta como recidiva patológica. Atenta, antes de mais, o facto de que a TF tem como objetivo prevenir ou adiar uma abordagem radical da doença em pacientes que possam beneficiar da mesma, sem nunca colocar em risco a segurança oncológica do mesmo.[28]

Das variadas técnicas existentes numa abordagem focal, as que têm merecido especial atenção são a criocirurgia, a HIFU e a braquiterapia, sendo que estas serão as técnicas exploradas neste trabalho.

Apesar de todas as boas intenções que advém deste tipo de tratamento, ainda existem poucos estudos realizados que possam comprovar efetivamente os benefícios, principalmente a longo prazo.[26]

Não nos podemos esquecer que, enquanto clínicos, a segurança, mas também a vontade e o bem-estar do paciente são a nossa maior prioridade. Tendo em conta esse facto o doente deve ser sempre informado das consequências dos tratamentos que propomos, bem como de todas as escolhas alternativas que possam ser apresentadas, nunca esquecendo que “Nenhum homem aceitará o peso dos efeitos secundários associados a uma terapia se isso não lhe der em troca uma certeza maior de esperança média de vida com qualidade”. [26]

CRIOCIRURGIA

A crioablação foi reconhecida em meados de 1996 pela *American Urological Association* (AUA) como opção de tratamento do CaP. Desde então, registaram-se inúmeras evoluções e aperfeiçoamentos da técnica quer em termos dos canais de chegada do gás utilizado, do

controlo por US da formação da “ice-ball” e da inclusão de sensores termais que permitiram não só melhorar a técnica bem como reduzir os seus efeitos adversos.[29]

Segundo a *Cryo Online Data (COLD)* houve um aumento de 2,1% (1999) para 38,2% (2007) no que respeita ao uso da crioterapia no CaP localizado, sendo que, em comparação com o tratamento de toda a glândula com a mesma técnica, os resultados obtidos foram semelhantes.[30]

Em 2008 a AUA determinou esta técnica como uma das melhores abordagens ao CaP localizada ou até mesmo como melhor opção no tratamento da doença recorrente confinada ao órgão. No entanto, embora tenha sido reconhecida cedo como uma terapêutica alternativa, esta abordagem ainda não é amplamente usada na prática clínica e, a escassez de dados, torna o estudo do seu uso/benefício bastante limitado.[29]

A técnica de crioterapia consiste no equilíbrio do uso de dois gases, com propriedades diferentes, que permitem congelar/descongelar zonas da próstata que se queira tratar, conseguindo assim uma crioablação precisa da lesão identificada. Com o gás de árgon são congeladas as zonas alvo pretendentes e, uma vez que o gás é pressurizado, é possível usar provas ultrafinas permitindo que exista uma formação mais precisa de *ice balls*. O uso do hélio permite reverter o efeito provocado pelo gás de árgon, permitindo um maior controlo da técnica e do volume da área que se quer tratar. Este controlo é feito por ciclos denominados “freeze-thaw” sendo que por norma são realizados dois por sessão de crioterapia. Todos os pacientes submetidos a esta técnica devem realizar previamente uma boa preparação intestinal a fim de que a imagem obtida por TRUS seja a melhor possível. As zonas congeladas criam uma sombra no US não permitindo a visualização de zonas anatómicas anteriores às mesmas.[29] A temperatura letal é geralmente assumida entre os -20°C e -40°C dependendo da taxa de congelamento, da duração da mesma e do número de ciclos *freeze-thaw* usados. Torna-se assim crucial delimitar bem a área alvo em que se quer incutir necrose tecidular ao mesmo tempo que se poupa a área envolvente. A necessidade de bons testes de imagem que permitam uma maior eficácia do tratamento deve ser respeitada, sendo que a técnica mais usada é a MRI. Segundo [31] deve ser respeitada uma margem de um mínimo de 5mm á volta da lesão que se pretende tratar. Isto levanta algumas questões face ao volume e localização do tumor que pode, ou não, ser submetido a esta técnica uma vez que, por exemplo, uma lesão na área posterior pode não conseguir respeitar este mínimo de margem pela proximidade ao reto.[31]

Embora seja uma técnica promissora no tratamento focal esta apresenta algumas complicações associadas, nomeadamente a perfuração da uretra, ou mesmo bexiga, e o congelamento da uretra, sendo que para esta última, é usado um fluxo constante de solução salina aquecida.[29]

A definição de recorrência bioquímica tida na terapêutica convencional, não pode ser igual perante uma abordagem focal. Os valores de PSA tornam-se bastante limitados na suposição de recidiva uma vez que, na TF, estes nunca chegam a ficar indetetáveis. No entanto, após uma TF ocorre uma diminuição do valor de PSA, indicando que a *index lesion* foi tratada, mas, uma vez que permanece no homem parte da próstata que não foi intervencionada, persiste sempre um valor residual de PSA. Quanto ao *follow-up* é recomendado a realização de biópsias quer da zona tratada quer da sã para se detetar persistência, recorrência ou ocorrência de novo da doença independentemente dos valores de PSA apresentados.[32]

Uma das grandes vantagens da crioablação focal é o facto de, além de apresentarem resultados semelhantes face a uma abordagem de toda a glândula com a mesma técnica, a probabilidade de preservação da função erétil é de 58% enquanto a abordagem radical apresenta valores de 32,3%.[30]

HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND

A HIFU, enquanto técnica terapêutica, surgiu nos inícios do século XX e era usada em distúrbios do SNC tendo, como base, pequenas lesões que criava a nível do córtex cerebral profundo. Após décadas de evolução da técnica, esta foi sendo utilizada nas mais diversas patologias incluindo glaucomas, ablação tumoral hepática, entre outros. Apenas em meados de 1990 é que a HIFU começou a tornar-se uma alternativa de tratamento na HBP e CaP, sendo que em 1992 foram publicados os primeiros estudos *in vivo*, realizado em ratos, acerca da capacidade desta técnica tratar tumores malignos localizados da próstata.

A HIFU é uma técnica baseada na produção de temperaturas intensas, através de ultrassom que provocam, através de dois mecanismos principais, hipertermia e cavitação acústica, necrose coagulativa do tecido. Este dano pode ser controlado através da potência e duração do pulso de US, permitindo assim a precisão associada á técnica, evitando assim que as áreas envolventes da lesão que se quer tratar sejam afetadas.

Face á crioterapia e às outras terapias focais, a HIFU apresenta como vantagem o facto de ser uma técnica não invasiva e não ionizante, podendo ser repetida sem efeitos cumulativos associados. O procedimento pode ser realizado em ambulatório e com recurso a anestesia raquidiana diminuindo assim riscos associados ao internamento.[33]

Esta técnica pode ser usada em pacientes com CaP T1c-T3 que possam ter contraindicações cirúrgicas ou até mesmo como primeira abordagem terapêutica, sendo que nesta os estádios devem variar entre T1 e T2. No entanto, não está aconselhado o seu uso em próstatas com volumes >40mL. O seu uso está contraindicado em pacientes com história pessoal de fistula rectal ou que tenham estenose ou ressecção rectal.

As complicações mais comumente associadas a esta técnica são retenção urinária, ITUs, incontinência urinária e disfunção erétil, embora estas aconteçam numa taxa bastante reduzida.

O *follow up* realizado em vários estudos mostra que, após esta abordagem terapêutica, a percentagem de biópsias negativas é de 35-95% sendo-lhe atribuída uma sobrevivência sem doença aos 5 anos de 61.2-95%, demonstrando, a sua relativa eficácia. No entanto existe uma grande falta de estudos e dados face a esta técnica, o que torna qualquer tipo de prospetiva pouco fiável.[33]

Apesar da escassez de dados, principalmente face a comparações entre as diferentes técnicas focais ou quer destas face á abordagem convencional, a maioria dos estudos realizados demonstra que a HIFU é uma boa técnica no que respeita ao controlo local, tornando-se uma boa opção em pacientes com CaP de baixo a intermédio risco.[34]

BRAQUITERAPIA

A maior parte do CaP ocorre na zona periférica da próstata e apenas na minoria das vezes pode envolver a sua base anterior. Tendo em conta este fator e o facto das sementes usadas na braquiterapia serem carregadas radioactivamente, as que são colocadas na zona mais anterior associam-se a uma maior toxicidade urinária associada a sintomas obstrutivos. É neste ponto que a abordagem focal deste tipo de técnica apresenta maiores vantagens. Consolidando o facto da grande maioria do CaP ocorrer na zona periférica poderemos abordar apenas essa zona, em doentes de CaP de baixo risco, evitando assim a toxicidade inflétida na zona anterior associada à BT total. No entanto este tipo de abordagem não pode ser realizado em doentes de risco intermédio ou superior uma vez que, face á BT total, não apresenta resultados favoráveis.[35]

Tabela 4. Pré-requisitos para a realização de Braquiterapia focal Adaptada com autorização de Stephen Langley, et al.; Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer; BJU International, 2012, pág 9 [37]

Esperança de sobrevivência >10 anos
PSA ≤ 15 ng/mL
mpMRI
Biópsia guiada por <i>template</i>
Doença unilateral; Lesão <0,5mL com ou sem doença clinicamente insignificante contralateral
Gleason ≤ 7 (3+4)
Estadio tumoral ≤ T _{2b}
Volume prostático ≤ 60mL

O objetivo da BT focal torna-se então conseguir um controlo efetivo da doença de baixo risco evitando/reduzindo os riscos de toxicidade, quer rectal quer genitourinária, associados a uma abordagem total. Apesar destas vantagens, existem ainda poucos estudos e dados que permitam afirmar, com certeza, o grau de eficácia e segurança oncológica destas técnicas.[36] A ausência de uma boa penetração do US pode levar a que o estudo da glândula prostática seja incompleto e limitado, sendo que por isso, alguns autores defendem que este tipo de abordagem deva ser usado apenas em doentes com baixos volumes prostáticos e sem áreas de calcificações associadas. Deve ser, preferencialmente, usada a mpMRI, idealmente antes das biópsias, para evitar artefactos associados à hemorragia intraprostática subsequente. No entanto, o melhor método de avaliação pré-tratamento é a técnica de imagem de fusão. A biópsia recomendada é a por *template* uma vez que 12 *cores* foram considerados insuficientes na seleção de candidatos.[37]

BRAQUITERAPIA DE BAIXA DOSE

A BT de baixa dose consiste, como explicado em capítulos anteriores, na inserção de sementes radioativas, de forma permanente que, ao longo do tempo, vão perdendo a sua capacidade radioativa tornando-se praticamente inertes.

O tipo de isótopo usado é o ^{125}I , uma vez que os outros ^{103}Pd e ^{131}Cs , juntamente com o edema associado à picada da colocação das sementes, podem sofrer migração ou mesmo perda de potência devido à sua baixa semivida. Quanto ao tipo de semente usada e, para evitar migrações geográficas das mesmas, parâmetro crucial numa TF, estas devem ser do tipo “linked seeds”. No que respeita à sua atividade, uma baixa atividade parece ser preferencial uma vez que permite que as sementes sejam colocadas mais próximas entre si, parâmetro benéfico na prescrição da dose para o volume alvo. Este, ao contrário da BT total, que é definido como toda a glândula mais 3mm de margem, na TF, cinge-se à localização e extensão da área visivelmente alterada.[37]

Consoante o comportamento da doença são escolhidas diferentes abordagens da BT de baixa dose:

- Doença unilateral: Ultra-focal³ ou focal (hemiglândula) – 145 Gy;
- Index lesion uniltateral e doença clinicamente insignificante contralateral: focused therapy (145Gy) do lado da lesão associada a uma baixa dose do lado contralateral.

³ Apenas sementes de baixa dose

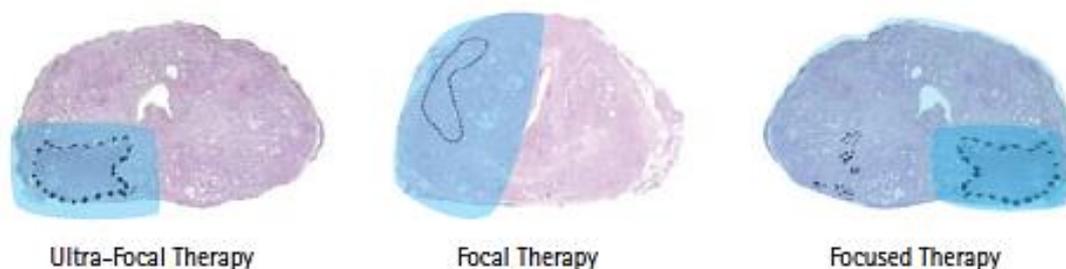


Figura 8. Diferentes tipos de abordagem na Braquiterapia focal. Reproduzida com autorização de Stephen Langley, et al.; Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer; BJU International, 2012, pág 10 [37]

Após a implementação das sementes é recomendada uma dosimetria após 24h ou 4 semanas para avaliar a qualidade do procedimento.

Quanto ao *follow-up*, este deve ser realizado através de imagens de mpMRI, uma vez que, a histologia destas lesões só é viável após 2-3 anos do tratamento e, mesmo assim, pode ser bastante difícil a sua interpretação.[37]

Caso a doença recorra do mesmo lado da lesão as melhores técnicas de “salvage” são a crioterapia e a HIFU, sendo que esta última está associada a um maior risco de fístula reto-uretral. Caso a doença surja no lado contralateral, qualquer tipo de TF, caso seja doença de baixo risco, pode ser usada com intenção curativa.[37]

BRAQUITERAPIA DE ALTA DOSE

A BT de alta dose (BTAD) consiste na colocação intraprostática, temporária, de sementes radioativas. Contrariamente á técnica anterior esta requer hospitalização do doente e, após o tratamento feito, as sementes são retiradas.

A BTAD tem excelentes resultados como monoterapia, permitindo uma alta probabilidade de controlo do PSA ao longo do tempo. Baseado nisto, a BTAD focal apresenta, face á abordagem total, a vantagem de uma menor toxicidade, igualmente referida na BT de baixa dose. Segundo [36] a eficácia do tratamento focal é semelhante ao conseguido numa abordagem total embora, se defenda que, a distribuição dos cateteres não deva ser baseada simplesmente como a metade esquerda ou direita da glândula uma vez que pode ocorrer vazamento de radiação para a zona contralateral. Outro benefício associado a esta técnica é o facto da ausência de escalamento de dose radioativa, que se associa a taxas de toxicidade maiores.[36]

CONCLUSÃO

Há uma preocupação crescente face à quantidade de homens que são diagnosticados com CaP atualmente. Acresce o facto alarmante da maioria destes serem tratados com abordagens radicais que, além de excessivas, em grande parte dos casos, levam a consequências funcionais capazes de arruinar a qualidade de vida dos doentes.

O conceito de terapia focal baseado na premissa de oferecer, em homens corretamente selecionados, tratamento dirigido à parte lesada, e clinicamente significativa, torna-se então uma nova forma de abordagem, tão efetiva quanto a convencional, mas com a vantagem de se associar a taxas de morbilidade bem mais baixas. A enorme disparidade que existe entre a prevalência histológica do CaP e o risco de morte associado a este ($\sim 2\%$) enfatiza o facto de que pacientes com CaP de baixo risco podem ser tratados com medidas menos agressivas, diminuindo assim os custos de tratamento associados e a morbilidade associada ao tratamento sem nunca perder a janela de oportunidade de intervenção mais agressiva, caso venha a ser necessário, uma vez que estes se mantêm vigiados.

No entanto, e como se pode depreender com este trabalho, a terapia focal ainda é uma abordagem que, apesar de conhecida e já realizada por alguns centros a nível mundial, carece de estudos e dados clínicos, quer de seleção de candidatos quer do *follow-up* dos mesmos, que permitam o seu uso efetivo, ou até mesmo, a colocação desta abordagem como terapêutica *standard* nas *guidelines* mundiais.

Pode-se concluir que em termos de diagnóstico a emergência da mpMRI permitiu uma avaliação e seleção mais fidedigna dos candidatos à terapia focal, bem como um conhecimento alargado da extensão e comportamento da lesão, sendo que a imagem de fusão, provavelmente, será o futuro do diagnóstico do CaP, tornando-a uma ferramenta crucial na decisão da eventual realização de biópsia prostática, requerida, por exemplo, em lesões que aparentem ter aspecto mais agressivo.

Embora não se possa indicar, com certeza, qual das técnicas focais é a mais eficaz, por escassez de estudos comparativos, a HIFU, perante as outras, tem a vantagem de ser uma técnica menos invasiva, não ionizante, sem efeitos cumulativos e que é possível realizar em ambulatório podendo tornar-se, numa das técnicas de eleição quer de clínicos quer de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. N. Bashir, "Epidemiology of prostate cancer," *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 16, no. 13, pp. 5137–5141, 2015.
- [2] A. Manuscript, "Challenges in Clinical Prostate Cancer: Role of Imaging," vol. 192, no. 6, pp. 1455–1470, 2010.
- [3] M. Valerio, M. Emberton, and H. U. Ahmed, "Focal therapy will become a standard option for selected men with localized prostate cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 32, pp. 3680–3681, 2014.
- [4] B. Jorge, "ACTA Urológica Portuguesa Focal therapies for the treatment of localized prostate cancer : The role of irreversible electroporation - Present or future ?," vol. 33, no. 3, pp. 104–108, 2016.
- [5] P. Puech, A. Villers, A. Ouzzane, and L. Lemaitre, "Prostate cancer: Diagnosis, parametric imaging and standardized report," *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 95, no. 7–8, pp. 743–752, 2014.
- [6] N. B. Delongchamps, "Prostate cancer: Review in 2014," *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 95, no. 7–8, pp. 739–742, 2014.
- [7] S. J. Freedland, "Screening, risk assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer," *Cancer*, vol. 117, no. 6, pp. 1123–1135, 2011.
- [8] IARC, "World Health Organization." [Online]. Available: <http://gco.iarc.fr/today/home>. [Accessed: 20-Dec-2018].
- [9] P. Nunes, F. L. Pimentel, F. Pina, and F. Rolo, "Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal – ReNaCaP," a, pp. 39–45, 2010.
- [10] P. Yan, J. Kruecker, P. A. Pinto, and P. L. Choyke, "Prostate Biopsy for the Interventional Radiologist Cheng," vol. 25, no. 5, pp. 675–684, 2015.
- [11] A. N. Hoang *et al.*, "Image Guidance in the Focal Treatment of Prostate Cancer," vol. 22, no. 4, pp. 328–335, 2018.
- [12] S. Byun, "Classification of Focal Prostatic Lesions on Transrectal Ultrasound (TRUS) and the Accuracy of TRUS to Diagnose Prostate," vol. 10, no. June, 2009.
- [13] A. Manuscript and P. C. Detection, "Prostate Cancer Detection and Diagnosis: The Role of MR and its Comparison to other Diagnostic Modalities – A Radiologist's Perspective," vol. 27, no. 1, pp. 1–27, 2015.
- [14] B. G. Muller *et al.*, "Role of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer : a Delphi consensus project," pp. 698–707, 2014.
- [15] V. Catalá, J. C. Vilanova, J. M. Gaya, F. Algaba, and T. Martí, "Multiparametric magnetic resonance imaging and prostate cancer : What ' s new ? &," *Radiol. (English Ed.)*, vol. 59, no. 3, pp. 196–208, 2017.
- [16] M. J. S. K. J. Tay, A. W. P. D. M. De Bruin, and J. F. J. J. F. A. K. George, "Utilization of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in clinical practice and focal

- therapy : report from a Delphi consensus project,” pp. 695–701, 2017.
- [17] J. T. Rothwax, A. K. George, B. J. Wood, and P. A. Pinto, “Multiparametric MRI in Biopsy Guidance for Prostate Cancer : Fusion-Guided,” vol. 2014, 2014.
- [18] S. Tewes *et al.*, “Evaluation of MRI / Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy Using Transrectal and Transperineal Approaches,” vol. 2017, 2017.
- [19] S. Sankineni, A. M. Brown, and M. Fascelli, “Lymph Node Staging in Prostate Cancer,” 2015.
- [20] H. D. Zacho *et al.*, “Validation of contemporary guidelines for bone scintigraphy in prostate cancer staging : A prospective study in patients undergoing radical prostatectomy Validation of contemporary guidelines for bone scintigraphy in prostate cancer staging : A prospective study in patients undergoing radical prostatectomy,” vol. 1805, no. March, 2016.
- [21] J. Thomas *et al.*, “Diagnostic characteristics of lethal prostate cancer,” *Eur. J. Cancer*, vol. 84, pp. 18–26, 2017.
- [22] L. J. Petersen, Y. Shuysky, and H. D. Zacho, “Staging practice for prostate cancer varies and is not in line with clinical guidelines,” no. December, pp. 1–5, 2016.
- [23] P. Lapa, R. Silva, T. Saraiva, and A. Figueiredo, “ACTA Urológica Portuguesa PET / CT com Fluorocolina-F18 no estadiamento inicial do carcinoma da próstata,” vol. 33, no. 3, 2016.
- [24] F. C. da S. G. P. Génito-Urinário, “Recomendações Clínicas no Tratamento do Carcinoma da Próstata,” 2013.
- [25] N. Mottet *et al.*, “EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer,” 2017.
- [26] E. J. Bass and H. U. Ahmed, “Focal Therapy in Prostate Cancer: A Review of Seven Common Controversies,” *Cancer Treat. Rev.*, 2016.
- [27] A. Manuscript and T. Guidance, “Imaging Modalities in Focal Therapy: Patient Selection, Treatment Guidance and Follow-up BG,” vol. 24, no. 3, pp. 218–224, 2015.
- [28] A. W. P. T. M. D. R. O. Ukimura and W. Van Den Bos, “Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer : report from a Delphi consensus project,” pp. 1373–1382, 2016.
- [29] S. Al Ekish, M. Nayeemuddin, M. Maddox, and G. Pareek, “The Role of Cryosurgery of the Prostate for Nonsurgical Candidates,” pp. 423–428, 2013.
- [30] R. Donalisio and F. J. Kim, “DIFFERENCE Focal Cryotherapy in Low-Risk Prostate Cancer : Are We Treating the Cancer or the Mind ? The Cancer,” vol. 41, no. 1, pp. 5–9, 2015.
- [31] C. G. Overduin, S. F. M. Jenniskens, and J. P. M. Sedelaar, “Percutaneous MR-guided focal cryoablation for recurrent prostate cancer following radiation therapy : retrospective analysis of iceball margins and outcomes,” pp. 4828–4836, 2017.
- [32] M. Durand *et al.*, “Focal cryoablation : a treatment option for unilateral low-risk prostate cancer,” pp. 56–64, 2014.

- [33] E. R. Cordeiro, X. Cathelineau, S. Th, M. Marberger, S. Crouzet, and J. J. M. C. H. De Rosette, "High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer," 2012.
- [34] C. Allen, "Beam distortion due to gold fiducial markers during salvage high-intensity focused ultrasound in the prostate."
- [35] P. L. Nguyen *et al.*, "Updated Results of Magnetic Resonance Imaging Guided Partial Prostate Brachytherapy for Favorable Risk Prostate Cancer: Implications for Focal Therapy," vol. 188, no. 4, pp. 1151–1156, 2013.
- [36] M. Kamrava *et al.*, "Focal high-dose-rate brachytherapy : A dosimetric comparison of hemigland vs . conventional whole-gland treatment," *Brachytherapy*, vol. 12, no. 5, pp. 434–441, 2013.
- [37] S. Langley *et al.*, "Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer," pp. 7–16, 2012.